

616.36

P 25

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

**Victor Pântea**

# **HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CRONICE**

*(etiologie, epidemiologie, patogene,  
tabloul clinic, diagnostic,  
tratament și profilaxie)*

Chișinău 2014

016.36  
1325

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Facultatea de Educație Continuă în Medicina și Farmacie  
Catedra Boli infecțioase

Victor Pânteș

**HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CRONICE  
(ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, PATOGENIE, TABLOUL  
CLINIC, DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI PROFILAXIE)**

14.00.10- BOLI INFECȚIOASE

• 725821

SL2

Chișinău – 2014

*Aprobat de Consiliul de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
(procesul verbal nr. 3 din 25 octombrie 2012)*

**Autorul:**

*Victor Pântea* profesor universitar, doctor habilitat în medicină,  
Catedra boli infecțioase FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenți:**

*Constantin Andriuță* profesor universitar, doctor habilitat în medicină,  
Catedra boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală,  
Om Emerit al RM.

*Ion Țăbărnea* profesor universitar, doctor habilitat în medicină,  
șef Catedră medicină internă N3.

Monografia este dedicată dascălului meu Isaak Drobinski, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, fondatorul școlii de hepatologi-infecționiști din Republica Moldova, și medicilor infecționiști cu care am activat timp de 40 ani în cadrul IMSP SCBI „T. Ciorbă”.

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

Pântea, Victor.

Hepatitele virale acute și cronice: (etiologie, epidemiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament și profilaxie) / Victor Pântea; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Fac. de Educație Continuă în Medicină și Farmacie, Catedră Boli infecțioase. - Chișinău : S. n., 2014 (Tipografia-Sirius). - 260 p. Referințe bibliogr.: p. 232-259 (310 tit.). - 400 ex.

ISBN 978-9975-57-160-9.

616.36-002-07/-08

P 25

## PREFAȚĂ

Problema hepatitelor virale rămâne una de importanță globală. În sec. XX peste 2 miliarde de oameni au contractat virusul hepatic B, anual, de diferite forme ale infecției cu acest virus, mor circa 2 milioane de oameni. Vaccinarea contra virusului hepatic B a dus la micșorarea morbidității prin această hepatită, preponderent la copiii, dar nu și la eradicarea ei.

Infecția cu virusul hepatic C este o problemă nu mai puțin importantă decât infecția cu virusul hepatic B. Întrucât nu există un vaccin eficient, problema primordială este diagnosticarea și inițierea tratamentului antiviral care duce la eradicarea virusului hepatic C la un procent destul de mare de bolnavi.

Hepatita virală D este o infecție endemică pentru Republica Moldova și un diagnostic corect și prompt, urmat de un tratament adecvat, asigură reducerea morbidității prin această infecție.

Problemele legate de aceste hepatite sunt reflectate în monografia profesorului universitar, doctorului habilitat în medicină Victor Pântea. De rând cu hepatitele parenterale B,C,D,G,TTV, SENV au fost oglindite și hepatitele cu mecanismul fecal-oral de transmitere așa ca hepatitele virale A, E și F. Sunt prezentate particularitățile clinice, diagnosticul de laborator modern și tratamentul antiviral de elecție și cel de perspectivă. Cititorul va face cunoștință și cu formele oculte ale hepatitelor virale B și C, al căror diagnostic în condițiile Republicii Moldova la moment nu este posibil.

Monografia are și valoare didactică, conducând cititorul într-un demers cognitiv solidat cu un însemnat plus în informație și concepție. Mai mult, lucrarea sintetizează experiență în domeniu a autorului, format într-o școală prestigioasă de infecționiști-hepatologi fondată de Isaak Drobinski în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”.

Constantin Andriuță  
Doctor habilitat în medicină  
Profesor universitar  
Om Emerit al RM

<b>Lista abrevierilor</b> .....	6
<b>Clasificarea etiologică și clinică a hepatitelor virale</b> .....	10
<b>I. Hepatita virală A.</b> Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, dispensarizare, profilaxia.....	11
<b>II. Hepatita virală B acută.</b> Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, dispensarizarea, profilaxia.....	38
<b>III. Hepatita virală C acută.</b> Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, dispensarizarea, profilaxia.....	68
<b>IV. Hepatita virală D acută.</b> Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, dispensarizarea, profilaxia .....	86
<b>V. Hepatita virală G acută.</b> Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, profilaxia.....	95
<b>VI. Hepatita virală E.</b> Etiologie, epidemiologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, profilaxia .....	99
<b>VII. Hepatita virală F acută</b> .....	105
<b>VIII. Hepatita virală TTV acută</b> .....	106
<b>IX Hepatita virală SENV acută</b> .....	108
<b>X. Forma fulminantă a hepatitelor virale acute</b> .....	109
<b>XI. Hepatitele cronice.</b> Tabloul clinic, diagnosticul biochimic, morfologic, diagnosticul noninvasiv al fibrozei. Principii de tratament .....	116
<b>XII Hepatita virală cronică B.</b> Fazele de evoluție, patogenie, modificările morfologie, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul. Hepatita virală B oculta- ....	126

<b>XIII. Hepatita virală C cronică.</b> Patogenie, modificările morfologice, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul. Reacțiile adverse și tratamentul lor. Hepatita virală C oculta- .....	169
<b>XIV Hepatita virală D cronică.</b> Patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul .....	220
<b>XV. Tratamentul nonviral al hepatitelor virale cronice B, C și D .....</b>	223
<b>XVI Referințe bibliografice .....</b>	232

## LISTA ABREVIERILOR

A <sub>2</sub>	Aldolaza, fracția 3
ADN	Acidul dezoxiribonucleic
ADN-P	Acid dezoxinucleotidic-polimeraza
AF	Activitatea fibrinolitică a plasmei
AgHBc	Antigenul core al virusului hepatic B
AgHBe	Antigenul e al VHB
AgHBs	Antigenul superficial al VHB
AgHBx	Antigenul x al virusului hepatic B
AgVHA	Antigenul virusului hepatic A
AgVHD	Antigenul virusului hepatic D
ALAT	Alaninaminotransferaza
AMA	Anticorpi anti-mitocondriali (antimitochondrial antibodies)
AN	Analogi nucleoz(t)idici
ANA	Anticorpi anti-nucleari (antinuclear antibodies)
anti-HBc IgM	Anticorpi ai clasei IgM către antigenul core al virusului hepatic B
Anti-HBc IgG	Anticorpi ai clasei IgG către antigenul core al virusului hepatic B
Anti-HBs	Anticorpi către antigenul de suprafață al virusului hepatic B
Anti-HBx	Anticorpi către antigenul x al virusului hepatic B
Anti-HVA IgG	Anticorpi către virusul hepatic A, clasa imunoglobulinei G
Anti-HVA IgM	Anticorpi către virusul hepatic A, clasa imunoglobulinei M
Anti-HVD IgG	Anticorpi IgG către virusul hepatic D, clasa imunoglobulinei G
Anti-HVD IgM	Anticorpi IgM către virusul hepatic D, clasa imunoglobulinei M
Anti-HVD sum (total)	Testul pentru diagnosticul hepatitei virale D acute care include 30 % IgM și 70 % IgG
ARN	Acid ribonucleic
ASAT	Aspartataminotransferaza
AT	Aminotransferaza
b-ADN	Tehnica de amplificare (branched-chain)
BCP	Mutațiile promotorului core (basic core promotor)
B-LP	Betalipoproteide
BOC	Boceprevir
CD3	Linfocite T totale

CH	Ciroză hepatică
CHC	Carcinom hepatocelular
CHO	Celule orfane umane
CIC	Complexe imune circulante
DAAV	Agenți antivirali direcți
ELISA	Metoda imunoenzimatică (enzyme linked immunosorbent assay)
EOT	Răspuns virusologic la sfârșit de tratament
EPO	Eritropoietină combinată
EVP	Răspuns virusologic timpuriu
F-1,-6-FA	Difosfatfructozaldolaza
F-1-F-A	Monofosfatfructozaldolaza
FA	Fosfataza alcalină
FDA	Food and Drug Administration
FEGDS	Fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	Gamaglutamintranspeptidaza
HCVB	Hepatită cronică virală B
HCVC	Hepatită cronică virală C
HCVD	Hepatită cronică virală D
HDLC	Colesterolul lipoproteine cu densitate înaltă (High density lipoprotein cholesterol)
HIV	Virusul imunodeficienței umane
HLA (CHM)	Complexul de histocompatibilitate majoră (Human Leucocyte Antigene)
HVA	Hepatită virală A
HVBA	Hepatită virală B acută
HVCA	Hepatită virală C acută
HVDA	Hepatită virală D acută
HVEA	Hepatită virală E acută
HVGA	Hepatită virală G acută
IgA	Imunoglobulinele clasei A
IgG	Imunoglobulinele clasei G
IgHB	Imunoglobulina anti-HB
IgM	Imunoglobulinele clasei M
IHA	Insuficiență hepatică acută



IHF	Insuficiența hepatică fulminantă
IFN	Interferoni
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH <sub>5</sub>	Lactodehidrogenaza, fracția 5
LDLC	Colesterolul lipoproteine cu densitatea joasă (low density lipoprotein cholesterol)
LKM	Anticorpi antimicrozomali (antibodies to liver /kidney microsome)
LT	Limfocite T
LTC	Celule T citotoxice
LSN	Limita superioară a normei
MCSP	Monocite circulante din sângele periferic
MDH <sub>3</sub>	Malatdehidrogenaza, fracția 3
MDH <sub>4</sub>	Malatdehidrogenaza, fracția 4
NK	Natural killer
NL	Necroză lobulară
NP	Necroză periportală
NR	Nonresponderi
OCT	Ornitincarbamiltransferaza
PBH	Puncție biopsie hepatică
PCR	Reacția de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction)
PDF	Producție de degenerare a fibrinogenului
PR	Răspuns virusologic parțial
RA	Reacții adverse
RMN	Rezonanța magnetică
RT	Reverstranscriptaza
RT-PCR	Reverstranscriptaza - reacția de polimerizare în lanț
RVR	Răspuns virusologic rapid
RVS	Răspuns virusologic susținut
SDH	Sorbitdehidrogenaza
SLA	Anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (soluble liver antigen)
SMA	Anticorpi antifibră musculară netedă (smooth muscle antibodies)
T1/2	Timpul de înjumătățire
TC	Tomografie computerizată

Th	Limfocite T helper
TLP	Telaprevir
TNF	Tumor necrosis factor
Ts	Limfocite T supresoare
TTV	Virus transmis prin transfuzie de sânge
VHA	Virusul hepatic A
VHB	Virusul hepatic B
VHC	Virusul hepatic C
VHD	Virusul hepatic D
VHE	Virusul hepatic E
VHG	Virusul hepatic G
USG	Ultrasonografie
$\gamma$ -IFN	Gama interferon

## CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI CLINICĂ A HEPATITELOR VIRALE

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

**După formă**

### **I. Tipică**

1. Icterică

A. Cu sindrom de colestază

B. Colestatică

### **II. Atipică**

1. Anicterică

2. Frustă

3. Subclinică

4. Inaparentă

5. Portaj

**După gravitate**

1. Ușoară

2. Moderată

3. Severă

4. Foarte severă (fulminantă, necroză hepatică acută)

**După evoluție**

1. Acută (până la 3 luni)

2. Trenantă (4-6 luni)

3. Cronică (cu grad de activitate):

A. Activitate absentă

B. Activitate minimă

C. Activitate moderată

D. Activitate severă

4. *Ciroză hepatică de etiologie virală :*

A. Micronodulară

B. Macronodulară

C. Mixtă

5. *Carcinom hepatic*

## HEPATITA VIRALĂ A

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

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

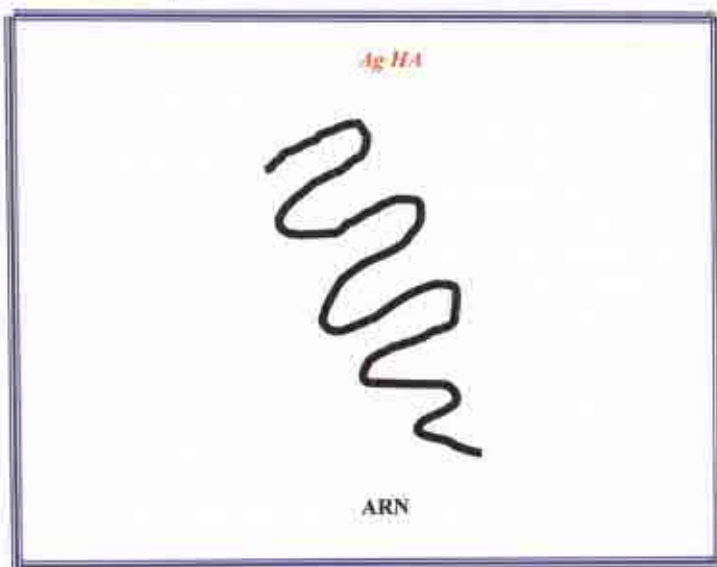


Fig.1. Structura virusului hepatic A.

VHA a fost descris morfologic în 1973 (Feinstone S.) ca un virus ARN fără anvelopă, de dimensiuni mici (diametru 27-32 nm), sferic, cu simetrie icosaedrică. Capsida numără 60 de centromere, fiecare constituită din 4 proteine imunogenetice de tip (VP1-VP4). Virionul este format dintr-un genom ARN monocatenar liniar cu 7478 de nucleotide, 7,5 Kb lungime și cu sens pozitiv (fig.1). ADN-ul, complementar ARN-VHA, a putut fi clonat

în *Echerichia coli*. Există un singur serotip viral și un determinant antigenic (AgVHA) unic, fără diferențe între tulpini, provenind din diferite zone geografice. Se cunosc 7 genotipuri virale (1992) cu 10-25 % deosebiri între ele, importante la prepararea vaccinurilor specifice. Genotipul I conține majoritatea tulpinilor umane, genotipurile I, II, III și IV determină HVA la om, iar genotipurile IV, V, și VI la maimuțe.

**Viabilitatea.** VHA este relativ rezistent la căldură. La 100 °C este inactivat timp de 5 minute și parțial la 80 °C, la autoclavare (la 120 °C) – timp de 20 minute și la pupinel (la 180 °C) - timp de oră. Este sensibil la razele ultraviolete, la clorinare și insensibil la solvenții organici și acizi. Infectivitatea VHA se menține după păstrarea timp de 30 de zile în lipsa apei sau pe durata unui an la -20 °C. Rezistența VHA din fecale este mai mare decât a celui din culturi, contaminând apele sau solurile.

**Epidemiologie.** HVA este cea mai răspândită formă a hepatitelor virale acute, fiind evaluată la 60-70 % din totalul morbidității prin hepatita virală. Până la 80-90 % din cazurile de boală se înregistrează printre copii, adolescenți și tineri până la 30 de ani, preponderent cu vârste cuprinse între 3 și 15 ani. Prevalența bolii este foarte strâns legată de nivelul socio-economic. Astfel, în țările în curs de dezvoltare anticorpii protectivi contra VHA au fost depistați la 80-100 % din cei investigați, în Moscova – la 71 %, în SUA – la 35 %, în Finlanda - numai la 0,3 %. În 2012, în Republica Moldova indicele morbidității prin HVA la 100 000 de locuitori a fost de 0,22, iar în 2013 - 0,34. Maladia poate avea un caracter endemic și/sau epidemic cu **sezonalitate de toamnă-iarnă și periodicitate** la 5-10-15 ani.

**Sursa de infecție** este omul bolnav cu diverse forme clinice, îndeosebi cu cele atipice (anicterice, fruste, subclinice, inaparente). Virusul este eliminat din organismul bolnavului în principal cu materiile fecale, începând cu ultima săptămână a perioadei de incubație și în primele 12 zile ale perioadei de stare (icterică). Perioada de contagiune (infectivitate) începe în ultima săptămână a perioadei de incubație și cuprinde perioada preicterică și circa 12 zile ale perioadei icterice.

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

**Căile de transmitere:** habituală, alimentară și hidrică. Cea mai frecventă este considerată **calea habituală** care poate fi realizată prin: contact direct, persoana infectată-persoana receptivă, la îngrijirea bolnavului, prin mâinile murdare, contact intim; contact indirect prin folosirea obiectelor comune (veselă, pahare, jucării).

**Calea alimentară** - prin alimentele infectate. Acestea pot fi contaminate cu VHA prin intermediul mâinilor murdare și al muștelor. Legumele, fructele, zarzavaturile vor fi contaminate cu VHA dacă sunt crescute pe soluri tratate cu îngrășăminte „naturale” sau sunt udate cu apă infectată cu

VHA. Contaminarea laptelui și produselor lactate are loc prin intermediul mâinilor murdare.

**Calea hidrică.** Apa potabilă poate fi contaminată cu VHA de către apele reziduale. Apele din iazuri, lacuri mici și râuri sunt infectate, de obicei, în timpul ploilor torențiale, care spală solul și closetele.

În țările dezvoltate a fost raportată și **calea sexuală** (oral-anală) de contaminare cu VHA la homosexuali. Transmiterea VHA pe **calea aerului** și prin **vectori** nu a fost **confirmată**. Transmiterea **prin sânge** este practic extrem de rară (numai la infectarea cu sânge în perioada de viremie care este de scurtă durată: 1-2 săptămâni până la debut și 10-12 după debut). În hepatitele posttransfuzionale VHA nu deține încă un rol, întrucât nu se cunosc purtătorii cronici ai acestuia.

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

**Imunitatea postinfecțioasă** este durabilă, toată viața, iar cea post-vaccinală - până la 10 ani și mai mult.

**Patogenie.** Virusul A pătrunde în organism pe cale digestivă. După ingestie, particulele virale sunt absorbite de mucoasa gastrointestinală și ajung în circulația generală (fig.2). În ficat virusul este recunoscut de către receptorul situat pe membrana hepatocitului și pătrunde în interiorul lui. Odată ajuns în hepatocit, virusul pierde capsida, eliberează ARN-ul și începe transcripția. Proteinele virale sunt sintetizate și asamblate în noi capside, fiecare conținând lanțuri noi de ARN replicate. La 7 zile după infectare, AgVHA apare în cantitate mare în citoplasma hepatocitului. Noile virusuri sunt împachetate în vezicule și eliberate din hepatocit la nivelul canalelor biliare. Membrana veziculelor se dizolvă în bilă, eliberând particule de VHA care, fie infectează noi hepatocite, fie, pe cale biliară, ajung în tubul digestiv și de aici în fecale, trecând, de asemenea, în sânge (viremie). Multiplicarea intracelulară a VHA se face remarcată prin leziunea hepatocitelor (degenerescență, necroză), prin efect citopatic direct și infiltrație inflamatorie a stromei hepatice. Mecanismul lezional decurge în 2 faze:

- *non-citopatică*, cu mare replicare virală și eliminarea de cantități mari de VHA
- *citopatică*, marcată prin scăderea producției de VHA, apariția de infiltrate celulare inflamatoare și dezvoltarea imunității prin declanșarea unui proces imunopatologic

În cursul HVA apar o serie de tulburări metabolice exprimate prin sindromul de citoliză. Se înregistrează creșterea conținutului în sânge a unor enzime (ALAT, ASAT, aldolaza, LDH, MDH etc.) și scăderea conținutului unor substanțe sintetizate în ficat (albumina, protrombina, proaccelerina, proconvertina etc.); tulburări ale metabolismului bilirubinei, manifestate

prin bilirubinemie, preponderent a bilirubinei conjugate (directe), metabolismului lipidelor sub forma scăderii colesterolului total, mai ales a fracțiunii esterificate a acestuia, creșterea trigliceridelor, mai ales în debutul maladiei și revenirea la normal în a 4-a săptămână de boală. În HVA crește fierul seric și cupremia.

Aspectele fiziopatologice descrise apar în HVA cu o intensitate variată, de la formele cele mai ușoare până la cele mai accentuate, dar fără a ajunge să realizeze (doar ca excepție) marea dramă a insuficienței hepatice acute din hepatita fulminantă, întâlnită, îndeosebi, în hepatitele acute parenterale. Pentru HVA este caracteristică tendința de vindecare rapidă și completă în curs de câteva săptămâni. Acest fapt se datorează procesului imun intens, cu seroconversie rapidă, declanșat chiar în debutul maladiei, ceea ce duce la stoparea proceselor de citoliză și de necrobioză hepatică.

**Modificările morfofatologice** constau în inflamații și necroze focale ale hepatocitelor, cu reacție leucocitară și histiocitară (degenerescenta balonizantă, hialinizare, prezența de eozinofile și celule multinucleare), mai intense la periferia acinilor și în vecinătatea venelor hepatice terminale. Lobul hepatic este dezorganizat, în sinusoid, infiltrat cu mono-nucleare, neutrofile și eozinofile – corpi acidofili. Inflamația afectează și spațiile porte (proliferarea celulelor Kupffer). Colestaza este moderată, iar în canalele biliare apar proese proliferative.

În HVA, capacitatea de regenerare este completă, în special centrolobular. Regenerarea, constatată în debutul bolii, devine evidentă în stadiul de vindecare, constituind un fenomen benefic. Regenerarea are loc fără sechele în 8-12 săptămâni.

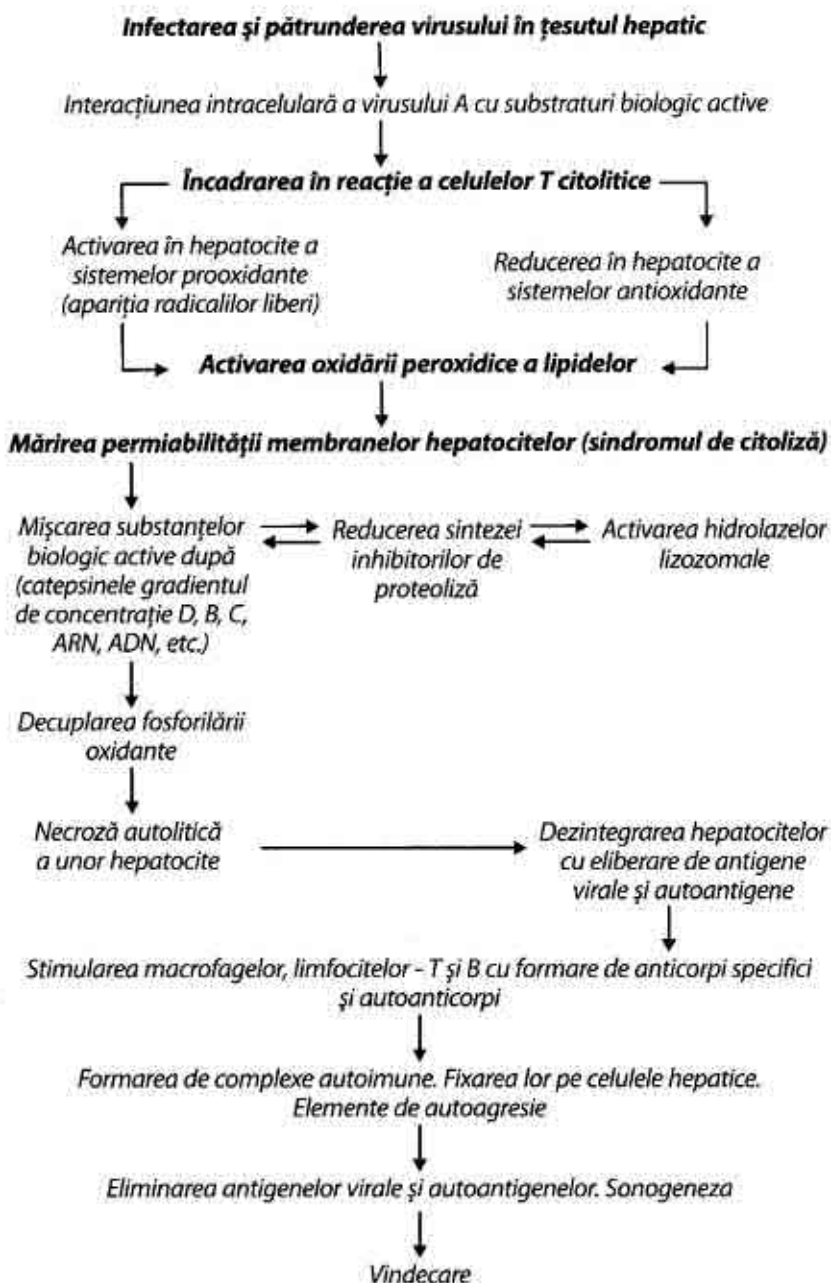


Fig. 2. Patogenia hepatitei virale A.



## CLASIFICAREA CLINICĂ A HVA

### După formă

#### I. Tipică

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

#### II. Atipică

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

### După gravitate

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

### După evoluție

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

**Tabloul clinic.** Incubația variază între 7 și 50 zile, mai frecvent 15–30 zile. Forma icterică HVA se întâlnește la 10–20 % din cei infectați (fig.3).

**Perioada preicterică** variază între 3–7 zile și mai mult. În această perioadă se întâlnesc următoarele sindroame clinice: gripal, dispeptic, astenic și mixt. Până la apariția icterului, tabloul clinic este polimorf. Debutul este acut, cu manifestări generale de tip infecțios, care constau din febră înaltă (peste 39 °C), moderată, care se menține 3–5 zile. Febra este însoțită uneori de dureri musculare, mai rar de manifestări catarale, ce pot domina în tabloul clinic, realizând tipul de debut „gripal” al HVA.

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

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

**La sfârșitul perioadei preicterice**, cu 1-2 zile înainte de apariția icterului, **urina își schimbă culoarea (brună), materiile fecale - mai rar (cenușii)**.

Simptomele menționate mai sus, examenul obiectiv și ancheta epidemiologică permit medicului de familie ori de altă specialitate să suspecte HVA în condiții de ambulator sau la domiciliu.

**Alte manifestări clinice. Eruptions de tip urticarian**, scarlatiniform sau rujeoliform se înregistrează în 2-3 % din cazuri. **La examenul obiectiv** se constată **hepatomegalie** cu 1-3 cm, în 98 % din cazuri cu sensibilitate ușor dureroasă în hipocondrul drept și în epigastru, **o mărire moderată a splinei** (mai ales la copii) și **adenopatii** moderate. O particularitate a evoluției clinice a HVA în perioada preicterică este prezența **sindromului abdominal**, care se manifestă uneori prin dureri mai pronunțate în abdomen care trebuie **diferențiate de ocluzia intestinală, colica hepatică**.

**Perioada icterică durează**, în medie, 2-3 săptămâni, în formele ușoare – până la câteva zile. În perioada menționată se disting trei stadii ale icterului: de creștere, de apogeu și de declin.

Perioada icterică debutează cu apariția icterului - colorarea treptată în galben a sclerelor, mucoaselor, apoi a tegumentelor, cu intensificarea moderată a culorii în câteva zile. Stadiul de creștere a icterului durează 7-10 zile, menținându-se în platou până la o săptămână (stadiul de apogeu al icterului), ulterior scăzând în decurs de o săptămână (stadiul de declin al icterului).

Pentru perioada icterică a HVA este caracteristică normalizarea temperaturii, ameliorarea stării generale – apariția poftei de mâncare, dispariția greții și vomiei. Totodată, durerile moderate în hipocondrul drept și în regiunea epigastrică pot persista.

La majoritatea bolnavilor cu forme icterice ficatul este moderat mărit în volum, depășind rebordul costal drept cu 2-3 cm, fiind, uneori, sensibil la presiune. Trebuie menționat faptul că hepatomegalia reprezintă un semn valoros în evaluarea evoluției bolii. O regresivitate lentă a ficatului este un indice al evoluției favorabile a maladiei. Splina este moderat mărită la 30 % din bolnavii cu HVA.

**Afectarea altor organe și sisteme. Pancreasul** este afectat sub forma unei pancreatite edematoase catarale, de obicei ușoare și rapid trecătoare. **Stomacul și intestinul** prezintă simptome de afectare, mai ales sub formă de gastroduodenită acută. **Căile biliare** sunt afectate prin hipotonia veziculei biliare și perturbarea funcției de rezervor și a concentrației bilei, distonia veziculei biliare și spasme ale sfincterului Oddi. **Aparatul cardiovascular** prezintă unele modificări: scăderea tensiunii arteriale, bradicardie, miocardul fiind uneori implicat într-o miocardită discretă. **Rinichii** nu sunt antrenati în procesul patologic, constatându-se uneori numai o albuminurie discretă. **Sistemul nervos** este afectat în mod varia-

bil, sub forma unor simptome psihice: astenie, apatie, stare depresivă sau irascibilitate. **Sindromul colestatic** se întâlnește rar, în caz de asociere a HVA cu colecistită de diversă etiologie.

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

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

### Formele clinice ale HVA

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

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

În forma subclinică a HVA tabloul clinic este absent, dimensiunile ficatului și nivelul bilirubinei sunt în normă, însă totdeauna se depistează modificări morfologice ușoare în hepatocite. Se observă o creștere de scurtă durată a activității enzimelor (1-2 săptămâni), a izoenzimelor și deviații imunologice.

În forma inaparentă sunt absente nu numai simptomatologia clinică, dar și modificările morfologice. În sângele bolnavilor se depistează o seroconversie specială, care confirmă infectarea cu virusul A.

**Frecvența formelor atipice.** Forma anicterică constituie 80 % din cazuri; forma subclinică și inaparentă - 30-40 %; în focarele cu HVA: formele manifeste (icterică și anicterică) - 35 %; forma subclinică - 15 % și forma inaparentă - 50%. Formele atipice de HVA pot fi depistate dacă va fi organizat activ controlul clinic și de laborator pentru contactații din focare.

## Tabloul clinic conform formei de gravitate

### Criterii de stabilire a formei de gravitate:

- **criterii clinice**
- simptome de intoxicație generală, printre care simptome digestive, persistența și accentuarea tulburărilor digestive în perioada icterică; simptome de afectare a sistemului nervos central (astenie intensă, slăbiciune generală, somnolență)
- sindrom hemoragic (epistaxis, purpură cutanată)
- icter intens
- **criterii de laborator**
- crește nivelul bilirubinei
- scad indicele de protrombină,  $\beta$ -lipoproteidele, proba cu sublimat

### **Forma ușoară, 50-60 %**

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

### **Forma moderată, 30 %**

**În perioada preicterică** - febră  $38^\circ\text{C}$  2-3 zile, greață, vomă, dureri în abdomen, fatigabilitate, scăderea poftei de mâncare

### **În perioada icterică:**

- simptomele de intoxicație generală se mențin 2-3 zile, pierzând însă din intensitate și frecvență
- icterul moderat
- ficatul mărit cu 2-5 cm
- bradicardie
- hipotonie
- bilirubina până la  $175 \mu\text{mol/l}$
- indicele de protrombină 60-70 %
- ficatul revine la dimensiunile normale în 40-60 de zile

### **Forma severă, 1-3 %**

- simptomele de intoxicație generală sunt accentuate: icter franc, greață persistentă, vomă repetată, anorexie, vertijuri, astenie, in-

dispoziție, bradicardie, hipotonie, hemoragii nazale, gingivale, erupții hemoragice, ficatul mărit cu 4-5 cm, dureros la palpate, bilirubina peste 175  $\mu\text{mol/l}$ , indicele de protrombină 50-60 %

**Diagnostic.** La stabilirea diagnosticului de HVA se vor lua în considerare:

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

Stabilirea diagnosticului de HVA se face în baza următoarelor semne: debut acut cu febră până la 38-39 °C, perioada preicterică scurtă, cu prezența sindroamelor gripal, dispeptic și astenic. Cu 1-2 zile înainte de apariția icterului are loc schimbarea culorii urinei și scaunului, mărirea ficatului în volum, cu o sensibilitate moderată la palpate chiar de la începutul maladiei. Prezintă importanță și datele anchetei epidemiologice: contactul cu cazuri similare în ultimele 50 de zile până la îmbolnăvire, prezența focarului epidemic familial sau colectiv; vârsta tânără a bolnavului ori depistarea la copii, **nerespectarea regulilor de igienă personală și generală**. Toate aceste suspiciuni vor fi confirmate **prin teste de laborator**.

### Diagnosticul de laborator, diagnosticul specific

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

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

### Metode nespecifice de diagnostic

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

## Diagnosticul diferențial

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

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

În perioada icterică: anemie hemolitică, sindromul Jilbert, sindromul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, mononucleoza infecțioasă, leptospiroza, adenoviroze, Yersinioza, hepatitele cronice virale și nonvirale, ciroza hepatică, icterul mecanic.

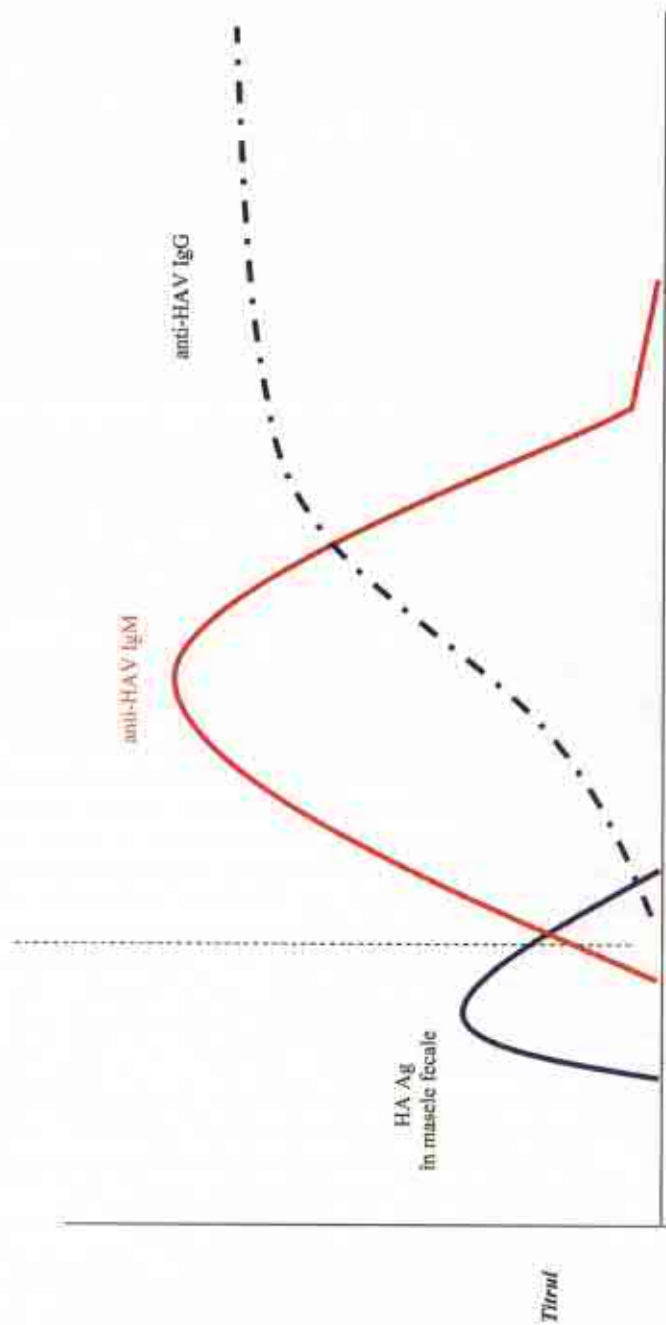


Fig. 3. Dinamica markerilor specifici ai virusului hepatitei virale A.

## Diagnosticul biochimic al hepatitelor virale acute și cronice

Tabelul 1. Testele sindromului de citoliză

### I. Testele "directe" pentru sindromul de citoliză

Indicii de laborator	Valori normale	Valori în hepatitele virale acute
ALAT (alaninaminotransferaza)	0 - 49 U/l	2000 U/l
ASAT (aspartataminotransferaza)	0 - 46 U/l	1600 U/l
Aldolazele:		
F-1-F-A (monofosfaldolaza)	0,1-2 un	10-30 un
F-1,-6-FA (difosfaldolaza)	2-13 un	30-60 un
Urocaninaza	nu se depistează	6-10 un
SDH (sorbitdehidrogenaza)	0,4-1,5 un	4-6 un
OCT (ornitincarbamoiltransferaza)	0,25-2,4 un	8-12 un
Izoenzimele		
LDH <sub>2</sub> (lactatdehidrogenaza)	0,1-3,5%	20-30%
MDH <sub>1</sub> (malatdehidrogenaza)	5-30%	50-70%
MDH <sub>2</sub> (malatdehidrogenaza)	-	5-20%
A <sub>2</sub> (aldolaza)	0,1-10%	30-50%

### Aprecierea clinică a testelor "directe" pentru sindromul de citoliză (tab.1)

Aminotransferazele (AT) sau transaminazele hepatice sunt enzimele care catalizează reacția reversibilă de transfer a grupeii amino de la aminoacizi la  $\alpha$ -cetoacizi. Dintre aminotransferazele hepatice cele mai cunoscute și utilizate ca indicatori ai bolilor hepatice sunt: alaninaminotransferaza (ALAT, GPT) și aspartataminotransferaza (ASAT, GOT). Ele sunt concentrate mai ales la nivelul hepatocitelor periportale, au durata de viață de 18 ore (ALAT) și, respectiv, de 48 de ore (ASAT), și nu sunt eliminate ca atare prin urină sau bilă. Determinarea titrului AT reprezintă un test foarte sensibil al existenței de leziuni hepatocitare, dar fără specificitate și valoare prognostică certă.

**Alaninaminotransferaza (ALAT)** se găsește, preponderant, în ficat, exclusiv la nivelul citoplasmei hepatocitare. ALAT catalizează transaminarea de la alanină la acidul  $\alpha$ -cetoglutamic, cu formarea acizilor piruvic și glutamic (transaminaza glutamic-piruvică GPT). Conținutul de ALAT în sânge crește ori de câte ori se modifică permeabilitatea membranei hepatocitare sau se produce liza celulară. În hepatitele virale acute se constată o creștere a valorilor acestei enzime de 10-20 de ori, în hepatitele virale cronice de 5-8 ori.



**Aspartataminotransferaza (ASAT)** are o distribuție mai variată, fiind repartizată, în ordinea descreșterii conținutului, în: cord, ficat, mușchi striat, rinichi, creier, pancreas, splină, plămâni, leucocite și eritrocite. De aceea, creșterile sale plasmatică sunt mai puțin caracteristice pentru leziunile hepatice. În ficat ASAT se distribuie în hepatocite la două niveluri:

- citoplasmă, fracțiunea anodică, reprezentând 20 % din total, este fixată mai ferm la acest nivel decât ALAT
- mitocondrii, fracțiunea catodică, reprezintă 80 % din total, se eliberează în cazul leziunilor necrotice. Creșterea ASAT mitocondrială se asociază cu ficatul alcoolic, măsurarea ei fiind un test sensibil și consumului de alcool

Activitatea ASAT crește într-un șir de patologii, mai ales în leziunile țesuturilor bogate în această enzimă. Creșteri semnificative ale titrului acesteia pot apărea și în leziuni ale cordului și mușchilor, dar interpretarea corectă se face luând în considerare datele clinice.

Este binevenită interpretarea concomitentă a activității ALAT și ASAT: informație despre localizarea și profunzimea leziunilor, activitatea procesului patologic. Raportul de Ritis=ASAT/ALAT normal este supraunitar. El rămâne supraunitar în majoritatea bolilor hepatice, cu excepția:

- alcoolism: ambele AT sunt crescute, dar ASAT>ALAT
- sindromul Reye
- ciroza hepatică: ALAT poate fi normal, iar ASAT rămâne crescut

### **Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator în patologia hepatică**

Gradul de activitate a procesului patologic în ficat se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză:

- activitatea minimală ALAT și/sau ASAT  $\leq$  2 limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- activitatea moderată ALAT și/sau ASAT de la 2 la 5 a LSVN
- activitatea maximală ALAT și/sau ASAT  $\geq$  5 LSVN

**Aldolazele:** F-1-F-A (monofosfaldolaza), F-1-G-FA (difosfaldolaza). Aldolaza este o enzimă citoplasmatică, ubicuitară. Deoarece concentrația tisulară este mult mai mare decât cea serică, leziunile necrotice tisulare determină creșteri importante ale titrului seric.

Valorile serice sunt foarte crescute în leziunile hepatocitare acute precum și în leziunile musculare (dermatomiozite, miozite, distrofii musculare). F-1 F-A se localizează în reticulul endoplasmatic al ficatului și nu se conține în creier și mușchi și, deci, valori crescute se constată în hepatitele acute. Aldolazele cresc semnificativ în cancerul hepatic, în timp ce în boala hepatică cronică creșterile sunt nesemnificative sau valorile sunt normale.

**Urocaninaza** este o enzimă care se localizează în nucleul hepatocitului. Se determină la copiii de 1-3 luni, la copii mai mari de 3 luni și adulții nu se determină în ser. Este un test foarte sensibil și specific pentru ficat. Valorile cele mai înalte sunt constatate în prima săptămână de boală (6-8 un), în titre până la 2 UN se determină și în perioada de convalescență. În hepatitele cronice și ciroze valorile de activitate sunt până la 2 UN.

**Sorbitdehidrogenaza (SDH)** este o enzimă oxidativă citoplasmatică foarte specifică pentru ficat, în prostată, splină, rinichi fiind depistată în cantități nesemnificative. În hepatitele virale acute valorile cresc până la 4-6 UN, iar în hepatitele cronice creșterile sunt nesemnificative. Deși modificările din leziunile hepatice acute sunt comparabile cu cele ale AT, sensibilitatea SDH este mai redusă decât a AT.

**Ornitincarbamiltransferaza (OCT)** aparține ciclului urogenezei (Krebs-Henseleit) și are rolul de a cataliza transformarea ornitinei în citrulină. Este considerată cea mai specifică enzimă pentru leziunile hepatice, deoarece se conține exclusiv în ficat (în intestin se găsesc cantități infime, cca 1% din cantitatea din ficat). Fiind o enzimă mitocondrială, creșterile ei semnifică prezența necrozei hepatocitare. Este un marker foarte sensibil al acestor leziuni, în necroză acută creșterile sale putând atinge valori până la 200 % N.

## Izoenzimele

**Lactatdehidrogenaza (LDH)** este o enzimă citoplasmatică din grupul enzimelor glicolitice care catalizează reversibil oxidarea acidului lactic în acid piruvic. Enzima prezentă în ser este un amestec din 5 izoenzime. Fiecare izoenzimă este alcătuită dintr-o combinație variabilă a celor două subunități: M - caracteristică mușchiului striat (*muscle*) și H - caracteristică miocardului (*heart*). Enzima este bogat reprezentată în țesuturile cu activitate glicolică intensă (ficat, mușchi striat, epiderm, țesut neoplasmic), în ficat fiind prezentă fracțiunea a 5-a.

Sensibilitatea LDH pentru diagnosticul leziunilor hepatocitare este mai redusă decât a AT. În hepatitele acute, icterul obstructiv sau ciroza hepatică pot produce creșteri ale LDH 1-2% N. În practică, cele mai mari creșteri caracterizează infarctul miocardic sau pulmonar și carcinomatoza.

**Malatdehidrogenaza** este o izoenzimă glicolică din ciclul Krebs, localizată în mitocondri și citoplasmă. Dintre organe este prezentă în creier, inimă, ficat, mușchi, rinichi și alte țesuturi, în ficat fiind dislocată fracțiunea 3 și 4. Prezența în ficat a acestor două fracțiuni corelează foarte bine cu leziunile hepatice acute, crescând semnificativ în hepatocitele virale acute. Totuși, comparativ cu AT, ea este mai puțin specifică și mai puțin sensibilă. În hepatitele cronice, creșterile ei sunt moderate. Deși este sufi-

cient de sensibilă pentru leziunile acute, nu face parte din setul utilizat, de regulă, pentru diagnosticul acestor leziuni.

**Izoenzima aldolazei** este o enzimă citoplasmatică cu trei fracțiuni A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, ultima localizată, preponderent, în ficat. Valorile serice sunt foarte crescute în hepatitele acute și nesemnificative sau cu valori normale în hepatitele cronice.

**Tabelul 2. Testele "indirecte" pentru sindromul de citoliză**

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

### **Aprecierea clinică a testelor „indirecte” pentru sindromul de citoliză (tab.2)**

**Bilirubina.** Ziinic se produc aproximativ 200-250 mg bilirubină neconjugată, majoritatea provenind din hemoglobina eliberată prin distrugerea hematiilor îmbătrânite. Ajunsă în circulație, bilirubina este captată exclusiv de către ficat. În hepatocit, bilirubina neconjugată este cuplată cu glutation-5-transferaza, proces ce împiedică refluxul ei în plasmă. Bilirubina excretată în bilă este conjugată, fiind hidrosolubilă. Bilirubina există sub două forme serice majore - fracțiunea conjugată, „directă” și fracțiunea liposolubilă, neconjugată „indirectă”, care împreună constituie bilirubina totală. Nivelul bilirubinei reflectă echilibrul dintre producerea și excreția sa. Dozarea bilirubinei totale, directe și indirecte este obligatorie pentru diagnosticul icterilor. Icterul este apreciat ca ușor atunci când nivelul bilirubinei totale în serul sangvin nu depășește 85 μmol/l (fig.4).

**Albumina** reprezintă cantitativ cea mai importantă proteină plasmatică (65 % din proteinele serice) sintetizată în ficat și un indicator util al funcției hepatice. Ziinic ficatul normal sintetizează aproximativ 12-15g de albumină în ribozomii atașați de reticulul endoplasmatic din hepatocite. La adult, cantitatea medie de albumină este aproximativ de 500 g, din care 60 % se găsesc extravascular. Timpul de înjumătățire al albuminei în plasmă este aproximativ de 21 de zile și scăderea concentrației serice este mai lentă. De aceea, în suferințele hepatice acute, albumina nu reprezintă

un indicator fidel al sintezei proteice hepatice. În hepatitele acute, albuminemia scade moderat și inconstant. În hepatitele cronice, mai ales în ciroză cu ascită, hipoalbuminemia este pronunțată și corespunde severității alterărilor hepatice, fiind un indicator pronostic.

**Gamaglobulinele** cresc moderat în hepatitele virale acute. Aceste creșteri preced uneori apariția icterului și dispar, de obicei, după 8-10 săptămâni. În hepatitele cronice gamaglobulinemia moderată este, de regulă, constantă. *Ciroza* este însoțită de hiperamaglobulinemie, fiind un pronostic în evoluția maladiei.

**Protrombina.** În hepatocite se sintetizează majoritatea factorilor de coagulare: factorul I (fibrinogenul), II (protrombina), V (proaccelerina), VII (proconvertina), IX și X (Stuart-Priwer). Timpul de protrombină (Quick) reprezintă un marker sensibil al funcției hepatice de sinteză și are valoare pronostică atât în afecțiunile acute, cât și în cele cronice. În hepatita acută, prelungirea progresivă a timpului de protrombină sugerează riscul iminent de insuficiență hepatică. În hepatita fulminantă supraviețuirea se constată în 2/3 din cazuri, dacă TP > 25%, și numai în 1/3 din cazurile cu valori sub această limită. Prolungirea TP la bolnavii cu hepatopatii cronice indică o boală avansată, un risc crescut de sângerare. În ciroza hepatică, prelungirea TP sugerează un prognostic sever în ceea ce privește supraviețuirea pacientului.

**Colesterolul** este sintetizat preponderent în sistemul microzomal și în citozolii din ficat, dar și în intestin, rinichi, suprarenale. În organismul uman 80 % de colesterol este liber și 20 % conjugat. În hepatita acută se constată o scădere a colesterolului esterificat, iar în colestază are loc creșterea nivelului plasmatic, care se explică prin regurgitarea fracțiunii sale libere în circulație și sinteza hepatică crescută.

În literatura de specialitate se vorbește despre colesterolul bun și colesterolul rău:

- lipoproteinele de densitate joasă (LDL) transportă 65 % din totalul de colesterol sanguin; acest complex determină depunerile de colesterol în interiorul vaselor. Acest tip de colesterol este numit rău
- lipoproteinele de densitate înaltă (HDL) transportă cca 20 % din totalul de colesterol sanguin. Fiind compuse, în principal, din lecitină, acestea sunt eroii care distrug depozitele de colesterol de pe vasele sanguine și asigură circulația colesterolului fără a bloca arterele. Acest colesterol este numit bun

Colesterolul total - 190-200 mg/dl

LDLC - mai mic de 115 mg/dl

HDLH - mai mare de 40 mg/dl

Nivelul colesterolului se măsoară în mmol/l ori mg/dl (miligram la decilitru, 1 mmol/l=38,665 mg/dl).

Tabelul 3. Testele sindromului de coleastă

Indicii de laborator	Valori normale	Valori în hepatitele virale acute
Fosfataza alcalină	0,5–1,3 mcmol/g/l	crește
Acizi biliari	5,1 mcmol/l	crește
$\gamma$ -GT ( $\gamma$ -glutamintranspeptidaza)	0,24–1,44 mmol/h/l	crește
5-nucleotidaza	0,2–0,72 un	crește considerabil
$\beta$ -lipoproteidele	25–30 un	crește considerabil
Colesterolul total	3,1–6,5 mmol/l	crește
Fe	14,3–11,5 mmol/h/l (B) 16,1–25,1 mmol/h/l (F)	crește
Urobilinați în urină	+	scade și nu se determină

### Apreciaerea clinică a testelor sindromului de coleastă (tab.3)

**Fosfataza alcalină (FA)** face parte din familia enzimelor metabolismului intermediar, fiind o esterază care acționează la pH alcalin și produce hidroliza esterilor fosfați. În ficat FA se găsește în microvilozitățile canaliculelor biliare și la polul sinusoidal al hepatocitelor. În cantități mici se conține în reticulul endoplasmic, aparatul Golgi și nucleul hepatocitului. FA serică este alcătuită din 3 forme izoenzimatiche: hepatobiliară, osoasă și intestinală, la care se adaugă în cursul sarcinii cea placentară.

Creșterea patologică a FA este, de cele mai multe ori, expresia unei boli hepatice:

- procesului de coleastă, atât intra- cât și extrahepatică
- ciroză hepatică, însoțită de creșterea fracțiunii intestinale a fosfazei alcaline
- cancer hepatic primitiv

Creșterea FA în cursul colestazei nu este consecința eliberării enzimei din hepatocitul lezat sau a imposibilității ficatului de a o îndepărta. Un prim mecanism, ce determină creșterea FA, este legat de acumularea de acizi biliari, expresie a colestazei.

Acizii biliari în exces au două efecte:

- stimularea sintezei de fosfatază alcalină prin creșterea translației ARNm implicat în sinteza enzimei
- efect determinant asupra membranei celulare, cu apariția în circulație de forme macromoleculare de fosfatază în care aceasta este cuplată fie cu lipoproteina X, fie cu fragmente de membrană ce conțin GGTP sau 5-N

Al doilea mecanism este trecerea directă din canaliculele biliare în sinusoidale hepatice la nivelul joncțiunilor intracelulare, care devin permeabile ca urmare a colestazei. Un aspect particular îl reprezintă creșterea FA

datorită unei izoenzime pe care o sintetizează celulele maligne hepatice (care poate fi produsă și de alte cancere) - izoenzima REGAN. Uneori în cursul cirozei hepatice se produc creșteri ale izoenzimei intestinale a FA. Ea este consecința imposibilității ficatului de a înlătura izoenzima intestinală ajunsă în circulație prin limfa ce ocolește ficatul crotic, precum și a producerii ectopice, intrahepatice, la nivelul fibroblaștilor.

**Acizii biliari.** Determinarea acizilor biliari plasmatici reprezintă un indicator al afectării funcționale hepatice, ei reflectând mai specific funcția excretorie a ficatului. Utilizarea ca test diagnostic a nivelului seric al acizilor biliari este limitată din cauza dificultăților tehnice, motiv pentru care nu se efectuează de rutină.

În afecțiunile hepatice și biliare, nivelul acizilor biliari crește în ser ca urmare a limitării clearance-ului. În hepatitele virale acute și în hepatitele cronice, acizii biliari reprezintă indicatori pronostici mai sensibili decât albumina sau protrombina. Acizii biliari serici cresc marcant în bolile hepatice colestatice, inclusiv în ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă și colestaza intrahepatică de sarcină.

**Gamaglutamiltranspeptidaza (GGTP)** este o enzimă care catalizează transferul grupărilor glutamil pe gamaglutamilpeptide, pe alte peptide sau aminoacizi. GGTP este larg distribuită în membranele diferitor țesuturi (rinichi, vezicule seminale, pancreas, splină, inimă, creier), dar nivelul său seric este atribuit, în special, izoenzimelor hepatice. GGTP este localizată de-a lungul întregului arbore biliar, de la hepatocit până la calea biliară principală, acinilor și ductelor pancreatice. Enzima se concentrează, cu predilecție, la nivelul celulelor epiteliale, care mărginesc ductele biliare mici, și se găsește în fragmentele membranare care conțin și fosfataza alcalină. GGTP crește în colestază alături de FA, dar este mult mai sensibilă decât aceasta. **Astfel, GGTP este cel mai sensibil indicator al colestazei.**

Nivelul seric al GGTP crește cu vârsta, fiind mai mare la bărbați, în alcoolism, boli pancreatice, infarct miocardic, insuficiență renală, bronhopneumonii obstructive cronice și diabet. Creșterea izolată a GGTP cu nivel seric al FA și a altor teste biochimice necesită determinarea exactă a medicamentelor utilizate de către pacient (inclusiv anticonvulsive și varfarină) și evaluarea cantitativă a consumului de alcool. Recent o formă de GGTP a fost propusă ca marker al carcinomului hepatocelular.

**5-Nucleotidaza (5-N)** catalizează hidroliza nucleotidelor. În ficat se găsește la nivelul membranei celulelor, dispusă de-a lungul sinusoidelor și canaliculelor biliare. Deși este prezentă și în alte organe (intestin, creier, cord, pancreasul endocrin), creșterile ei în ser sunt determinate de procesul de colestază, prin efectul detergent al acizilor biliari asupra membranei celulare. 5-Nucleotidaza crește în ser paralel cu FA, de aceea este utilă

în confirmarea originii hepatice a creșterii FA. În acest sens este utilizată în două situații particulare:

- boli hepatice la copii sau gravide, situații în care FA este crescută fiziologic, dar creșterile S-N pot atesta existența colestazei
- evoluția metastazelor hepatice, care este mai bine ilustrată de creșterile S-N, decât de cele ale FA

**$\beta$ -lipoproteidele.** Lipoproteinele reprezintă forma principală de transport a grăsimilor, deoarece colesterolul, fosfolipidele și gliceridele sunt insolubile în apă și nu există în plasmă în stare liberă. Toate lipoproteinele se sintetizează în ficat, cu excepția chilomicronilor, sintetizați în intestin. În diagnosticul afecțiunilor hepatice sunt utilizate mai frecvent  $\beta$ -lipoproteidele. În hepatitele acute cu evoluție obișnuită are loc creșterea moderată a lor, în insuficiența hepatică acută scad, fiind un pronostic nefavorabil al evoluției procesului patologic din ficat. În formele colestatice cresc considerabil. În hepatitele cronice, modificările  $\beta$ -lipoproteidelor sunt similare celor din hepatitele acute, dar mai puțin exprimate.

**Colesterolul total.** În formele colestatice crește ca urmare a regurgitării fracțiunii sale libere în circulație și sinteză hepatică crescută.

**Fierul seric (sideremie).** Cea mai mare parte a fierului din organism se găsește în compușii hem, în special hemoglobina și mioglobina. O cantitate foarte mică este conținută în enzimele care utilizează fierul în schimbul de electroni: peroxidaze, catalaze și ribonucleotid reductaze. Cea mai mare parte a fierului non-hemic este depozitat sub formă de feritină sau hemosiderină în macrofage sau hepatocite. Numai o fracțiune foarte mică (0,1 %) circulă în plasmă sub formă de  $Fe^{3+}$ , legată de o proteină de transport - transferina. Fierul este absorbit în intestinul subțire proximal sub formă de fier hemic și fier feros ( $Fe^{2+}$ ), absorbția sa fiind influențată de aciditatea gastrică (scade în aclorhidie și gastroectomie), factori potențiatori și inhibitori alimentari.

Absorbția se realizează prin transportul unor proteine transportatoare și cu ajutorul unor enzime - ferireductaza, care convertește  $Fe^{3+}$  din alimente în  $Fe^{2+}$  pentru transferul în celulele mucoasei intestinale, și o feroxidază (hefaestina), care convertește  $Fe^{2+}$  în  $Fe^{3+}$  la nivelul membranei bazolaterale pentru transferul plasmatic.

Excreția de fier are loc prin pierderile celulare la nivel gastrointestinal, cutanat, urinar și pierderile menstruale la femeie. Cea mai mare parte a fierului funcțional din organism provine din reutilizarea fierului deja existent, provenit din eritrocite senescente distruse la nivelul sistemului reticuloendotelial, în principal din splină. În hepatitele virale acute se constată o creștere moderată a sideremiei. În hepatitele cronice în acutizare se determină o creștere a sideremiei, dar cu valori mai mici decât în cele acute. În hepatita cronică virală C se constată sideremie cu valori înalte (vezi HCVC).

**Determinarea urobilinogenului în urină.** Bilirubina conjugată excretată în bilă este metabolizată sub acțiunea bacteriilor intestinale și transformată în urobilinogen. O parte din aceasta este excretată în fecale, iar o altă parte este absorbită prin circulația portală și ajunge din nou în ficat. Acesta o captează din sânge și o excretă din nou în circuitul enterohepatic. Numai o cantitate mică din urobilinogenul ce ajunge în ficat nu este captată de acesta și ajunge la rinichi, iar de aici în urină (în normă, urobilinogenul urinar este sub 4 mg/zi). Afectarea capacității ficatului de a menține urobilinogenul în circuitul enterohepatic prin captarea sa din sânge și excreția lui în bilă va determina, implicit, creșterea sa în urină.

**Determinarea bilirubinei în urină.** În normă urina conține o cantitate mică de bilirubină, care nu este percepută de testele de laborator cantitative și calitative. Bilirubina este determinată în urină dacă cantitatea de bilirubină conjugată ("directă") este mai mare de 3,59  $\mu\text{mol/l}$ .

Tabelul 4

## Testele sindromului de inflamație mezenchimală

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

### Apreciaerea clinică a indicilor de laborator a testelor de inflamație mezenchimală (tab.4)

**Proba cu timol.** A fost propusă de Mac Lagar în 1944 și este un indicator al creșterii valorilor  $\gamma$ - și  $\beta$ -globulinelor. Practica noastră de mai mulți ani a confirmat că proba cu timol este un test valoros în diagnosticul hepatitelor virale și cirozei hepatice. În HVA valorile probei cu timol cresc considerabil; în HVBA și HVDA-coinfecție indicii sunt normali sau cu o creștere nesemnificativă. În hepatitele virale cronice și în ciroza hepatică proba cu timol este, de regulă, mărită și cu cât modificările patologice la nivelul ficatului sunt mai severe cu atât valorile crescute sunt mai mari.

**Proba cu sublimat** este un indicator al antrenării în procesul patologic a mezenchimului ficatului. În hepatitele virale acute valorile probei cu sublimat sunt normale ori scad nesemnificativ, dar este un pronostic vital în insuficiența acută hepatică, unde ea scade drastic. În hepatitele virale cronice este un test informativ, unde valorile probei cu sublimat sunt, de regulă, scăzute, în ciroza hepatică Child-Pugh C valorile sunt sub 1 ml. Cu



cât procesul cirotic este mai avansat, cu atât valorile probei cu sublimat sunt mai mici.

**Globulinele serice.** Hipergamaglobulinemia este termenul biologic clasic de apreciere a inflamației mezenchimiale. Valorile normale pentru proteinele totale sunt 75g/l. Albumina=55%±5; globulinele = 45% ± 5; raportul A/G >1.

Starea patologică tipică este reprezentată de:

- scăderea albuminelor < 50%;
- creșterea globulinelor > 50%;
- raportul A/G <1

Electroforeza normală permite izolarea albuminelor și a 4 fracții globulinice:

- α1 globuline = 4-6 %
- α2 globuline = 7-9 %
- β globuline = 12-14 %
- γ globuline = 16-18 %

Procesele inflamatorii sunt însoțite de creșterea globulinelor serice:

- α1 globulinele cresc în procesele acute și în acutizarea celor cronice, în leziuni hepatice, în toate tipurile de distrucție tisulară sau de proliferare celulară
- α2 globulinele cresc în procesele acute, mai ales în procesele acute exsudative și purulente, în patologii cu implicarea sistemului conjunctiv, în tumori maligne
- β globulinele cresc în hiperlipoproteinemii primare și secundare, în maladii hepatice, sindrom nefrotic, hipotireoză
- γ globulinele cresc moderat în hepatitele virale acute și marcat în hepatitele cronice și ciroza hepatică. γ-globulinele sunt reprezentate de IgA (0,9-4,5g/l), IgM (0,5-3,7g/l) și IgG (8-17g/l). Creșterea nivelului IgA se constată în caz de boală alcoolică a ficatului. IgM crește moderat în hepatitele virale acute, cronice și ciroză, o creștere marcantă și caracteristică are loc în ciroza biliară primitivă. IgG în hepatitele virale crește lent și persistent

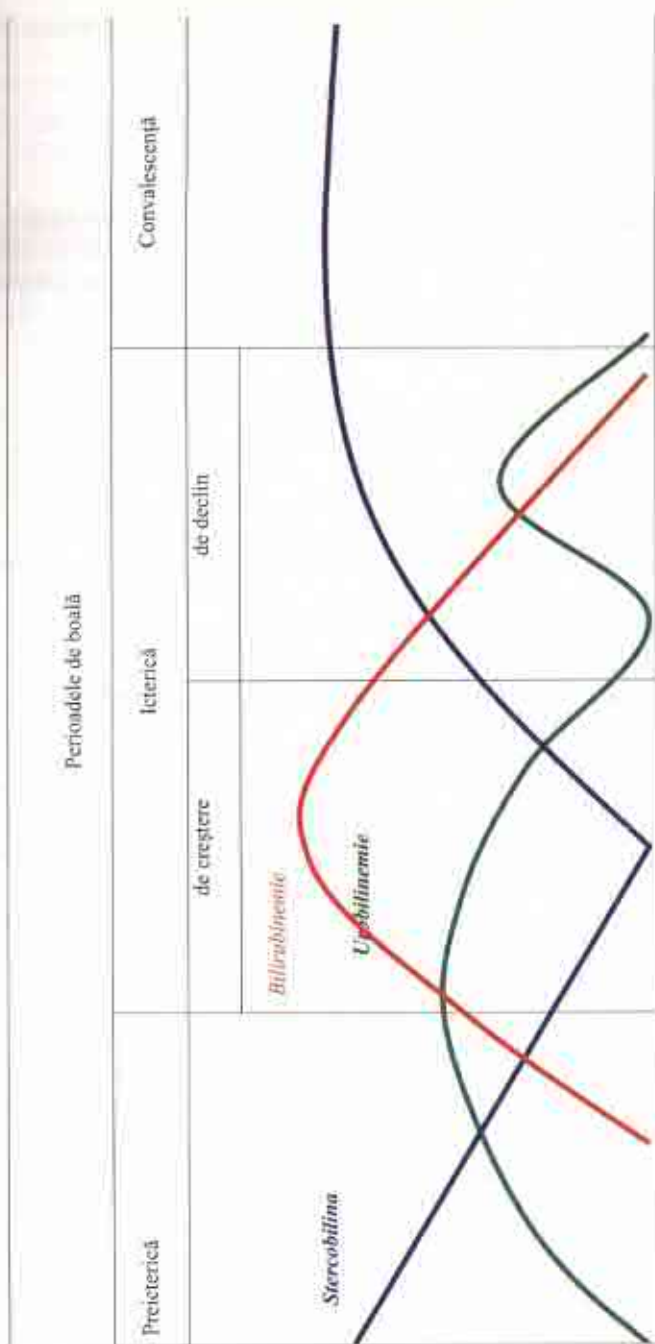


Fig. 4 . Dinamica bilirubinei, urobilinei, stercobilinei în hepatitele acute virale care evoluează cu icter.

## Particularitățile evoluției hepatitelor virale A la persoanele de vârstă a treia:

- ✓ gravitatea maladiei crește cu vârsta
- ✓ icterul se întâlnește la 70-80 % din adulți, la 40-50 % din copii cu vârste cuprinse între 7 și 18 ani și 10 % la copii cu vârste între 1–6 ani
- ✓ formele fulminante se întâlnesc mai frecvent decât la copii
- ✓ letalitatea în hepatita virală A este mai puțin de 1 caz la 1000 persoane și 27 la 1000 de persoane trecute de 50 de ani ori/sau 0,07 % în intervalul de vârste 15–24 de ani și 4 % la indivizii trecuți de 65 de ani.

### Pronostic și sechele:

1. Vindecare (în decurs de 1–1,5 luni) – 100%.
2. Consecințe (2–3 luni de dispensarizare):
  - a. Convalescență prelungită.
  - b. Hepatomegalie.
  - c. Manifestarea postvirală a sindromului Jilbert.
  - d. Afectarea căilor biliare (inflamatorie, dischinezie).
3. Continuarea procesului infecțios:
  - a. Forma trenantă (3–6 luni) – 2,7–10 %

### Complicații:

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

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

Luând în considerare că HVA este o maladie cu o evoluție spontană spre vindecare, necesitatea tratamentului antiviral nu este argumentată. În formele ușoare tratamentul va consta din regim la pat și respectarea dietei. Regimul la pat este necesar pentru perioada acută a bolii (atât timp cât testele de citoliză rămân crescute), fiind urmat de un repaus relativ în convalescență și o reluare treptată a activității.

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

În formele moderate tratamentul se va face prin repaus la pat și regim dietetic, la unii bolnavi tratament patogenetic prin terapie de detoxicare - perfuzii intravenoase cu soluții de glucoză, hemodeză, reopoliglicină, se va administra riboxina intravenos ori în pastile.

Tratamentul formelor severe, cu insuficiență hepatică, **excepțional** de rare în HVA, este același ca și în hepatita virală B acută. În formele colestatice, cu icter prelungit, de asemenea foarte rar întâlnite în HVA, tratamentul este la fel ca în HVB acută.

#### **Alimentele recomandate în HVA:**

- Proteine (de preferință animaliere, bogate în aminoacizi esențiali) 1,5 g/kg/corp/zi, carne de vită sau pasăre, pește alb de râu, lactate (brânză de vaci, iaurt, chefir).
- Glucide: 350– 400 g, pâine albă uscată, paste făinoase, orez, dulciuri concentrate (miere, gem, geluri, dulcețuri), fructe, zarzavaturi și legume proaspete.
- Lipide 1g/kg/corp/zi, uleiuri vegetale, unt (peste 2 săptămâni de la debut).

#### **Alimentele interzise în HVA:**

- Alcool sub orice formă.
- Proteine: carne grasă (porc, oaie, rață, găscă), carne conservată, afumată sau fazendată, raci, creier, brânzeturi afumate sau fermentate, ouă prăjite sau umplute, praf de ouă, maioneze.
- Glucide: cartofi prăjiți, varză, ridiche, castraveți, leguminoase, boabe (fasole, mazăre, linte), ceapă, usturoi, măslină.
- Lipide: grăsimi de porc, găscă, seu, sosuri grase, ciocolată, oleaginoase (alune, nuci, migdale), cozonac.

#### **Criterii de externare:**

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

**Dispensarizarea** va fi efectuată de medicul de familie și de medicul infecționist:

- Durata dispensarizării – 1 lună de la externare din spital, în caz de vindecare clinică și biochimică convalescenței sunt scoși de la evidență
- Dispensarizarea va fi prelungită până la 3 luni, dacă aceste condiții nu sunt prezente, iar în formele trenante până la 6 luni
- Se va evita efortul fizic și activități sportive până la 6 luni
- Regimul alimentar, dieta nr. 5, va fi prelungit până la 3- 6 luni

**Profilaxia specifică.** În 1991 s-a reușit prepararea vaccinului anti-VHA, comercializat și experimentat în Franța din 1992 sub denumirea de Havrix. Costul unei fiole de 1 ml (o doză) era aproximativ de 200 de franci francezi (respectiv 25 dolari USA). Concomitent au fost obținute și folosite vaccinuri anti-VHA în SUA, Germania, Japonia etc. Vaccinul a fost obținut prin cultivarea pe celule diploide umane a tulpinei virale Hm 175, inactivată ulterior cu formaldehidă.

**Se utilizează vaccinul anti-VHA Havrix:** Havrix – 1440 pentru adulți, Havrix – 720 pentru copii. Havrix este o suspenzie sterilă ce conține virusul hepatic A inactivat cu formaldehidă (tulpină de virusul hepatic A Hm 175 adsorbit pe hidroxid de aluminiu).

**Mod de administrare.** Pentru adulți, începând cu vârsta de 19 ani, o singură doză de Havrix 1440 (1,0 ml suspenzie) i.m. în regiunea deltoidiană. O doză (1,0 ml) de rapel la 6/12 luni. **Copii și adolescenți,** începând cu vârsta de 1 an, până la vârsta de 18 ani inclusiv. Havrix 720 (0,5 ml suspenzie) i.m. în regiunea deltoidiană și în porțiunea antero-laterală a coapsei, la copiii mici o doză (0,5 ml) de rapel la 6/12 luni.

**Durata imunității – 10 ani și peste.**

**Profilaxia specifică a hepatitei virale A și B.** Se utilizează vaccinul combinat **Twinrix Adult** care conține virusul hepatitei A (HA) inactivat și antigenul de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs). VHA este inactivat și obținut prin cultivare pe celule diploide umane MRC<sub>5</sub>. AgHBs este obținut prin cultivare într-un mediu selectiv de drojdii manipulate genetic. **Twinrix Adult** este recomandat adulților și adolescenților în vârstă de 16 ani și peste. Schema standard de primovaccinare constă din trei doze:

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

**Profilaxia nespecifică** este comună cu a altor infecții intestinale și constă în:

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

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

## HEPATITA VIRALĂ B ACUTĂ (HVBA)

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

**Etiologie.** Hepatita virală B acută este determinată de virusul hepatic B. Un aport enorm în studierea acestui virus a fost adus de B. Blumberg, care, în 1963, în sângele unui aborigin din Australia a descoperit un antigen nou, denumit antigenul australian. Pentru această descoperire și pentru aportul adus la studierea hepatitelor, în 1976 i-a fost decernat Premiul Nobel. Mai târziu R. Okochi, A. Price, D. Cocke și P. Holland stabilesc, independent unul de altul, că antigenul australian reprezintă învelișul VHB (AgHBs). În 1970, D. Dane vizualizează virionul VHB sub forma unor particule sferice cu diametrul de 42 nm (particula Dane). În 1972, Magniu și Espemmark au pus în evidență în capsida virionului un alt **antigen, denumit e**.

Virusul hepatic B face parte din familia *Hepadnaviridae*, genul *Orthohepadnavirus*, din care mai fac parte 3 virusuri cu caractere similare (hepatotropism și structură): virusurile hepatice ale verzei, marmotei și raței-de-Beijing. VHB, particula Dane, este un corpuscul sferic cu contur dublu, cu un diametru de 42–45 nm, constituit dintr-un înveliș extern și **componenta centrală core**, care este nucleocapsida virionului (fig.5).

Învelișul viral este de natură glicolipoproteică, fiind constituit din:

- ✓ strat lipidic dublu, derivat din compartimentele celulare interne
- ✓ proteinele de suprafață HBs:
  - a) proteina mică S (*small*) SHBs (24 KD) conține doar domeniul S (de suprafață), care poate fi ca o structură glicozilată (GP27) sau neglicozilată (P24 KDa);
  - b) proteina mijlocie M (*middle*) MHBs (31 KD) conține doar domeniile S și pre-S<sub>2</sub>, este glicozilată și se prezintă sub două forme GP 33 și GP 36. Domeniul S<sub>2</sub> favorizează atașarea virionului de celulă prin intermediul seralbuminei și posedă un epitop cu imunogenitate înaltă;
  - c) proteina mare L (*large*) LHBs (39 KD) conține domeniul S, pre-S<sub>1</sub> și pre-S<sub>2</sub>, se determină în forma glicozilată GP 42 și neglicozilată P 39.

Structura proteinei mici este controlată de gena  $S_1$ , celei medii – de genele pre  $S_2$  și pre  $S_3$ , iar a celei mari – de genele  $S_1$ , pre  $S_2$  și pre  $S_3$ . Sinteza fiecărei componente a învelișului este controlată la nivel transcripțional și translațional. Aceste trei glicoproteine ale învelișului nu au o distribuție uniformă la particulele virale ale VHB. Particulele virale (filamentoase sau sferice) de 22 nm sunt compuse, predominant, din proteinele  $S_1$ , cu cantități variabile de proteina  $M$  și foarte puțină proteină  $L$  (circa 300–400 proteine  $S_1$  și 40–80 proteine  $M$  și  $L$ ). În schimb, particulele virale complete sunt predominant compuse din proteinele  $L$ . Proteinele  $L$  comportă un domeniu responsabil ca receptor de recunoaștere, care contribuie la atașarea eficientă la receptori superficiali ai celulei-gazdă.

Proteinele HBs (de suprafață), deși structurale, dar din cauza reproducerii lor în exces (în cantități de  $10^3$  mai mari decât virionii) sunt secrete în ser, unde circulă liber și pot fi considerate și ca proteine secrete. AgHBs corespunde celor trei proteine de suprafață HBs și se găsește în sânge sub formă de particule sferice sau filamentoase (20–22 nm și 50–250 nm). Eliberate în exces din învelișul extern, aceste particule se găsesc în ser uneori în cantități mari (50–500  $\mu\text{g/ml}$ ), putând fi decelate prin diferite teste pentru diagnosticul specific al infecției cu VHB.

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

AgHBs apare în sânge, hepatocite, spermă, secretul vaginal, lichidul cefalorahidian, lichidul sinovial, laptele mamei, salivă, urină cu 1,5–2 luni înaintea bolii clinice, menținându-se în perioada de boală mai mult de 2–8 săptămâni. Persistența lui peste 3 luni de la debut denotă fie trecerea în stare cronică, fie starea de purtător aparent sănătos (cronic) de antigen. S-a demonstrat prezența de AgHBs (în cazul gravidei infectate) în 50 % din probele de sânge recoltate din cordonul ombilical, în 33 % din probele de lichid amniotic și în 72 % din cele de suc gastric recoltat de la nou-născuți.

Față de AgHBs apar anticorpii respectivi anti-AgHBs, însă mai târziu, în convalescență, și numai la acei bolnavi care fac o infecție autolimita-



**tă**, prezența lor semnificând vindecare sigură a bolii și imunitate postinfecțională (singurii anticorpi din cursul acestei infecții cu acțiune protectivă). În majoritatea cazurilor, anticorpii anti-AgHBs apar după trecerea unui anumit interval de timp de la dispariția (negativarea) AgHBs (după 2–4 luni), rezultând astfel (pentru diagnostic) o “fereastră serologică”.

**Compoziția centrală** (nucleocapsida virionului) cuprinde următoarele componente: capsida, ADN-polimeraza și genomul viral. Capsida este compusă din 180 de capsomere și conține un singur polipeptid. Este denumită în mod curent antigenul central al virusului: AgHBc. Se decelează în celulele hepatice prin imunofluorescență, precum și în complexe imune (particule de antigen și un înveliș de anticorpi). Față de AgHBc apar anticorpii respectivi, specifici IgM și IgG. IgM reprezintă indicatorul cert de infecție (boală acută). Anti-HBc IgM se decelează în titru semnificativ, de regulă, la a 7-a zi de boală, apoi până la a 3-a – a 4-a lună de la debut la persoanele care se vor vindeca. Anti-HBc IgG se depistează, de regulă, în a 3-a săptămână de boală și în titre mici se mențin toată viața. În perioada precoce de boală, la 4 % din maturi și 15 % din copii a fost depistat numai anti-HBc IgM, fără a fi depistat AgHBs, particularitățile lor clinice sugerând o formă foarte gravă la toți adulții și la 75 % din copii, deci o necroză hepatică acută cu o mortalitate înaltă.

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

Dimpotrivă, prezența **antigenului e** constituie un indiciu al evoluției bolii spre cronicizare, al unui proces activ (valoare predicativă nefavorabilă). S-a demonstrat că prezența antigenului **e** în ser conferă acestuia o mare infectivitate, constituind un marker al infectivității sângelui, care conține particule Dane. Apariția și persistența **anticorpilor anti-e**, din contra, este un semn al vindecării bolii (deși nu de valoare obișnuită). După unele cercetări, numai sângele cu **AgHBs**, care conține și **antigenul e**, este infecțios, având aceeași semnificație în transmiterea transplacentară a virusului.

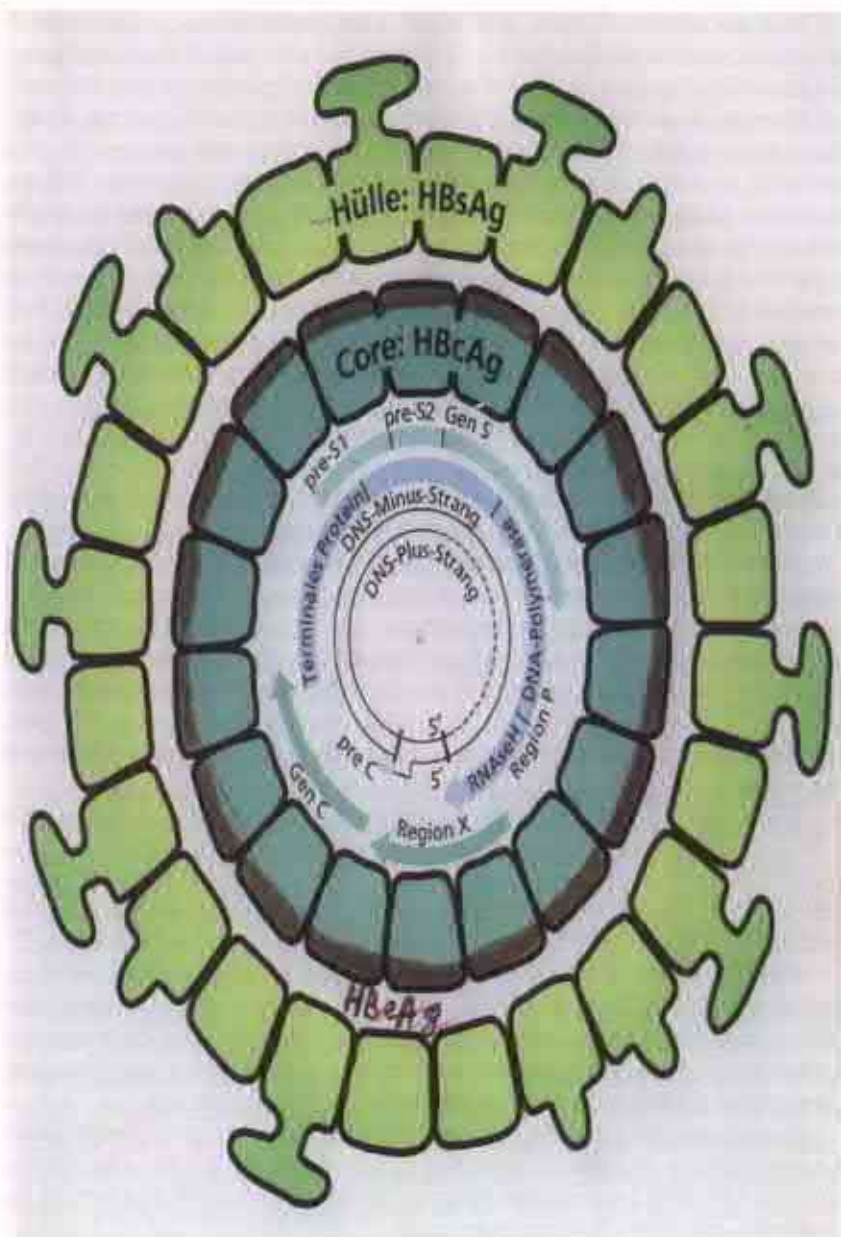


Fig. 5. Structura virusului hepatic B.

**Nucleocapsida** conține 2 enzime: **ADN-polimeraza și reverstranscriptaza**. Gradul de activitate a ADN-polimerazei indică intensitatea replicării virale și gradul de infectivitate a serului respectiv.

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

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

Proteina S, componentă principală a învelișului și ținta primară a răspunsului imun neutralizant, adăpostește un cluster epitopic înalt conformațional (aac 99-169), determinantul "a", comun tuturor subtipurilor de AgHBs. Aminoacizii 122 și 160 sunt critici în diferențierea subtipurilor d/y, respectiv w/r. Către proteinele pre-S1 și pre-S2 se formează anticorpi. Anti-pre S1 preced apariția anti-pre-S2 și, împreună, pe cea a anti-HBs. **Se consideră că anti-pre S2 sunt adevărații anticorpi de vindecare a hepatitei B.**

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

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

**Gena X codifică** AgHBx, considerat factor transactivator. AgHBx este marker precoce al replicării virale și infectivității, util în cazurile AgHBe negativ. Anti-HBx este marker precoce al infectării cu VHB, în formele cu vindecare, decelarea lor este tranzitorie.

**Replicarea VHB** este prevalent hepatică, prezentă și în splină, rinichi, pancreas, măduva osoasă. Virusul se atașează la hepatocit prin intermediul situsului de la nivelul pre-S1. În hepatocit genomul este completat de

ADN-P endogenă, iar lanțul lung - închis covalent. Se obține un ADN circular, covalent, închis, care servește drept matrice pentru sinteza de ARN. Cel mai mare dintre cele 3 ARN-uri, pregenomul, servește revers-transcrierii lanțului negativ al ADN-ului în interiorul particulelor core. După lanțul negativ se transcrie cel pozitiv, incomplet. Particulele core, încapsidate cu AgHBs, sunt exportate din hepatocit.

**Variabilitatea genetică.** Genomul VHB este relativ stabil, însă secvențierea ADN-ului mai multor virusuri hepatice din diverse regiuni ale globului a confirmat existența mai multor genotipuri, care diferă după structură și funcție și au o distribuție geografică distinctă. În prezent sunt cunoscute 8 genotipuri: (A; B; C; D; E; F; G; H), care pot fi diferențiate pe baza secvenței de ADN.

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

#### **Distribuția geografică a genotipurilor:**

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

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

## Mutații virusului hepatic B

**Mutația pre-core** asociază absența AgHBe. Apariția variantei AgHBe este un fenomen foarte frecvent în ciclul viral. Este o mutație punctiformă în regiunea pre-core, constatând în înlocuirea unei guanozine (G) cu adenozină (A) în 100 de sedii posibile, consecutiv căreia se generează un stop-codon în interiorul genei. Consecința acestei mutații o reprezintă:

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

**Mutația genei S** afectează formarea AgHBs în absența formării anticorpilor anti-HBs. Această mutație se caracterizează printr-un defect în regiunea S a genomului VHB, care și-a pierdut determinantul antigenic „a” al AgHBs. Este cea mai frecvent semnalată mutație de tip punctiform (G cu A) la nucleotidul 587 al cărei rezultat este substituția argininei cu glicina, cu absența formării anticorpilor anti-HBs. Mutația are loc la nivelul regiunilor pre-S1 sau S2. Această mutație explică eșecul vaccinării și dificultățile de diagnostic din cauza diminuării sensibilității testelor în absența AgHBs. Mutația pre-S1 are semnificația de marker al replicării VHB. Prezența ei în cazurile anti-HBe+ demonstrează replicarea unei mutante. Raportul pre S1/AgHBs corelează cu intensitatea replicării VHB, spre deosebire de pre-S2/AgHBs.

**Mutația genei P** este semnalată după tratamente antivirale cu analogi nucleozidici și este indusă de o mutație la nivelul proteinei cu 93,2 kDa din compoziția genei polimerazei. Mutația genei P a fost evidențiată la bolnavii cu persistența ADN-VHB extracromozomial în ficat, în pofida dezvoltării unui răspuns serologic imunitar anti-HBe și anti-HBs.

**Mutația genei X** se caracterizează prin absența AgHBx. Aceasta pare a fi determinată de: replicarea cadrului de citire deschis al pre-X; deleția perechii de bază VIII la extremitatea 3' a genei X; fuziunea cadrelor de citire X și C. Semnificațiile clinice ale acestei mutante ar consta în caracterul lor non-infecțios și favorizarea dezvoltării cancerului hepatic primitiv.

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

ADN-P endogenă, iar lanțul lung - închis covalent. Se obține un ADN circular, covalent, închis, care servește drept matrice pentru sinteza de ARN. Cel mai mare dintre cele 3 ARN-uri, pregenomul, servește revers-transcrierii lanțului negativ al ADN-ului în interiorul particulelor core. După lanțul negativ se transcrie cel pozitiv, incomplet. Particulele core, incapsadate cu AgHBs, sunt exportate din hepatocit.

**Variabilitatea genetică.** Genomul VHB este relativ stabil, însă secvențierea ADN-ului mai multor virusuri hepatice din diverse regiuni ale globului a confirmat existența mai multor genotipuri, care diferă după structură și funcție și au o distribuție geografică distinctă. În prezent sunt cunoscute 8 genotipuri: (A; B; C; D; E; F; G; H), care pot fi diferențiate pe baza secvenței de ADN.

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

#### **Distribuția geografică a genotipurilor:**

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

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

## Mutații virusului hepatic B

**Mutația pre-core** asociază absența AgHBe. Apariția variantei AgHBe este un fenomen foarte frecvent în ciclul viral. Este o mutație punctiformă în regiunea pre-core, constatând în înlocuirea unei guanozine (G) cu adenozină (A) în 100 de sedii posibile, consecutiv căreia se generează un stop-codon în interiorul genei. Consecința acestei mutații o reprezintă:

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

**Mutația genei S** afectează formarea AgHBs în absența formării anticorpilor anti-HBs. Această mutație se caracterizează printr-un defect în regiunea S a genomului VHB, care și-a pierdut determinantul antigenic „a” al AgHBs. Este cea mai frecvent semnalată mutație de tip punctiform (G cu A) la nucleotidul 587 al cărei rezultat este substituția argininei cu glicina, cu absența formării anticorpilor anti-HBs. Mutația are loc la nivelul regiunilor pre-S1 sau S2. Această mutație explică eșecul vaccinării și dificultățile de diagnostic din cauza diminuării sensibilității testelor în absența AgHBs. Mutația pre-S1 are semnificația de marker al replicării VHB. Prezența ei în cazurile anti-HBe+ demonstrează replicarea unei mutante. Raportul pre S1/AgHBs corelează cu intensitatea replicării VHB, spre deosebire de pre-S2/AgHBs.

**Mutația genei P** este semnalată după tratamente antivirale cu analogi nucleozidici și este indusă de o mutație la nivelul proteinei cu 93,2 kDa din compoziția genei polimerazei. Mutația genei P a fost evidențiată la bolnavii cu persistența ADN-VHB extracromozomial în ficat, în pofida dezvoltării unui răspuns serologic imunitar anti-HBe și anti-HBs.

**Mutația genei X** se caracterizează prin absența AgHBx. Aceasta pare a fi determinată de: replicarea cadrului de citire deschis al pre-X; deleția perechii de bază VIII la extremitatea 3' a genei X; fuziunea cadrelor de citire X și C. Semnificațiile clinice ale acestei mutante ar consta în caracterul lor non-infecțios și favorizarea dezvoltării cancerului hepatic primitiv.

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

Tabelul 5

## Evoluția naturală a infecției cu VHB (A.Lok, 2001)

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

## Fazele de evoluție ale infecției cu VHB

Din punct de vedere evolutiv, infecția cu VHB recunoaște 4 stadii (tab.5): 2 stadii replicative și 2 stadii integrative. Durata fiecărui stadiu este variabilă și poate fi influențată de factori genetici individuali predispozanți, sex, vârsta la care are loc infecțarea, statutul imun al individului, coinfecției virale și, implicit, de apariția mutanților VHB.

Astfel, în **stadiul 1** (*faza replicativă de toleranță imună*), toleranța imună a gazdei față de VHB permite o replicare virală continuă fără manifestări clinice evidente: ALT este în limite normale. Acest stadiu se descrie la pacienți anterior sănătoși și este asociat cu perioada de incubație. Ca atare, stadiul 1 durează aproximativ 2–4 săptămâni, premergător începerii clearance-ului viral (stadiul 2). **La nou-născuți acest stadiu poate evolua timp de mai multe decade**, fiind însoțit de o inflamație hepatică minimă și, destul de rar, evoluția spre ciroză.

În **stadiul 2** (*faza replicativă a clearance-ului imun*), răspunsul sistemului imun al gazdei este direcționat, prin stimularea LT-citotoxice (CD8+), impo-



triva proteinelor virale VHB, în special față de AgHBc prezent pe suprafața membranelor hepatocitare. Principala problemă este 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 un clearance viral, stadiul 2 durează 3-4 săptămâni, iar la purtătorii cronici acest stadiu poate dura mai mult de 10 ani.

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

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

**Localizarea extrahepatică** - mononucleare circulante, inclusiv mo-nocite, limfocitele T4 și T8, neutrofilele, măduva osoasă, celulele pancrea-tice, celulele renale, celulele tegumentare.

**Epidemiologie.** La ora actuală, hepatita virală cu virusul hepatic B prez-intă o problemă mondială de sănătate publică. În sec. XX, peste 2 mld de oameni au contractat infecția cu virusul hepatic B. Actualmente cu acest vi-rus sunt infectați peste 500 mln. De oameni (portaj cronic, hepatită cronică).

Prevalența infecției cu virusul hepatic B în populație este variabilă, de-limitându-se 3 zone:

- zonă cu endemicitate scăzută – 0,5-1 %, SUA, Europa de Nord, Centru și Vest, Australia
- zonă cu endemicitate medie – 2-7 %, Europa de Sud, Est, America Centrală și de Sud, Orientul Mijlociu
- zonă cu endemicitate înaltă – 15-20 % Asia de Sud-Est, Africa de Nord și Ecuatorială

În Republica Moldova, Nord – 3-4 %, Centru – 7-8 %, Sud – 15-20 %. Vaccinarea obligatorie a nou-născuților, inițiată în RM în anul 1995 și con-tinuată și astăzi, a copiilor până la vârsta de 18 ani și a adulților până la vârsta de 30 ani a dus la o micșorare considerabilă a morbidității și porta-jului cu virusul hepatic B la copii. În 2012 s-au înregistrat 63 de cazuri, în 2013 – 59, din care numai la un copil.

**Sursa de infecție sunt** bolnavii cu diferite forme de hepatită virală B acută și cronică, purtătorii de AgHBs. Purtătorii de AgHBs și formele asimptomatice (latente) de hepatită virală B cronică prezintă rezervorul

principal de infecție cu VHB. Un pericol deosebit de infectare prezintă purtătorii AgHBs și hepatitele virale B cronice la care concomitent în sânge se depistează AgHBe.

Virusul hepatic B este prezent în numeroase **lichide biologice: sânge, spermă, secreții vaginale, lichidul cefalorahidian, lapte matern, salivă, bilă, urină**. Cantitatea de material infectat, suficient pentru producerea infecției cu VHB, poate fi de 0,00005 ml, iar volumul mediu de sânge inoculat în timpul unei înțepături cu acul este de aproximativ de 0,0001 ml și poate conține până la 100 doze infecțioase de VHB. Concentrația în secrețiile menționate este de 100–1000 ori inferioară celei din sânge.

**Mecanismele principale de transmitere:** parenteral (orizontal), vertical (de la mamă la făt) și natural (habitual).

Căile de transmitere:

a) **parenteral:**

- prin intermediul instrumentariului medical insuficient sterilizat (manopere stomatologice, chirurgicale, ginecologice, urologice, endoscopice, angiografice, bronhoscopice, acupunctură)
- prin injectare de droguri i.v., folosirea repetată sau în colectiv a aceluiași ace și seringi. La narcomanii, care utilizează droguri i.v., infectarea are loc în 90 % din cazuri. În SUA, la adolescenți și tineri până la 30 de ani, HVB acută constituie 90 % din toate cazurile de hepatită cu virusul hepatic B
- infecția profesională cu virusul hepatic B este frecventă printre stomatologi, chirurghi, reanimatori, ginecologi, asistente medicale
- infectarea pacienților prin contact direct cu personalul medical infectat
- sângele și derivatele lui (plasmă, mase eritrocitare, trombocitare, leucocitare, fibrinogen, trombină, factorii antihemolitici, concentrarea de factori VIII și IX). Frecvența hepatitelor posttransfuzionale a scăzut considerabil după obligativitatea controlului sângelui de la donator la AgHBs
- transmiterea sexuală, până la 30 %. La 56 % din prostituate au fost depistate manifestări de hepatită acută ori de hepatită virală, iar dacă ele utilizează droguri i.v., markerii hepatitei virale B au fost depistați în cca 75 % din cazuri. La homosexuali infectarea cu virusul hepatic B are loc în cca 70 % din cazuri

b) **transmiterea verticală de la mamă la făt.** VHB poate fi transmis de la mamă la făt prin trei modalități:

- antepartum (prin pasajul transplacentar al virusului)
- intrapartum (în timpul travaliului, contracțiile uterine produc microtransfuzii de aproximativ 3 ml de sânge de la mamă la făt și în timpul expulziei, prin contactul tegumentelor și mucoasei

conjunctivale a nou-născutului cu sângele și secrețiile genitale maternelor infectate sau ingestia de sânge matern și alte fluide infectate în timpul nașterii)

- postpartum (prin alăptarea la sân)

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

- c) **calea de transmitere naturală (habituală).** Transmiterea în familie (intrafamilială) sau colectivități are loc prin contact cu un purtător de AgHBs sau hepatită virală B cronică, prin folosirea în comun a instrumentelor de bărbierit, periutei de dinți, obiectelor de igienă personală, ustensilelor pentru manichiură, pedichiură, pe cale sexuală. În cazul soților, când unul este purtător AgHBs, la 50 % din cei contactați se determină markerii hepatitei virale B și modificări biochimice și doar la 17 % dintre alți membrii ai familiei.

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

#### **Factorii de risc asociați cu transmiterea virusului hepatic B:**

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

#### **Persoanele AgHBs pozitive trebuie:**

- să fie considerate potențial infecțioase
- să fie informate despre riscul potențial de transmitere sexuală
- să fie informate despre riscul potențial de transmitere verticală
- să fie informate că nu este contraindicată sarcina sau alăptarea
- să protejeze leziunile pielii

**Persoanele AgHBs pozitive nu trebuie:**

- să doneze sânge, organe, țesuturi sau spermă
- să permită folosirea de alți membri ai mediului habitual a obiectelor sale de igienă personală (trusă pentru bărbierit, periuță de dinți, truse de manichiură și pedichiură, prosoape etc)

**Controlul infecției cu VHB constă în:**

- vaccinarea nou-născuților, copiilor și contingentelor de risc
- screeningul la prezența AgHBs, anti-HBc sum în sângele, organele, țesuturile și sperma donate
- testarea personalului medical la AgHBs și anti-HBcor sum și vaccinarea contra VHB
- asigurarea și respectarea condițiilor de prelucrare și sterilizare a instrumentelor medicale de multiplă folosință
- înlocuirea instrumentelor de multiplă folosință prin instrumente de unică folosință
- organizarea corectă a decontării și lichidării inofensive a instrumentariului medical uzat
- asigurarea protecției tegumentelor, mucoaselor, ochilor personalului medical la locul de muncă
- educația după unele standarde de igienă personală și comportament sexual inofensiv a categoriilor de risc

**Receptivitatea este generală**, constatându-se mai frecvent la adulți.

Unii risc sporit de infectare sunt supuși: bolnavii de hemofilie, pacienții centrelor de hemodializă cu maladii cronice, care necesită multiple investigații și manopere medicale, toxicomanii, persoanele care practică contacte sexuale multiple neprotejate, persoanele ce practică anumite specialități medicale (stomatologi, chirurghi, obstetricieni-ginecologi, medici laboranți, asistente medicale care vin în contact cu sângele).

**Imunitatea postinfecțioasă** se dezvoltă la 85-90 % din persoanele, care au contractat VHB și este durabilă.

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

Infecția cu VHB se realizează, frecvent, pe cale parenterală sau prin contact cu secreții și mucoase infectate. După intrarea VHB în sânge, acesta ajunge în ficat, unde se fixează pe receptorii specifici ai hepatocitelor (sau ai altor celule). Virusul pătrunde apoi în hepatocit, virogenza începută în nucleul hepatocitar este continuată în citoplasmă. Ciclul de replicare a VHB durează 10-12 zile, după care are loc eliberarea extracelulară

a virusului, invazia celorlalte hepatocite și a întregului parenchim hepatic, urmată de viremie.

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

- existența stării de purtător asimptomatic cronic de virus, însoțită de o antigenemie abundentă de AgHBs, în contrast cu situația din hepatocitele cronice agresive, cu leziuni intense celulare, în care antigenemia este prezentă în titruri mici sau chiar absentă
- situația persoanelor cu deficit imunologic, care devin purtătoare cronice asimptomatice de AgHBs, sângele lor fiind extrem de infecțios, fără să prezinte manifestări clinice

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

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

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

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

- leziuni hepatocelulare (grade diferite de degenerescență și necroză)

- modificări reactive (infiltrație cu celule inflamatoare proliferative a celulelor stelate și a altor celule mezenchimale și regenerare hepatoepitelială)
- modificări ale arhitecturii lobului hepatic (distorsiunea cordoanelor de celule hepatice prin fragmentarea trabeculelor și colabarea stromei în zonele necrozate, urmate de regenerare).

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

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

**Evoluție.** În cazurile, care evoluează spre vindecare, fără sechele, vindecarea histologică este în linii generale paralelă cu cea clinică și biochimică, dar adesea poate întârzia un timp oarecare, față de acestea din urmă. Retrocedarea durează 2–3 luni. În unele cazuri tabloul de hepatită acută regresează mult mai lent, vindecarea histologică, biochimică și clinică realizându-se în 6 luni. Alteori, procesul de proliferare fibroblastică se intensifică și reticulul lobular este distrus, concomitent cu menținerea unor infiltrații mononucleare și unor zone de necroză hepatocelulară, aspecte variate de trecere spre hepatită cronică și ciroză.

## CLASIFICAREA CLINICĂ A HEPATITEI VIRALE B ACUTE

<b>După formă</b>	
<b>I. Tipică:</b>	1. Icterică:
A. Cu sindrom de coleastăz.	
B. Colestatică.	
<b>II. Atipică:</b>	1. Anicterică.
	2. Frustă.
	3. Subclinică.
	4. Inaparentă.
	5. Portaj.
<b>După gravitate</b>	1. Ușoară.
	2. Moderată.
	3. Severă.
	4. Foarte severă (fulminantă, necroză hepatică acută).
<b>După evoluție</b>	1. Acută (până la 3 luni).
	2. Trenantă (4–6 luni).
	3. Cronică (cu grad de activitate):
	A. Activitate absentă.
	B. Activitate minimă.
	C. Activitate moderată.
	D. Activitate severă.
	4. Ciroză hepatică de etiologie virală:
	A. Micronodulară.
	B. Macronodulară.
	C. Mixtă.
	5. Carcinom hepatic

## Tabloul clinic

**Forma icterică**

**Perioada de incubație** durează 50-120-180 zile.

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

- pierderea poftei de mâncare, greață, vomă 1-2 ori pe zi
- dureri în rebordul costal drept ori în regiunea epigastrică (sindromul dispeptic)
- oboseală, cefalee, indispoziție generală (sindrom astenic)
- dureri în articulații fără modificări funcționale și organice (sindrom artralgic). Artralgiile se întâlnesc în 25-30 % din cazuri, fiind

moderate, mai accentuate seara. Durerile apar în diverse articulații, uneori simetrice, prezentându-se drept o manifestare alergică și constând din formarea de complexe imune circulante.

**O manifestare alergică sunt** și erupțiile cutanate sub formă de urticarie și erupții purpurice. Temperatura, de regulă, este normală, rar se înregistrează (30–40 % din cazuri) febră moderată până la 37,5 °C și foarte rar (15 % din cazuri) până la 38,5 °C. Durata febrei e de câteva zile. Uneori, în această perioadă maladia se manifestă prin prurit cutanat (semn clinic al sindromului de colestază). Frecvent maladia debutează printr-un sindrom mixt.

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

**Perioada icterică** debutează cu un subicter scleral, al mucoasei sublinguale, palatinului dur și moale, apoi al tegumentelor. Ea are aceleași stadii ca și în HVA: de creștere a icterului, de platou

(de stare) și de declin. La început pielea are o culoare galbenă-deschisă, treptat culoarea se intensifică, atingând maximul la a doua săptămână de la apariție. Cu apariția icterului starea generală nu se ameliorează, ci dimpotrivă, semnele clinice de intoxicație generală (anorexie, greață permanentă, vomă repetată, cefalee, oboseală, dureri în rebordul costal drept etc.) se intensifică. Uneori, mai ales în cazuri grave, apar semne hemoragice (peteșii, hemoragii nazale, gingivale, menstruații abundente). Durata perioadei icterice este de 3–4 săptămâni, uneori 5–6 și mai mult.

**Afectarea altor organe și sisteme. Manifestările digestive** sunt expresia unei inflamații gastrointestinale cu tulburări de tonus și secreție (confirmate prin biopsii, tubaje, examen radiologic și endoscopic). **Manifestările din partea căilor biliare** sunt de tip funcțional (kinetică și tonus) și inflamatorii (coledocite, papilite, oddite). **Afectarea pancreasului** constituie o manifestare frecventă în cadrul hepatitei virale B acute, atât în ceea ce privește funcția exocrină, cât și cea endocrină. **Manifestările cardiace** sunt prezente (50–70 % din cazuri) sub formă de modificări electrocardiografice pasagere (modificări ale undei P, tulburări de conducere atrioventriculară, aplatizări și chiar negativări ale undei TS, bradicardie, hipotonie cu expresie clinică discretă). **Manifestări renale** se manifestă sub formă de inflamație de tip interstițial, discretă și reversibilă, iar în unele cazuri glomerulonefrită membranoasă. **Manifestări neurologice**: apatie, astenie, stare depresivă sau irascibilitate. Meningite, nevrite, mielite apar excepțional. **Manifestările psihice** (encefalopatie hepatică) apar în formele severe cu insuficiență hepatică acută. **Manifestările cutanate** prezintă erupții scarlatiniforme, urticariene sau purpuricee.



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

**Perioada de convalescență** se atestă prin ameliorarea stării generale: icterul dispare, culoarea urinei și scaunului devin normale. Pot persista unele semne clinice precum: dureri ori senzație de greutate în rebordul costal drept, slăbiciune generală moderată.

**Forma icterică cu sindromul de colestază** (se depistează în 5–10 % din cazuri). Se caracterizează prin prezența simptomelor de colestază (icter pronunțat, prurit cutanat chinuitor, subfebrilitate) și modificarea indicilor biochimici de colestază (bilirubina, colesterolul, fosfataza alcalină, 5 nucleotidaza, GGT,  $\beta$ -lipoproteidele). Activitatea ALAT 2000 u/l.

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

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

- **forma trenantă manifestă**, reflectată prin simptomatologie clinică și biochimică caracteristică perioadei acute: icter, hepato- și splenomegalie, hipertransaminazemie

- **forma trenantă persistentă** cu simptome caracteristice perioadei de convalescență, icterul este absent, se constată hepatomegalie, uneori splenomegalie, testele biochimice cu o regresivitate lentă

- **forma trenantă ondulantă** (recidivantă, cu recrudescențe) evoluează cu mai multe intensificări și regresivități clinice și biochimice, uneori numai biochimice

### Formele clinice ale HVB

**Forma frustă** se caracterizează prin subictericitatea sclerelor. Simptomatologia clinică este mai săracă și simptomele prezente sunt de o durată mai scurtă decât în forma ușoară a maladiei. Bilirubinemia nu depășește 23–25  $\mu\text{mol/l}$ , fracția generală cu prezența fracției directe până la 90–98%. Ficatul, de regulă, este mărit la toți bolnavii.

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

**Forma subclinică.** Tabloul clinic este absent. Ficatul are dimensiuni normale. Bilirubina e normală. Prin puncție biopsie se depistează modificări pasagere ale ficatului (hepatocitelor) și, deci, se decelează o crește-

re moderată și de scurtă durată a activității enzimelor (1–2 săptămâni) și dereglări imunologice. Este confirmată prin modificări biochimice (ALAT, ASAT), serologice și molecularbiologic.

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

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

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

#### **Frecvența formelor clinice.**

Forma icterică – 30-40 % din cazuri; forma anicterică – 30-40 %; forma subclinică și inaparentă – 10-20 %. **După gravitate:** forma ușoară – 20 %; forma moderată – 60 %; forma severă – 20 %; forma fulminantă – 1 %.

**Forma ușoară.** Simptomele de intoxicație generală sunt moderate, cu o durată de 1–2 săptămâni, ficatul cu 2–3 cm sub rebordul costal drept, nivelul bilirubinei până la 85  $\mu\text{mol/l}$ , ALAT 1600 u/l, proba cu timol și sublimat normale, indicele de protrombină – 70-80 %.

**Forma moderată.** Se manifestă prin simptome ale sindromului dispeptic (greață, vomă, scăderea poftei de mâncare, dureri în rebordul costal drept). Cu apariția icterului, simptomatologia clinică nu se ameliorează, nivelul bilirubinei crește până la 175  $\mu\text{mol/l}$ , indicele de protrombină 60–70 %, ficatul 2–5 cm sub rebordul costal drept și revine peste 2 luni.

**Forma severă.** Simptomele de intoxicație generală sunt accentuate (slăbiciune generală marcantă, adinamie, anorexie, greață permanentă, vomă repetată, insomnie, dureri în rebordul costal drept, vertijuri, astenie), hemoragii nazale, gingivale, erupții hemoragice, ficatul 4–5 cm sub rebordul costal drept, dureros la palpare, bilirubina – peste 175  $\mu\text{mol/l}$ , indicele de protrombină 50–60 %.

#### **Diagnosticul HCVB**

**Diagnosticul** se suspectă pe baza datelor clinice și epidemiologice, trebuie precizat prin teste de laborator.

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

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

**Testele biochimice de laborator** includ determinarea bilirubinei, care în HVB crește considerabil. Testele enzimaticе pun în evidență leziunile celulare hepatice (citoliza), care eliberează în sânge o serie de enzime: ALAT, ASAT, F1FA, urocaninaza, SDH, izoenzimele LDH<sub>5</sub>, MDH<sub>3,4</sub>, A<sub>3</sub>; testele de coagulare, care au valoare în aprecierea severității bolii (protrombina, β-lipoproteidele, proba cu sublimat etc.); testele uzuale în diagnosticul diferențial cu icterul mecanic (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, colesterolul, β-lipoproteidele).

**Testele specifice pun în evidență numeroși markeri** ai prezenței infecției cu virusul hepatic B (*tab. 6, fig. 6*): AgHBs, AgHBe și anti-HBe, anti-HBc IgM și anti-HBc IgG. În evoluția normală a HVB, AgHBs este depistat din perioada de incubație, cu 4–8 săptămâni înainte de debutul clinic al bolii. Obținerea unor rezultate negative pentru AgHBs nu înseamnă și infirmarea diagnosticului de HVB. În aceste cazuri **numai decelarea de anti-HBc IgM**, unicul indicator al infecției acute, permit de a confirma diagnosticul de hepatită virală acută.

Depistarea de AgHBs și AgHBe nu doar confirmă prezența infecției cu HVB, dar și indică la infectivitatea sângelui (bolnavi, purtători), servind totodată și ca test de prognostic.

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

Tabelul 6

Markerii VHB și semnificația lor

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

## HEPATITA VIRALĂ B

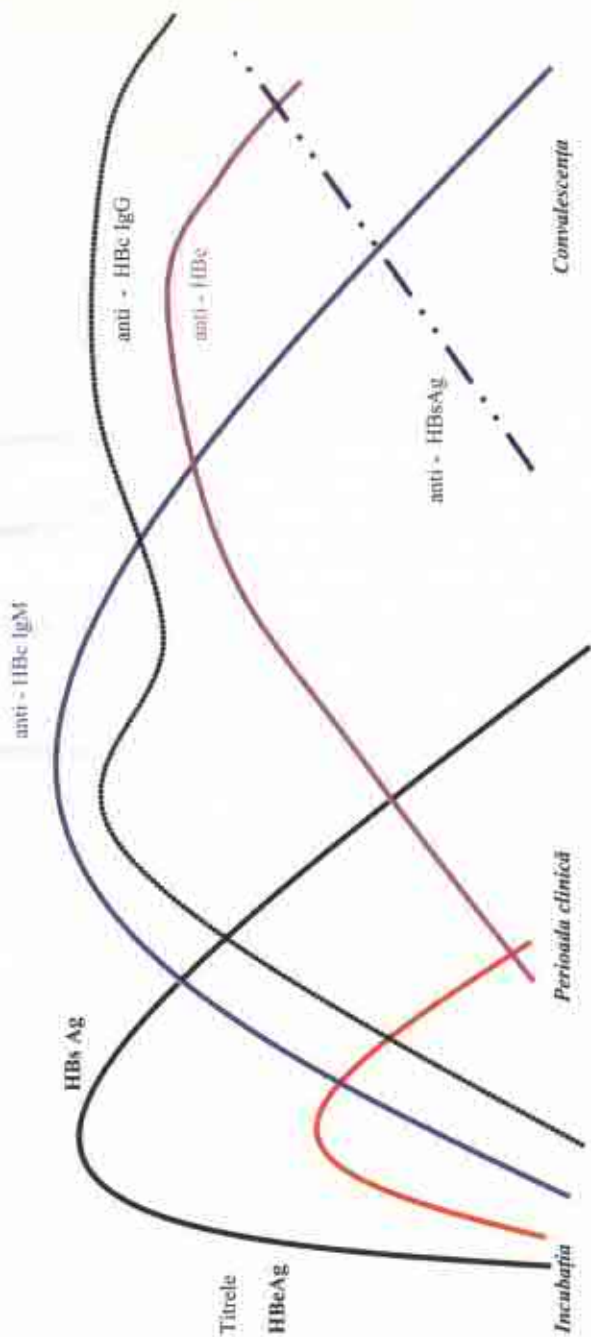


Fig. 6. Markerii serologici ai HBV.

**Diagnostic diferențial.** În perioada preicterică, HVB se va diferenția de: toxiiinfecții alimentare, diskinezie biliare, reumatism, poliartrită neinfecțioasă, purpură reumatoidă, neuroze. În perioada icterică se pun numeroase probleme de diagnostic diferențial. Urmează să se efectueze diferențierea între cele trei mari categorii de icter: hepatic (parenchimatosis), posthepatic (mecanic) și prehepatic (hemolitic).

**Ictere hepatice.** Diferențierea trebuie făcută cu hepatitele virale de altă etiologie A,D,E, C,F,G, hepatita determinată de virusul EBV (mononucleozică), de virusurile citomegalic, herpetic, febrei galbene, adeno- și enterovirusuri. *Hepatitele bacteriene*, cu sau fără icter, pot apărea în: febra tifoidă, salmoneloze, tuberculoză, sarcoidoză, leptospiroză, sifilisul secundar etc. *Hepatitele toxice* cuprind o mare varietate de afecțiuni hepatice însoțite sau nu de icter: hepatita alcoolică, în urma utilizării diverselor substanțe nocive, medicamentoase (tetraciclină, rifampicină, izolanidă, etionamidă, fenotiazinele, anabolizantele de sinteză, anticontraconceptionale, antitiroidiene, antidiabetice, anestezice).

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

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

### **Particularitățile evoluției hepatitei virale B acute la persoanele de vârstă a treia:**

- ✓ În SUA și Europa HVB acută după vârsta de 65 de ani se întâlnește rar
- ✓ Mai frecvent se întâlnesc formele ușoare și subclinice
- ✓ Debutul maladiei cu simptome ale sindromului de colestază (fosfataza alcalină și colesterolul sunt mărite considerabil)
- ✓ Markerii replicării virale AgHBe și ADN VHB se decelează în titru mici ori sunt absenți
- ✓ Mortalitatea în formele fulminante crește concomitent cu vârsta
- ✓ Portajul de AgHBs după o HVB acută este de până la 60 % (în vârstă tânără până la 10 %)
- ✓ Evoluția spre hepatocarcinom este mai frecventă, până la 927 cazuri la 100 000 locuitori (la vârsta de 30-39 până la 197 cazuri la 100 000 locuitori)

### **Prognostic și sechele:**

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

2. Consecințe:
  - a. convalescență prelungită
  - b. hepatomegalie
  - c. manifestarea postvirală a sindromului Jilbert
  - d. afectarea căilor biliare (inflamatorie, dischinezie)
3. Continuarea procesului infecțios:
  - a. forma trenantă (3-6 luni)
  - b. stare de purtător cronic asimptomatic - 5-8 %
  - c. hepatită cronică cu activitate 0, minimă, moderată, severă-3-5 %
  - d. ciroza hepatică în 0,5-1 %
  - e. carcinom hepatocelular 0,4-2,2 %

#### Complicații:

- ✓ insuficiență hepatică acută
- ✓ glomerulonefrită membranoasă sau proliferativă
- ✓ sindrom gianotti-crosti
- ✓ miocardită și vasculită
- ✓ anemie aplastică cu pancitopenie și trombocitopenie izolată
- ✓ colecistite, colangite

**Tratament.** Repaus la pat, regim dietetic. În linii generale, tratamentul hepatitei virale B trebuie să fie mai atent, mai complex și mai prelungit decât al hepatitei virale A și adaptat formelor clinice. Cu cel mai bun tratament existent nu pot fi controlate, în mod satisfăcător, cele două manifestări majore ale hepatitei virale: hepatita cu evoluție în necroză acută și hepatita cu evoluție spre hepatită cronică.

#### Tratamentul va fi efectuat pe baza următoarelor principii:

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

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

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

**Hepatoprotectoare.** În Clinica de Boli Infecțioase s-a recomandat drept un remediu excelent **riboxina (inosina)**, o substanță anabolică de origine nesteroidă, un predecesor al ATF. Se încadrează activ în sinteza nucleotidelor, având și funcție antioxidantă. În formele ușoare – 600–800 mg/zi în 3 prize, în formele moderată și severă – intravenos, lent soluție de 2%, 10 ml timp de 10–15 zile.

În formele, care evoluează cu steatoză, ar fi binevenite **fosfolipidele esențiale**, ce intervin în refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, proteic și funcția detoxifiantă a ficatului, restabilesc și păstrează structura celulară a ficatului și a sistemelor enzimatice fosfolipid-dependente. Vitaminele din componența preparatului devin parte integrată a coenzimelor participante la diverse procese metabolice. În formele ușoare, esențiale se administrează câte 2 capsule de 2–3 ori în zi, în formele moderate și severe – i.v. 10–20 ml (e de dorit ca conținutul fiolelor să se amestece cu sângele pacientului în proporție de 1:1). **Pacovirina, preparat autohton**, un glicozid furostanoic obținut din semințe de tomate, manifestă acțiune hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antioxidantă și antivirală. Se indică câte o comprimată de 2 ori pe zi înainte de mese, timp de 10–15–30 zile.

**Antifibrinoliticele și antiproteazele** vor fi indicate în formele severe. Soluție de aprotonină 100 000–400 000 UI/zi în perfuzie i.v.

**Enterosorbenți.** **Enterodeza** este un preparat asemănător cu hemo-deza, predestinat administrării orale. Se indică în doze 5,0x1–3 ori zi timp de 1 săptămână; **polifepan** – administrat oral înainte de mese câte 1–2 lingurițe x3–4 ori/zi timp de 1 săptămână; enterosgel – câte 15 g (o lingură de pulbere) de 3 ori pe zi cu 1,5–2 ore până la mese sau cu 2 ore după mese.

**Spasmolitice.** **Drotaverină** (No-Spa) comp. 40 mg x1–3 ori/zi *per os*, soluție injectabilă 40 mg/2 ml i.m. ori/sau i.v.; sol. **papaverină** de 2% – 2 ml s/c, i.m.; **odeston**, 200–400 mg de 3 ori/zi înainte de mese; **duspatalin**, 200 mg înainte de mese 2 ori zi (dimineața și seara) timp de 1–2 săptămâni

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

**Ameliorarea procesului de digestie.** Se recomandă: festal, mezim forte 10 000, kreon 10 000, kreon 25 000, kreon 40 000, triferment, pancre-

atin, pangrol, panzinorm 10,000 și panzinorm 20 000 câte 1–2 dr x 3 ori/zi în timpul meselor.

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

**Tratamentul formelor colestatice. Dieta.** Se indică alimente cu proprietăți colechineticice: morcovi, varză, căpșune, mere, pepene verde, uleiuri vegetale, rație alimentară în 5–6 prize. **Heptral** - se utilizează în tratamentul hepatitelor colestatice în scopul stimulării proceselor metabolice. Doza nictimerală de 800–1600 mg *per os* și parenteral stimulează procesele metabolice. Manifestă acțiune coleretică și colecistochinetică, are proprietăți detoxifiante, regenerative, antioxidante, antifibroze și neuroprotective. Înlătură colestaza intralobulară, favorizează detoxicarea acizilor biliari, crește conținutul acizilor biliari sulfatați și conjugați cu taurină, ceea ce le mărește solubilitatea și eliminarea lor din hepatocite, apoi, în urma sulfatării, și din organism cu urina. În hepatita virală acută B se va administra, preponderent în formele cu colestază și colestatice, intern, intramuscular sau în perfuzie intravenoasă. Primele 2–3 săptămâni câte 400–800 mg/zi i.v. lent sau i.m. Pulberea se dizolvă numai în solvenul alăturat (soluție de L-lizină). Pentru terapia de menținere câte 800–1600 mg/zi *per os* în perioadele dintre mese, preferabil în prima jumătate a zilei.

Durata tratamentului de menținere este de 2–4 săptămâni. Contraindicații – sarcina (trimestrele I și II), lactația, vârsta sub 18 ani.

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

Din vitamine se prescriu: vitamina A (retinol), E (tocoferol) ori forma combinată aevit, B<sub>12</sub>. Remedii care ameliorează pruritul, antialergice: atarax, clemastin, raditen, fencarol etc. Se recomandă *absorbenți ai acizilor biliari* – colesteramina și bilignina. Ambele preparate au o masă moleculară mare, nu se dizolvă în apă, fiind rezistente la enzimele aparatului digestiv, acționează la nivelul lumenului intestinului. Colesteramina se indică în doză de 4 g (bilignina de 5–10 g), în 3 prize, cu 30–40 minute până la mese. Alte remedii vor fi administrate cu 30–60 min până la administrarea absorbentilor. **Polifepan** este un adsorbent insolubil în apă. Se administrează oral, înainte de mese, câte 1–2 lingurițe de 3–4 ori/zi. Se dizolvă



extempore, se amestecă timp de 2 minute în 100 ml apă și se bea încet. **Enterodeza** este asemănător cu hemodeza, predistinat administrării orale. Se indică în doze de 2,5–5,0 g x1–3ori/zi în funcție de vârstă. Se dizolvă extempore, cu 100 ml apă potabilă fiartă (se permite adaos de zahăr).

**Rifampicina.** Mecanismul de acțiune se studiază. Se recomandă câte 600 mg odată în zi. **Carbolen**, 1,0–1,5 (4–6 pastile) de 3 ori/zi după mese cu 1,5–2 ore.

**Tratament etiologic.** Luând în considerare faptul că vindecarea în HVBA are loc în 85–90 % din cazuri, tratamentul antiviral va fi aplicat în cazurile cu evoluție spre cronicizare a procesului infecțios. Conform studiilor noastre, spre cronicizare evoluează, de regulă, formele ușoare. Pacientul cu HVBA se monitorizează clinic, biochimic, molecular-biologic, cu determinarea cantitativă a AgHBs. Dacă după o lună de tratament patogenetic nu se obține ameliorare clinică, biochimică și virusologică, se inițiază tratament antiviral cu interferoni și analogi nucleozidici/nucleotidici: peginterferon alfa-2a (pegasys) - 180 μg ori peginterferon alfa-2b, 1,5 μg/kgc administrat odată pe săptămână s.c. Durata tratamentului este de 3–6 luni ori monoterapie cu entecavir 0,5 mg/zi timp de 6 luni, cu repetarea ADN-VHB la 12 săptămâni precum și urmărirea seroconversiei AgHBe→anti-HBe și, respectiv, AgHBs→anti-HBs. Lamivudina nu trebuie să fie folosită în monoterapie în HVBA, ținând cont de riscul apariției mutantei YMDD.

Conform studiilor (262), schema terapeutică utilizată în tratamentul hepatitei acute B în concordanța cu literatura internațională ar fi:

- entecavir, 0,5 mg/zi timp de 12-24 săptămâni
- lamivudină, 100mg/zi 12-24 săptămâni
- evaluare clinică și molecular-biologică (ADN VHB): la o scădere a încărcăturii virale sub 1 log sau negativare, terapia se va continua până la 3 luni cu urmărirea seroconversiei AgHBe→antiHBe și, respectiv, AgHBs→anti-HBs.

Dacă la 3 luni:

- apare seroconversia AgHBs→anti-HBs → stop terapiei
- nu apare seroconversie AgHBs→anti-HBs se va continua tratamentul până la 6 luni
- scăderea încărcăturii virale sub 1 log impune evaluarea rezistenței antivirale în funcție de eventualele mutații

EASL, 2012 (52) confirmă că la 95-99 % dintre adulții cu infecție acută cu VHB va avea loc recuperarea spontană și seroconversia până la anti-HBs fără tratament antiviral. Cu toate acestea, unii pacienți cu hepatită fulminantă sau severă pot beneficia de tratament cu analogi nucleotidici/nucleozidici. Durata tratamentului nu este stabilită. Este recomandată continuarea terapiei antivirale cel puțin 3 luni după seroconversia

AgHBs → anti-HBs sau cel puțin 12 luni după AgHBe → antiHBe, în cazurile când AgHBs persistă. Uneori poate fi dificil de a diferenția hepatita virală acută B adevărată de activarea hepatitei cronice virale B. În aceste cazuri se va recurge la biopsie hepatică. În ambele cazuri, tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici este tratamentul de alegere.

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

### Imunomodulatori:

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

**Inductori de interferon. Amixin (Tiloron).** Tiloronul stimulează sinteza de interferoni alfa, beta și gama în organism, în special în celulele epiteliale, intestinale, hepatocite, limfocite T și neutrofile. Preparatul manifestă acțiune imunomodulatoare și antivirală, stimulează formarea de anticorpi, reduce gradul de imunosupresie, restabilește raportul T-helper/T-supresor, este eficient contra infecțiilor virale: hepatită, gripă, herpes. Mecanismul acțiunii antivirale constă în inhibiția sintezei proteinelor virale specifice în celulele infectate și stoparea reproducerii virusurilor. Preparatul se administrează intern după mese, primele 2 zile câte 125 mg, apoi câte 125 mg la fiecare 48 ore. Cura de tratament este de 16 comprimate. În forma trenantă, prima zi se administrează câte 125 mg de 2 ori pe zi, apoi câte 125 mg odată la 48 ore, în total 20 comprimate.

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

**Tratamentul formelor trenante.** Preparate antivirale: **interferonii pegilați** ori/sau analogi nucleozidici/nucleotidici - 6 luni. Hepatoprotectoare: silimarina - **140 mg în 2 prize dimineața și seara, după mese;** ursofalc - **2 capsule seara la culcare; esențiale - 2 capsule în timpul mesei, în 3 prize; hepatofalk planta - 140 mg de 2 ori în zi; fosfogliv - 2 capsule în 3 prize, 3-6 luni.** Antioxidante: beta-caroten, acid ascorbic, d-alfa tocoferol, extract de ceai verde, extract de armurariu, extract de semințe de struguri, extract de *Ginkgo biloba*, extract de schisandră, licopen, N-acetilcisteină, acid alfa-lipoic, selen, coenzima Q-10, provens. Imunomodulatori: **timozina a 1, timalin, tactivin, timogen, timoptin.** Inductori de interferoni: **amixin, cicloferon.**

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

**Vaccinarea este indicată:**

- nou-născuților
- tuturor copiilor și adolescenților nevaccinați
- contactanților din focar, în absența contraindicațiilor
- subiecților aflați în grupe de risc crescut de infectare:

1. Personalul medico-sanitar, studenții la medicină.
2. Pacienții cronici ai secțiilor de hemodializă.

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

Se utilizează vaccinul hepatic B – **Engerix B**, o suspensie sterilă, ce conține antigenul major de suprafață (AgHBs), purificată a virusului, produsă prin tehnica ADN-ului recombinat, absorbit pe hidroxid de aluminiu:

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

#### Scheme de vaccinare:

- Vaccinarea nou-născuților se începe de la naștere (maternitate), în primele 24 ore 0-2-4-6 luni conform calendarului de vaccinare pentru anii 2011-2015 din Republica Moldova
- Vaccinarea copiilor născuți din mame purtătoare de AgHBs sau cu hepatită virală cronică B se vaccinează după o schemă rapidă cu vaccinarea la 0-1-2 luni și o doză de rapel la 12 luni
- Vaccinarea nou-născuților din mame cu AgHBe prezent: li se administrează imunoglobulinele umane specifice anti-HVB (0,5 ml), la 12 ore de la naștere (protecție 70-80 %) urmată de 0,5 ml vaccin anti-HVB simultan și apoi două doze la 1-2 luni și o doză de rapel la 12 luni de la prima doză:
  - ✓ o schemă cu interval mai mare între a 2 și a 3 doză la 0-1-6 luni și o doză de rapel peste 5 ani, pentru persoanele care nu au fost anterior vaccinate
  - ✓ o schemă în situații excepționale (cazul persoanelor care călătoresc în zone cu endemicitate crescută, leziuni cu ace contaminate etc.) 0-7-21 zile. O doză de rapel la 12 luni de la prima doză (utilizat în Federația Rusă)

**Mod de administrare.** Engerix B se administrează i.m. în regiunea deltoidiană la adulți și copii și în porțiunea antero-laterală a coapsei la nou-născuți și copiii mici. În mod excepțional, vaccinul poate fi administrat subcutan la pacienții cu trombocitopenie sau cu alte tulburări hemoragipare. Durata imunității postvaccinale - până la 5 ani.

**Efecte adverse.** La locul inoculării: dureri tranzitorii, eritem, indurație. **Rar:** fatigabilitate, febră, indispoziție, simptome pseudogripale, vertij, cefalee, parestezie, grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, artralгии, mialgii, erupții, prurit, urticarie. **Foarte rar:** anafilaxie, boala serului, sincope, hipotensiune, paralizie, neurită, encefalită, meningită, artrită, eritem multiform.

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

## PROFILAXIA NESPECIFICĂ A HEPATITELOR VIRALE B, C ȘI D ACUTE

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

### Măsurile față de căile de transmitere:

- ✓ Utilizarea utilajului medical (seringi, pipete, scarificatoare etc.) de unică folosință (jetabile)
- ✓ Respectarea normelor de sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical
- ✓ Organizarea corectă a lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat
- ✓ Protecția efectivă a tegumentelor, mucoaselor personalului medical la locul de muncă prin asigurarea cu trei seturi de echipament personal, în funcție de specificul activității profesionale
- ✓ Evitarea utilizării obiectelor de igienă personală: lamă/aparat de

- ras, periută de dinți, trusă de manichiură și pedichiură, pe care le folosesc alte persoane, evitarea contaminării jucăriilor, biberoanelor
- ✓ Limitarea transfuziilor de sânge și derivatelor lui, în situații de strictă necesitate
  - ✓ Executarea tatuajelor sau *piercing*-ului de către un specialist autorizat, care să garanteze utilizarea instrumentarului steril
  - ✓ Reducerea la maxim a practicării în instituțiile medicale a investigațiilor parenterale și injecțiilor neargumentate
  - ✓ Evitarea înțepăturilor accidentale cu ace contaminate în cazul unui astfel de accident, este recomandat ca persoana respectivă să-și facă testul pentru depistarea anticorpilor anti-VHB
  - ✓ Folosirea prezervativului pentru protejarea infectării cu VHB pe cale sexuală
  - ✓ Testarea la prezența AgHBs, anti-HBcor IgG, anti-HBs a donatorilor de sânge și plasmă, spermă, țesuturi, cornee, organe
  - ✓ Educația sanitară a populației pentru informarea privind simptomatologia HVBA, riscul de infectare și măsurile de profilaxie
  - ✓ Femeile infectate cu virusurile hepatice B, C și D trebuie să știe că riscul de transmitere a acestuia de la mamă la făt, deși redus (până la 10%), totuși există
  - ✓ În consumul de droguri injectabile trebuie evitată utilizarea în comun a seringilor. Instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) trebuie să fie asigurate cu aparatul necesar pentru sterilizarea garantată a instrumentarului sau utilizarea de ustensile de o singură folosință
  - ✓ În caz de accidentare prin înțepare sau stropire se recomandă: favorizarea sângerării, spălarea abundentă a plăgii cu apă, aplicarea de dezinfectante timp de 5 minute sub formă de comprese sau în ploaie, cu clorhexidină de 0,05 %, alcool etilic de 70 %, apă oxigenată de 3 %

## HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

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

**Etiologie.** Virusul hepatic C a fost clonat în 1988 din plasma cimpanzellor infectați cu acest virus (fig.7). VHC este un hepacivirus ARN (monocatenar) mic cu diametrul de 40–60 nm din familia *Flaviviridae*. Cele mai apropiate virusuri umane de VHC sunt virusurile GB (GB-A și GB-B) și G (VHG), virusul febrei galbene și denga virus (tab.7). Anvelopa virală cuprinde un strat lipidic și proteinele anvelopei, care înconjoară capsida ("core"), structură care include acidul nucleic viral.

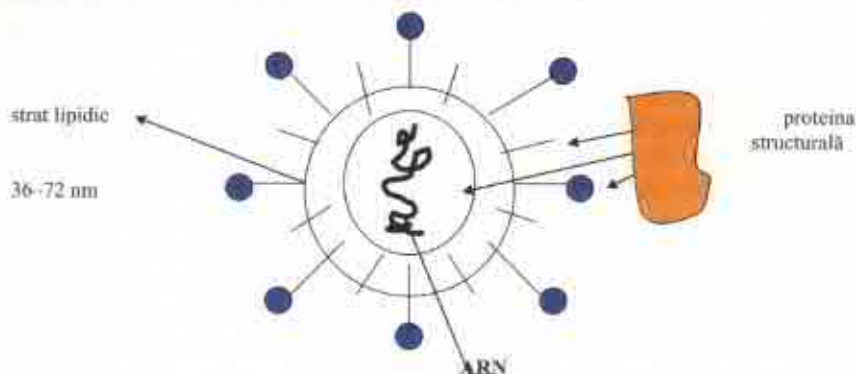


Fig. 7. Structura virusului hepatic C.

Tabelul 7

### Structura VHC

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

**Notă:**

NCR – regiune noncodantă

C – miezul  
E1 – învelișul

### **E2/NS1 – înveliș**

NS2 – protează  
NS3 – protează helicază  
NS4 – replicază  
NS5 – polimerază

**Genomul VHC** este reprezentat de un lanț ARN-pozitiv. Lungimea ARN-HCV este de 9,4 Kb (Kilobaze) și cuprinde o regiune 5' non-codantă (NCR), o singură structură deschisă de citire (ORF) de aproximativ 9000 nucleotide ( 903–9099 baze), și o regiune scurtă 3' NTR. Extremitatea 5' noncodantă este conservată și cu cele 324 baze nucleotidice intervine în replicarea VHC și în patogenia infecției cu HVC. La acest nivel sunt codificate 2 proteine structurale glicozilate de anvelopă (E<sub>1</sub> și E<sub>2</sub>) și o proteina de capsidă (C), asemănătoare cu proteina core a VHB.

Extremitatea opusă terminală 3' este scurtă și conține proteine non-structurale (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NSSA, NSSB) și genele corespunzătoare: gena NS2 pentru o metaloproteinază (Zn<sup>+2</sup>), 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 (C<sub>22</sub> pentru regiunea C, C<sub>33c</sub> pentru NS3, C<sub>100</sub> și 5.1.1. pentru NS4 și NS5 pentru regiunea NS5) sunt folosite în detectarea anticorpilor anti-HVC în diagnostic. Proteina C<sub>200</sub> reprezintă o fuziune de proteine, cuprinzând C<sub>33c</sub> și C<sub>100-3</sub>. Apariția în ficat și în ser a ARN-VHC poate fi markerul unei infecții acute cu VHC, precedând creșterea în ser a ALAT, apariția simptomelor sau anticorpilor față de VHC (anti-HVC). **Anti-C<sub>22-3</sub> și anti C<sub>33c</sub> pot fi primii anticorpi anti-HVC ce apar în infecția cu VHC.** Anti-NS5 apar ceva mai târziu, iar apariția anti-C<sub>100-3</sub> semnifică începutul limitării infecției acute. Nivelele titrului anticorpilor anti-C<sub>22-3</sub> pot fi menținute crescute o perioadă considerabilă de timp, titrurile anticorpilor anti-C<sub>33c</sub>, anti NS5 și anti-C<sub>100-3</sub> scad treptat.

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

**Tabelul 8**

### **Genotipurile și subtipurile virusului hepatic C**

Genotipurile VHC	Subtipurile VHC
Genotipurile 1	1a, 1b, 1c



Genotipul 2	2a, 2b, 2c
Genotipul 3	3a, 3b
Genotipul 4	4a, 4b, 4c, 4d, 4e
Genotipul 5	5a
Genotipul 6	6a
Genotipul 7	7a, 7b
Genotipul 8	8a, 8b
Genotipul 9	9a
Genotipul 10	10a
Genotipul 11	11a

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 (tab.8):

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

Okamoto a clasificat VHC în grupuri, subgrupuri, subtipuri, izolate și cuasispecii. În revista Intervirology, 1994, el descrie 9 grupuri, 23 subgrupuri, 52 izolate:

- **genotipurile** condiționează severitatea bolii și face posibilă infecțarea 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 % din 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 mutanților cel mai bine adaptați la condițiile de mediu.

Studii de **cinetică virală** au relevat potențialul replicativ ridicat al VHC: zilnic se produc  $4 \times 10^{10} - 1 \times 10^{13}$  copii cu  $T/2 = 1,5-4,5$  ore și turnover-ul de 97–99,9 %, ceea ce înseamnă că într-o singură zi întreaga populație

a VHC se reînnoiește. În comparație cu virusul HIV (numărul noilor virioni apăruiți depășește 10 miliarde zilnic. Circa 30–50 % dintre virionii existenți la un moment dat provin din celulele infectate în ziua precedentă. Durata medie a unui ciclu replicativ al HIV *in vivo* este de 1,2 zile. Timpul necesar formării unei noi generații virale este pentru HIV de 2,6 zile. VHB are o rată de replicare înaltă, zilnic producându-se  $10^{10}$ – $10^{13}$  virioni. Turnover-ul (T/2 pool-ului seric) VHB este de 1–2 zile.

Se apreciază că diversificarea rapidă a genotipului 1 și a subtipurilor 1a și 1b este rezultatul expansiunii recente și ține, în principal, de transfuziile de sânge și administrarea de derivate de sânge, pentru genotipul 1b, și de consumul de droguri pentru genotipul 1a.

Actualmente, genotipul 3 cunoaște o răspândire rapidă și largă printre consumatorii de droguri pe cale i.v. Tendința de diversificare de asemenea este diferită. În timp ce pentru genotipul 1b evoluția genetică a încetinit, prin controlul transmiterii pe cale transfuzională, pentru genotipurile 1a și 3a se înregistrează o evoluție genetică rapidă și diversificată, condiționată de o adevărată epidemie prin transmitere la consumatorii de droguri pe cale i.v.

Tabelul 9

#### Repartiția geografică a genotipurilor VHC

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

Serotipul 1b (72%) este cel mai frecvent pentru Europa, SUA și Australia (tab. 9) și determină infecții posttransfuzionale, infecții recurente la persoane cu transplant hepatic și cu viremii înalte, modificările citopatice favorizând evoluția cirogenă.

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

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

**Epidemiologie.** Hepatita virală C acută (HVCA) constituie o problemă majoră de sănătate publică. Pe plan mondial circa 170 milioane de persoane, aproximativ 3 % din populația mondială, sunt infectate cu acest virus, iar 3–4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume.

Incidența infecției simptomatice noi cu VHC a fost estimată la 1–3 cazuri la 100 000 persoane anual. Evident, incidența reală a infecției noi cu VHC este mult mai mare (majoritatea cazurilor fiind asimptomatice). S-a constatat că la 80 % din cei care au contractat virusul hepatic C, maladia evoluează în formă asimptomatică, amănifestă (adică din 100 de persoane care au contractat VHC forma acută se întâlnește în 20 % din cazuri). Republica Moldova este o zonă endemică nu numai pentru hepatitele B și D, dar și C. În ultimii ani s-a constatat o scădere lentă a morbidității prin infecția acută cu virusul hepatic C. Astfel, în 2011 au fost înregistrate 62 (3) cazuri, iar în 2012 – 76 (2).

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

- ❖ 0,01–0,05 % în Canada, nordul Europei și nordul SUA;
- ❖ 0,5–1,5 % în Japonia, bazinul Mării Mediterane și sudul SUA;
- ❖ 3,5–6,4 % în unele regiuni din Africa;
- ❖ 1,2–1,8 % în Republica Moldova.

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

Infecția VHC se transmite:

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

**Principala cale de transmitere este cea parenterală:**

- prin injectare de droguri i.v., folosind repetat sau în colectiv aceleași ace și seringi (28–70 %), se infectează adolescenții de 15–17 ani și tinerii de 18–29 ani
- manopere medicale (stomatologice, chirurgicale, ginecologice, angiografice, endoscopice, acupunctură) și nemedicale (tatuaj, manichiură, pedichiură cu utilizarea instrumentarului de multiplă folosință)
- la hemodializații cronici și hemofilici politransfuzati, incidența infectării cu VHC este de 2 % (înainte de introducerea testelor anti-VHC și distrugerea virusului prin încălzire, 60–90 % dintre bolnavii hemofilici erau anti-VHC pozitivi)
- infecția profesională cu VHC (1–5 %) este frecventă printre stomatologi, chirurghi, reanimatori, ginecologi, asistente medicale și alți specialiști care vin în contact cu sângele pacienților
- transfuzii de sânge și derivatele acestuia. Frecvența hepatitelor posttransfuzionale a scăzut considerabil, 80–90% din totalul lor fiind determinate de VHC. Transmiterea VHC prin transfuzii de sânge a scăzut considerabil prin controlul donatorilor, dar se menține acolo unde nu există posibilități materiale pentru efectuarea testărilor. Prezența în sânge a ARN-VHC la persoanele cu anticorpii

anti-VHC cu valori normale ale transaminazelor justifică testarea acestora ca fiind potențial infecțioși.

**Calea habituală:** infectarea intrafamilială de la persoana bolnavă sau purtătoare de VHC, folosirea în comun a aparatelor de ras, periștelor de dinți, seringilor și acelor, truselor de manichiură sau a oricăror obiecte tăioase, prin contacte sexuale neprotejate; manopere nemedicale cu instrument contaminat insuficient sterilizat în instituțiile de deservire socială (bărbierit, manichiură, pedichiură, tatuaje, găurirea lobilor urechilor pentru portul cerceilor, instalarea verigilor în ombilic, buze, limbă etc) și modalități de ritual.

**Calea sexuală** joacă un rol secundar în transmiterea VHC din cauza nivelului redus al VHC în spermă și secreția vaginală (5–10 %):

- prostituate – 6 %
- heterosexuali – 4 %
- homosexuali – 3 %

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

- infecția perinatală poate fi posibilă (3–9 %)
- alăptarea este mai puțin riscantă.

VHC se poate transmite și prin organele transplantate. Astfel, 85–100 % din recipienții unui organ ARN-VHC pozitiv transplantat fac infecția VHC. În 20–40 % **din cazuri calea de transmitere** a infecției VHC rămâne necunoscută.

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

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

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

În favoarea **mecanismului lezional direct** citopatic pledează:

- apartenența VHC la familia flavivirusurilor recunoscute pentru potențialul lor citotoxic ridicat (febra galbenă)
- corelația dintre masa virală hepatică infectantă și gravitatea leziunilor hepatice
- prezența corpilor acidofili și absența infiltratului limfocitar în zonele de necroză hepatocitară
- distribuția pătată a zonelor de necroză
- evoluția paralelă între ALAT (*fig.8*) și replicarea VHC, independent de prezența infiltratului inflamator
- reducerea paralelă a ARN-VHC și ALAT la 4–6 săptămâni de la începerea tratamentului cu IFN

**Mecanismul lezional indirect**, mediat imunologic, este susținut de numeroase date:

- s-au evidențiat anticorpi anti-nucleari (ANA), anticorpi anti-mitochondriali (AMA), anticorpi hepato-renali, anti-microzomali (LKM), anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (SLA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA)
- s-au vizualizat agregate limfoide dense cu centri germinativi, celule dendritice și limfocite B activate înconjurate de limfocite T helper și T citotoxice/supresoare activate. Majoritatea limfocitelor T intrahepatice sunt LTC restricționate HLA I față de antigenele VHC
- limfocitele T citotoxice, provenite de la bolnavii HVC, lizează în culturi de celule hepatocitele autologe restricționate HLA I, în timp ce hepatocitele alogenice nerestricționate HLA sunt ignorate
- deși răspunsul imun celular limitează temporar efectul citopatic al VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresul leziunilor hepatice ca urmare a persistenței acestuia. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către acest virus prin intermediul mutațiilor genomice, particulelor virale defective, localizărilor extrahepatice.

**Modificările morfologice în hepatita virală acută C.** În ductele portale și biliare se evidențiază infiltrate limfoide, iar în citoplasma hepatocitelor - corpusculi eozinofilici caracteristici (tip Mallory), mai rar întâlniți în hepatitele cronice (20 %). Infiltrate sau agregate limfocitare din ductele portale sau biliare, ca și modificările de steatoză din citoplasma hepatocitelor, sunt aspecte frecvente, încă din stadiile incipiente ale HVCA. Depunerile de fier (scor 1-4) la nivelul celulelor sinusoidelor, în hepatocite și în ductele portale sunt prezente la 70 % din hepatitele de tip C.

**Tabloul clinic.** Clasificarea clinică e identică cu cea din HVA și B. După *formă*: tipice (icterică cu sindrom de coleastăză și colestatică), atipice (anicterică, frustă, subclinică, inaparentă și portaj); după *gravitate* (ușoară, moderată, severă și fulminantă); după *evoluție* - acută (până la 3 luni), trenantă (4-6 luni), cronică (peste 6 luni), ciroză hepatică și hepatocarcinom. *Forma acută* se întâlnește în 10-20 % din cazuri. Mai frecvent se depistază formele anicterice. În Republica Moldova, HVCA forma icterică îi revin de la 3,4 % până la 17,8 % din morbiditatea totală prin hepatite virale.

**Perioada de incubație** variază de la 7-140 zile și peste, în HVCA post-transfuzională 7-50 zile.

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

- senzație de disconfort digestiv
- astenie și indispoziție generală
- artralгии
- hepatomegalie, ficatul sensibil la palpare
- splenomegalie (mai rar)
- urină întunecată
- scaun aolic
- uneori ascensiune termică
- prurit izolat ori asociat cu alte simptome

**Perioada de stare (icterică)** se caracterizează prin:

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

**Icterul** are o perioadă de intensitate de 5–10 zile, menținându-se în platou câteva zile, mai rar, săptămâni, după ce scade în decurs de 10–20 zile. În formele ușoare icterul durează câteva zile, în cele severe și colestactice se poate prelungi mai mult de 30 de zile. Formele icterice pot evolua cu colestază ori cu sindromul de colestază, mai frecvent ușoare și moderate, mai rar forma severă și foarte rar forma foarte severă. Formele atipice au aceeași simptomatologie ca și în HVBA.

**Particularitățile evoluției hepatitei virale C acute la persoanele de vârstă a treia:**

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

- ✓ formele fulminante se dezvoltă mai rar
- ✓ formele severe se întâlnesc mai frecvent în HVC cronică
- ✓ ciroza se întâlnește mai frecvent la vârsta de 65 de ani, iar hepatocarcinomul – la 70 de ani
- ✓ titrul ARN-VHC la pacienții de vârstă a treia este mai mare decât la pacienții tineri

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

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

**Diagnosticul infecției** cu VHC se stabilește în baza datelor clinice, epidemiologice și a investigațiilor de laborator (molecular-biologice și biochimice):

- **date clinice:** debut lent, cu simptome de oboseală, fatigabilitate, greață, uneori vomă, dureri în rebordul costal drept, dureri în articulații
- **datele epidemiologice** sunt semnificative, dacă există o anamneză parenterală etc.
- **modificările biochimice** cu hipertransaminazemie de 10–15 ori față de normă, testele de disproteinemie, concentrația protrombinei ș.a., investigațiile molecular-biologice și serologice confirmă diagnosticul de HVCA
- **diagnosticul de laborator:**
  - **diagnosticul molecular-biologic** include determinarea ARN-VHC (viremia) prin: testul de amplificare b-ADN (branched-chain) și testul 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. 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.

Testul PCR evidențiază ARN-VHC, confirmând infectivitatea 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 2 000 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 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-născuții 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 nonresponsivi la tratamentul antiviral. Tehnicile foarte sensibile la tipul amplificării mediate de transcripție au un prag foarte înalt de detecție (5-10 UI/ml) și pot fi utilizate pentru depistarea viremiei reziduale minime, la sfârșitul tratamentului acesta fiind un factor predictiv pentru recăderile postterapeutice, servind pentru identificarea pacienților, care ar necesita eventual prelungirea tratamentului antiviral.



**Genotiparea** nu este utilă pentru diagnosticul infecției, dar are un rol determinant în ghidarea terapiei antivirale și în predicția răspunsului:

**prin imunofluorescență** s-au pus în evidență antigenele VHC în mononucleare și în hepatocite;

**prin ELISA determinarea antigenului core al VHC.**

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

- posibilitatea decelării core AgVHC în ser și în plasmă
- specificitatea decelării core AgVHC
- prezența core AgVHC la subiecții seronegativi prin anti-VHC
- frecvența (90,3 %) determinării core AgVHC în serurile cu prezența de 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) a doua zi după determinarea ARN-VHC și mai timpuriu (în medie 26 zile) până la apariția de anticorpi anti-VHC.

**Diagnostic serologic.** Examenul serologic evidențiază anticorpi virali specifici capturați pe proteinele recombinante ale VHC. Seroconversia apare după 7–31 săptămâni de la infectare prin transfuzii de sânge („fereastra imunologică”) ori la a 20–150-a zi (în medie la a 50-a zi [Toyoda H, Fucuda Y, Haykawa T et al. Am. J. Gastroenterol, 1999, Aug], 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:

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

**La monitorizarea anticorpilor anti-HVC** este necesară cunoașterea capacității imunogene a antigenelor virale. Au imunogenitate crescută NS4 (C 100-3) și P 22 (din capsidă), importantă în **diagnosticul formelor cronice**. Imunogenitatea este dominantă la gr 70 (produsă de E2/NS1), folosită pentru genotiparea VHC, sau 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).

**Pentru diagnosticul formelor cronice** sunt informative indicele de decelare a anticorpilor față de antigenele nestructurale NS4 și NS5).

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

Pentru confirmarea importanței diferitor metode de diagnostic în diagnosticul precoce al HVCA am efectuat un studiu comparativ în primele 2 săptămâni de la debut, investigând concomitent ARN-VHC (la 22 de pacienți cu genotipul VHC) prin PCR, anti-VHC IgM anti-VHC sum și spectrul anti-VHC prin ELISA la 35 pacienți.

**Rezultate** (tab.10): ARN-VHC a fost decelat la 35 de pacienți (100 %) cu un titru de la 800 000 copii/ml până la 3 800 000 copii/ml. Genotipul 1b - la 21 de pacienți (95,5 %) și 2a - la 1 pacient (4,5 %). Anti-VHC IgM a fost pozitiv la 20 (57,1%) de pacienți, anti-VHC sum - la 4 (11,4%). Spectrul anti-VHC a fost studiat la spitalizare, fiind pozitiv în 80 % din cazuri, și peste 6 luni de la externare - a fost pozitiv în 68,6 % din cazuri.

Tabelul 10

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

Spectrul anti-HCV	La spitalizare (n=35)			Peste 6 luni (n=35)		
	Nr	Densit. optică	%	Nr	Densit. optică	%
E1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
E2(NS1)	26	1,448±0,10	74,2	18	1,559 ±0,18	51,4
NS2	28	1,422 ±0,09	80,0	24	1,541 ±0,15	68,6
NS3A	27	1,434 ±0,09	77,1	20	1,520 ±0,16	57,1

NS3B	22	1,423 ±0,11	62,8	12	1,795 ±0,23	34,3
NS4A	4	1,057 ±0,14	11,4	8	1,266 ±0,27	22,8
NS4B	4	0,784 ±0,12	11,4	8	1,172 ±0,25	22,8
NS5	0	0,0	0,0	5	0,815 ±0,16	14,3

Datele din tabelul 10 arată că la 80,0 % din pacienții investigați, spectrul anti-VHC față de proteinele structurale și nestructurale (preponderent anti-NS1-NS3 A și B) a fost pozitiv, iar față de proteinele NS4A și B numai la 11,4% (4 pacienți), față de NS5 anticorpi nu s-au format. Investigațiile efectuate peste 6 luni au demonstrat că la pacienții, la care procesul infecțios a avut o evoluție **favorabilă spre vindecare, anti-NS4A și B și anti-NS5 nu s-au format**, iar titrul anti-NS1-NS3A+B a fost în descreștere. Prezența anticorpilor în regiunea NS4A și B în titre mai mari peste 6 luni de la externare față de titrele de la debutul maladiei semnifică dezvoltarea unui proces infecțios cronic. Absența anti-NS5 la debutul maladiei și pozitivarea lui după 6 luni de la externarea convalescenților prezintă un prognostic nefavorabil, indicând evoluția bolii spre cronicizare.

#### **Diagnosticul biochimic:**

- indicii direcți și indirecti ai sindromului de citoliză (ALAT, ASAT, bilirubina, monofosfatfructozaldolaza, difosfatfructozaldolaza, sorbitdehidrogenaza, MDH4, LDH5, A3, protrombina)
- indicii sindromului de coleastăzie (fosfataza alcalină, GGTP,  $\beta$ -lipoproteide, 5-nucleotidaza, colesterolul)
- indicii sindromului mezenchimal inflamator (proba cu timol, cu sublimat,  $\gamma$ -globulina etc).

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

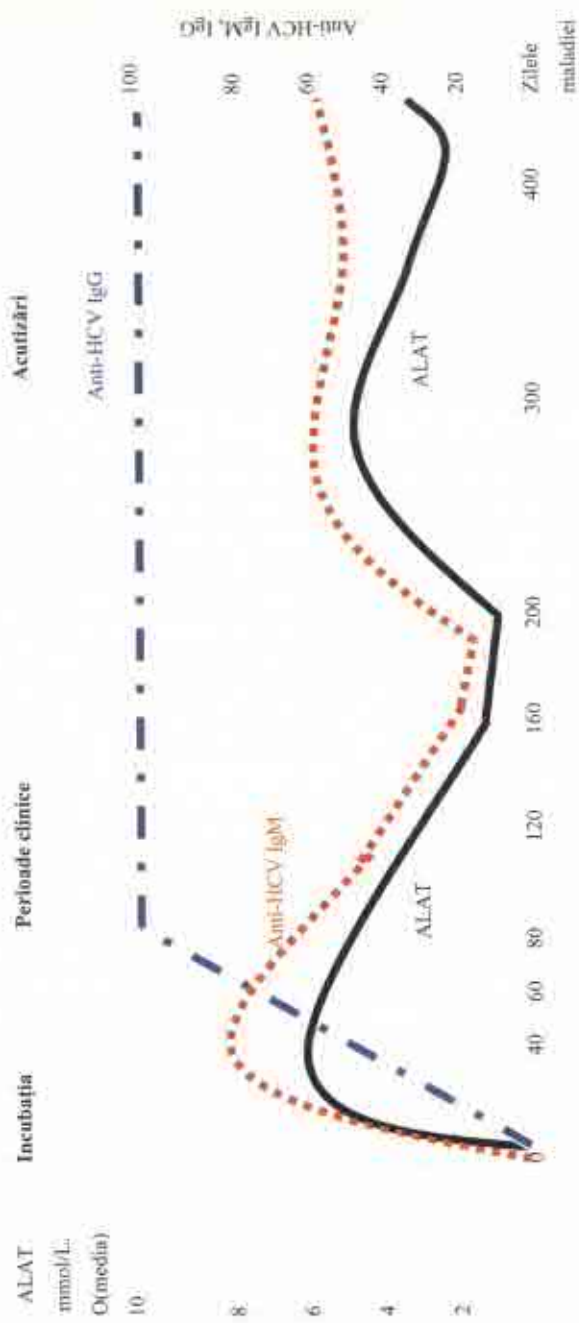


Fig. 8. Dinamica activității ALAT și a frecvenței markerilor anti-HCV IgM și IgG în hepatita virală C acută cu cronicizare.

**Pronostic și sechele.** Studii prospective, controlate histologic, au demonstrat că:

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

S-a observat o rată mai mare a **cronicizării** infecției la pacienții care achiziționează infecția la o vârstă mai avansată. Într-un studiu (177) s-a demonstrat că rata **cronicizării** la indivizii sub 20 ani a fost de 30 %, în timp ce la subiecți peste 20 ani s-a înregistrat o evoluție a bolii spre cronicizare în 76 % din cazuri (*Hoofnagle SH Course and outcome of hepatitis C*. Hepatology 2002; 36: S 21–S 29).

**Sexul.** Femeile au o evoluție spre cronicizare mai scăzută decât bărbații. Estrogenii inhibă sinteza citochinei TGF- $\beta$  implicată în procesul de fibrogenază.

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

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

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

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

- ✓ CH în 10–20 % de cazuri
- ✓ CCH în 15 % de cazuri

#### **Complicațiile:**

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

**Tratament.** Regim la pat, respectarea dietei și tratament patogenetic ca și în HVB și HVA. Luând în considerare că procentul de cronicizare este mare (50–90 %), tratamentul de elecție trebuie să fie cel antiviral. Tratamentul formelor trenante este la fel ca în HVB și HVA.

Tratamentul precoce antiviral al infecției acute cu VHC are scopul de a scădea riscul cronicizării. Ca și în forma cronică a hepatitei cu VHC, tratamentul combinat interferon+copegus (ribavirină, rebetol) este de elecție.

Primele studii (Almasio, Mirto S, Malleo C. et al. 1991; Ohnishi K., Nomura F., Nakana M. 1991; Omata M., Yokosuka O., Takano S. et. al 1991) au utilizat  $\alpha$  și  $\beta$  interferoni în doze de 3-4,5 mln UI i.m. ori/sau s.c. de 3 ori

pe săptămână timp de 1 lună. Rezultatele erau evaluate în baza indicilor biochimici (normalizarea activității ALAT). După 6 luni de la sfârșitul tratamentului, ALAT este normală la 50–75 % din cei tratați.

Ulterior Calleri G., Collombatto M., Gozzelini M. et al (1998) au utilizat aceeași schemă de tratament cu interferon alfa-2b, dar cu monitorizarea biochimică (ALAT și ASAT) și virusologică (determinarea ARN-VHC) de la 6 până la 22 luni cu transaminaze normale și ARN-VHC nedetectabil în 25% din cazuri. Tratamentul antiviral de scurtă durată a dus la apariția recăderilor, ceea ce a sugerat prelungirea tratamentului până la 3 luni. La nivel global, o meta-analiză situează nivelul de răspuns complet la 73 % (3 MU 3 ori/săptămână, 3 luni), față de 35% (grupul de control și nivelul prelungit la 1 an la 60 % comparativ cu 33 % (Poynard T). (177)

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

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

Eficacitatea tratamentului cu răspuns biochimic și virusologic favorabil a variat: de la 44 % până la 90 % (Fukui S et al 1994; Quin S.W et al 1997; Vogel W; 1999) Sacel E. et al (2001:) au utilizat Intron A în doze de 5 MU zilnic, timp de 4 săptămâni, apoi 5 MU 3 ori/săptămână timp de 20 săptămâni. Răspunsul virusologic susținut la 6 luni de la sfârșitul tratamentului a constituit 98 %. (177)

Vogel W. a studiat eficacitatea interferonului alfa 2b (Intron A) cu administrare zilnică în doză de 10 mln UI timp de 4–6 săptămâni. După 18 luni de la sfârșitul tratamentului ARN-VHC a fost nedetectabil în 81% (177). Într-un studiu publicat în Jurnalul Hepatology 3y:1721-1733 (2004) se prezintă rolul interferonului pegilat (Pegsys) în tratamentul HVCA: 20 de pacienți au primit pegsys+Ribavirină timp de 24 săptămâni, alți 20 de pacienți - pegsys în monoterapie timp de 24 săptămâni și 14 pacienți care nu au primit tratament antiviral. A fost studiat ARN-VHC și CD4T specifice pentru HVC. În primul lot, răspuns virusologic susținut s-a înregistrat în 85 % din cazuri, iar în lotul al doilea în 80 %. Din cei 14 pacienți, care nu au primit tratament antiviral, la 5 (31 %) a avut loc vindecarea spontană. Modele de tratament în forma acută sunt puține și cele verificate în hepatita cronică cu VHC pot fi aplicate și în forma acută (177).

În hepatita virală cronică C eficiența terapiei antivirale din punct de vedere biochimic, virusologic, histologic s-a obținut după asocierea IFN-alfa (în ultimii ani a interferonului pegilat) cu ribavirină (rebetol, copegus). În bibliografia de specialitate (177,183,184) nu am întâlnit studii ale efi-

calității tratamentului cu interferon pegilat în combinație cu copegus în HVCA, numai în monoterapie cu peginterferoni (28,51,126,262).

În studiile noastre de evaluare a tratamentului cu pegasys și copegus în hepatita acută virală C au fost incluși 40 de pacienți (16 femei și 24 bărbați cu vârsta cuprinse între 21 și 43 de ani). Pegasys a fost administrat în doză de 180 μg s/c odată pe săptămână timp de 3 luni - la 16 pacienți; 6 luni - la 16 pacienți și 12 luni - la 8 pacienți. Copegus a fost administrat conform greutății ponderale în 2 prize, dimineața și seara, imediat după mese, în doze de 800-1000-1200 mg/zi. După 3 luni de tratament, ARN-VHC nu a fost depistat nici la un pacient. Decizia de a prelungi tratamentul până la 6 și 12 luni a fost luată în cazul pacienților cu valori crescute ale ALAT. La pacienții, care au continuat tratamentul până la 6 și 12 luni, ARN-VHC nu a fost depistat, iar ALAT s-a normalizat.

### Protocolul terapeutic în hepatita acută cu VHC

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

#### **Scopuri imediate:**

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

#### **Scopuri de lungă durată:**

1. Încetinirea sau oprirea progresului maladiei.
2. Prevenirea dezvoltării cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular.
3. Ameliorarea calității vieții pacientului.

#### **Criterii de includere în tratament:**

- Biochimice:
  - ALT > N
- Imunologice:
  - antiVHC IgM pozitiv
- Molecularbiologice
  - ARN VHC pozitiv

#### **Schema de tratament antiviral**

- **Interferon pegylat α-2a 180μg/săptămână + ribavirină:**
  - 1 000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
  - 1 200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg.

pe o durată de **24 de săptămâni**

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2b 1,5mcg/kgc/săptămână + ribavirină:**

- 1 000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1 200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg

pe o durată de **24 de săptămâni** cu monitorizarea ARN-VHC la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni

**Profilaxia specifică** este o problemă încă nerezolvată. Vaccinul cu VHC (preparat din glicoproteinele de anvelopă E2 și E2) are un efect protector pasager și inconstant.

### Profilaxia nespecifică

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

**Măsurile față de căile de transmitere:** utilizarea utilajului medical (seringi, pipete, scarificatoare etc.) de unică folosință (jetabile); respectarea normelor de sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical; organizarea corectă a lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat; protecția efectivă a tegumentelor, mucoaselor personalului medical la locul de muncă prin asigurarea cu trei seturi de echipament personal, în funcție de specificul activității profesionale; neutilizarea obiectelor de igienă personal (lamă/aparat de ras, periuța de dinți, trusă de manichiură și pedichiură) folosite de alte persoane; evitarea contaminării jucăriilor, biberoanelor; limitarea transfuziilor de sânge și derivatele lui la situații de strictă necesitate; aplicarea tatuajelor sau *piercing*-ului de către specialiști autorizați, care să garanteze sterilitatea instrumentarului; reducerea la maxim în instituțiile medicale a practicării investigațiilor parenterale și injecțiilor neargumentate; evitarea înțepăturilor accidentale cu ace contaminate. În cazul unui astfel de accident, este recomandat ca persoana respectivă să își facă testul pentru depistarea anticorpilor anti-VHC; folosirea prezervativului pentru protejarea infectării cu VHC pe cale sexuală; testarea la prezența anti-HVC a donatorilor de sânge și plasmă, spermă, țesuturi, cornee, organe; educația sanitară a populației pentru informarea privind simptomatologia HVCA, riscul de infectare și măsurile de profilaxie; femeile infectate cu virusul hepatic C trebuie să știe că riscul de transmitere a acestuia de la mamă la făt, deși redus (până la 10%), totuși există; evitarea utilizării în comun a seringilor în caz de consum de droguri injectabile; instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) trebuie să fie asigurate cu aparataj necesar pentru sterilizarea garantată a instrumentarului, mai nou – folosirea instrumentarului de unică folosință.



## HEPATITA VIRALĂ D ACUTĂ

Hepatita virală D acută (HVDA) este o boală infecțioasă acută sau cronică, o antroponoză provocată de virusul hepatic D (VHD), cu mecanism de transmitere parenteral. Afecțiunea se caracterizează prin afectarea ficatului și a altor organe și sisteme (neuroendocrin, articular, hematologic, renal), iar clinic se manifestă prin simptomele a trei sindroame: dispeptic, astenic și artralgic.

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

**Structura virusului hepatic D (fig.9).** VHD este de formă sferică, format din înveliș și nucleocapsidă. Învelișul derivă din AgHBs și asigură protecția exterioară a VHD. Nucleocapsida (miezul) are un diametru de 18 nm și este formată din antigenul virusului hepatic D (AgVHD) și genomul ARN monocatenar circular, fiecare deținând un rol cheie în replicarea și patogenitatea VHD. AgVHD este constituit din două proteine: AgVHD mare, cu 214 aminoacizi, și AgVHD mic, cu 195 de aminoacizi, cele două peptide fiind identice. AgVHD mic activează replicarea ARN VHD, în timp ce AgVHD mare are un efect contrar, stopând replicarea VHD.

Analiza filogenetică a dus la descoperirea a 8 genotipuri VHD. Genotip 1 este cel mai frecvent întâlnit genotip și este prezent în toată lumea, în special în Europa, Orientul Mijlociu, America de Nord și Africa de Nord. Genotipul 2 se întâlnește în Asia de Est, genotipul 3 se regăsește exclusiv în partea de nord a Americii de Sud (309).

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

- evoluție paralelă a hepatitei B și D (coinfecție), cu 2 creșteri de transaminaze serice care corespund, și evoluție spre vindecare (80 %), conform studiilor noastre (179, 201), și 93,5-95,4 % (66, 67, 95, 152, 242)

- suprainfecția cu VHD, la pacienții cu hepatite cronice B, la purtători de AgHBs cu evoluții clinice severe (12-20%), cronicizarea fiind semnalată la 70-98 % din bolnavi (177).

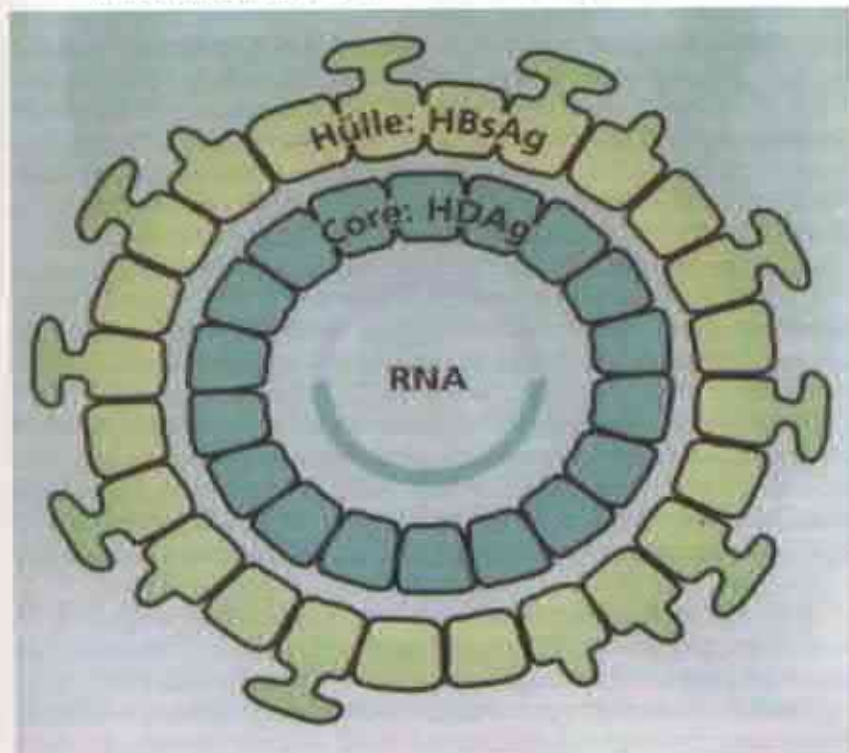


Fig. 9. Structura virusului hepatic D.

**Epidemiologie.** Studiile epidemiologice efectuate în diverse zone geografice ale lumii au demonstrat că asocierea dintre VHB și VHD este variabilă, în medie 30 %. Dependența epidemiologică este firească, întrucât VHD împrumută învelișul VHB. Aria de răspândire cuprinde întreg globul, dar cu mari diferențe regionale. Astfel, în țările unde infecția VHD este rară (SUA, Europa de Nord și de Vest) morbiditatea este redusă (0,5 %), fiind practic întâlnită la toxicomanii, care se droghează pe cale parenterală (profil epidemiologic I – infecția sporadică) (152, 177, 179).

Al doilea profil epidemiologic, infecția endemică cu virusul D, este răspândit în tot bazinul mediteranean, Africa de Nord, Europa de Sud-Est, Orientul Mijlociu, America de Sud și unele regiuni din America de Nord. Incidența în aceste zone este de 8–20 % (chiar 50 % în Italia de Sud) dintre bolnavii cu hepatită virală B (acută sau cronică) (152, 177, 179).

Studii recente au demonstrat că infecția cu VHB la pacienții cu HCVB prevalează de la 27 până la 69,2 % în sud-estul Turciei, Arabia Saudită, Iordan, Liban, Pakistan și Mongolia. (66, 177, 242, 309).

În Republica Moldova, anti-HVD sum a fost depistat de la 17,6 până la 20,4% din donatorii de sânge (C. Andriuță 1993). În nordul republicii, după datele prezentate de J.Drobeniuc, anti-VHD sum a fost depistat la 6,9 % din donatorii de sânge (1988), iar în sudul republicii la 30,3 % din cei examinați. A. Andriuță a depistat anti-HVD sum la 25 % din gravidele AgHBs pozitive (177, 179). Așadar, Moldova este o zonă cu endemicitate înaltă a VHD. Morbiditatea în ultimii ani a scăzut, în 2012 – 64 (0) cazuri, în 2013 – 57 (0).

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

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

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

**Patogenie.** Asocierea simbiotică VHD VHB face dificilă înțelegerea rolului acestor doi virusuri în patogenia HAVD. Ambele virusuri pătrund în hepatocite. Replicarea VHD are loc în hepatocite și, experimental, în unele celule extrahepatice. Mecanismele patogenice includ efectele citopatice directe și secundare prin modificări imunologice indirecte. Infecția cu VHD modifică biosinteza VHB cu scăderea markerilor serici (cantitatea de ADN-VHB se micșorează ori chiar dispăre, AgHBs nu se mai depistează, scade cantitatea de AgHBs, iar la 2-10 % dispăre). Astfel, s-a observat că în mod obișnuit infecția VHD trece de la o fază precoce a viremiei duale VHD VHB la o fază în care există numai viremie-VHD și se încheie cu o fază tardivă non-viremică. Pacienții cu perioade lungi de persistență ARN VHD și ADN VHB au o evoluție severă, sugerând că durata viremiei duale influențează semnificativ gravitatea leziunilor hepatice.

Variantele genomice VHB influențează patogenitatea VHD. Astfel, cazurile AgHBs defecte și suprainfectate cu VHD dezvoltă forme blânde de HC. Numeroase studii atrag atenția asupra importanței factorilor legați de gazdă în ceea ce privește forma afectării hepatice. Astfel, calitatea și

intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice.

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

### Coinfecție. Tabloul clinic

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

**Perioada prodromală (preicterică)** durează de la 1 până la 14 zile, debutează acut, cu febră până la 38–39 °C (ca și HVA), sindroamele dispeptic, astenic, artralgiic (mai frecvent ca în HVB), hepatomegalia, splenomegalia (mai rar) sunt accentuate chiar de la debutul maladiei, având importanță în diagnosticul precoce al maladiei, urina brună, scaun aolic (mai rar).

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

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

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

**Perioada de convalescență** e de mai lungă durată decât în HVB, fiind urmată de vindecare în 80–95 % din cazuri.

### Suprainfecție. Tabloul clinic

**Perioada de incubație** este de 1–2 luni.

**Perioada prodromală (preicterică).** Durata acestei perioade este de 3–5 zile: debut acut cu febră 38–39 °C, sindroamele dispeptic, astenic, artralgiic, hepatomegalia (ficatul dur la palpare) – 100%, splenomegalia – 100%, uneori mai evidentă decât hepatomegalia, ceea ce nu este caracteristic pentru HVB și coinfecție, ascită. O particularitate clinică a suprainfecției este evoluția ondulantă, care se manifestă cu agravare multiplă clinică și biochimică, însoțită de intensificarea simptomelor de intoxicație generală, icterului, creșterea temperaturii, apariția sindromului edemoascitic. Bolnavii cu suprainfecție, mai frecvent decât în cazul HVB și coin-

fecție, acuză: greață permanentă, vomă repetată, dureri în abdomen și rebordul costal drept, vertijuri, cefalee, meteorism, sindrom hemoragic. Evoluția spre vindecare este rară, de regulă, cronicizarea înregistrându-se la 70–98 % din bolnavi, în unele cazuri cu simptome de ciroză hepatică.

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

**HVDA coinfecție, diagnosticul specific.** În perioada preicterică se determină AgHBs, AgHBe și AgVHD (mai rar). AgVHD antigenul VHD se evidențiază prin testul imunoblot în ficat și în serul sanguin. În perioada icterică se determină AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, apoi anti-HBcor IgG, anti-HVD IgM, apoi anti-HVD-IgG. (fig. 10)

ARN-VHD va fi evidențiat în sânge și țesutul hepatic prin tehnici de hibridizare moleculară sau PCR și RT-PCR. Prezența de AgVHD și de ARN-VHD în sânge semnifică replicarea VHD. În faza de hepatită acută, apariția acestor markeri este pasageră, dar este persistentă în hepatitele cronice cu VHD.

**HVDA suprainfecție, diagnosticul specific** La purtătorii de AgHBs se va decela anti-VHD IgM și anti-HVD IgG și AgHBs. La bolnavii cu HVB cronică în sânge se va decela AgHBs, rar AgHVD, anti-HVD IgM, apoi anti-HVD IgG. (fig. 11, 12) E posibilă determinarea în diverse titre a anti-HBcor IgM și anti-HBcor IgG. Confirmarea diagnosticului de hepatită acută virală de tip D este posibilă prin: evidențierea în ser a AgVHD, a ARN-VHD, anticorpilor anti-HVD IgM și anti-HVD IgG; prezența în ficat a AgVHD și a ARN-VHD.

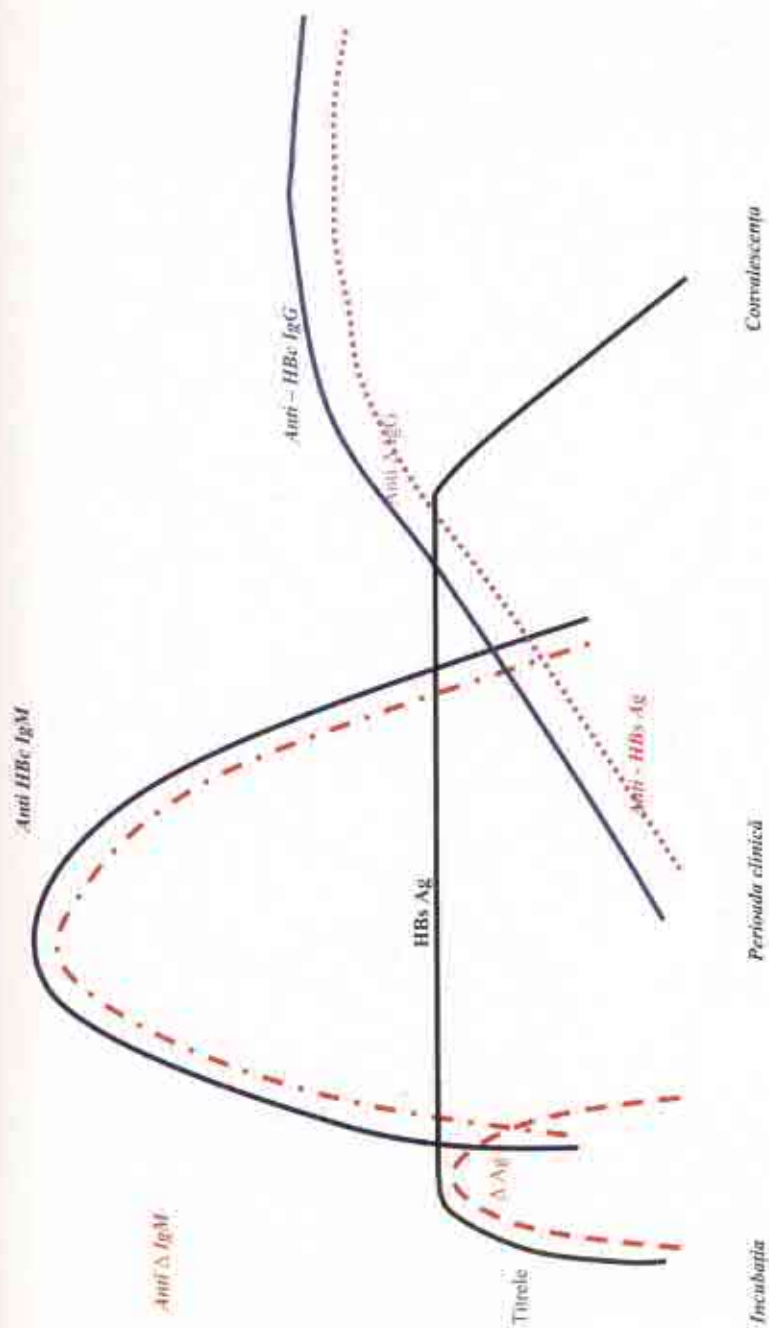


Fig. 10. Coinfecția acută DELTA.

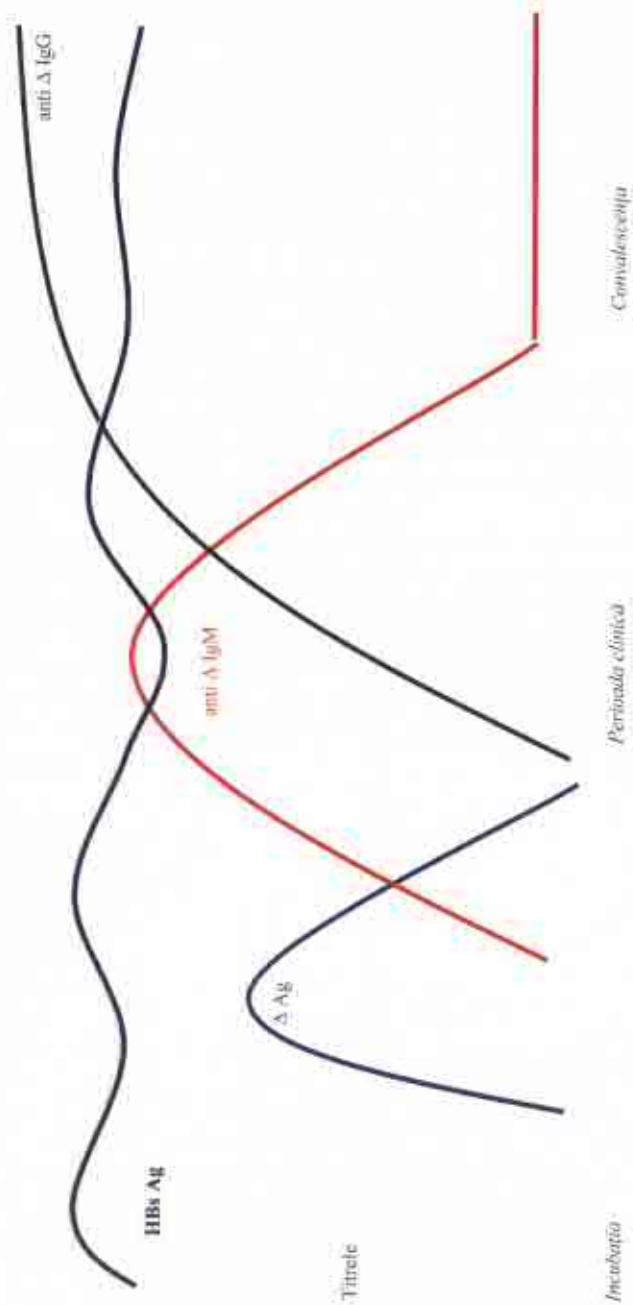


Fig. 11. Suprainfecția acută DELTA la purtătorii de HBsAg.

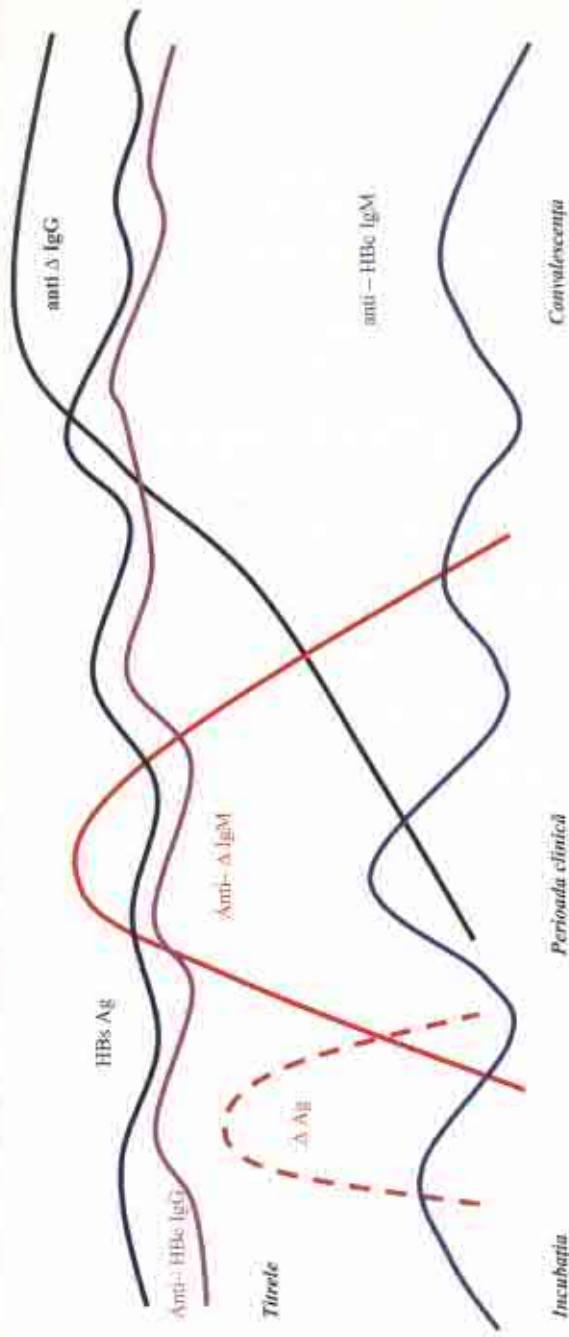


Fig. 12. Suprainfecția acută DELTA la bolnavii cu hepatită cronică B.



**Diagnosticul biochimic** ca și în HVBA.

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

**Prognostic și sechele:**

- Vindecare (în decurs de 1–2 luni) 80–95 % în HVDA coinfecție și până la 30 % în HVDA suprainfecție
- Consecințe:
  - convalescență prelungită
  - hepatomegalie
  - manifestarea postvirală a sindromului Jilbert
- Continuarea procesului infecțios:
  - stare de purtător sănătos
  - forma trenantă
  - hepatită cronică – 5-20 % în HVDA coinfecție și 70–98 % în HVDA suprainfecție
  - ciroză hepatică – 60–70 % din hepatita cronică suprainfecție, din care 15 % cu evoluție rapidă și 85 % cu evoluție lentă (10–20 ani) spre ciroză
  - hepatocarcinom – 20–40 % după ciroză HVB+HVD

**Complicații:**

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

**Tratament.** Sunt recomandate repaus la pat și regim dietetic ca și în HVBA. În tratamentul patogenetic, particularitățile terapiei formelor colestatice și trenante vor fi aceleași ca și în HVBA. Tratamentul etiologic va fi indicat, de regulă, în HVDA suprainfecție ca urmare a procentului mare de cronicizare (70–98 %). Utilizarea foscarnetului în formele fulminante a dat câteva rezultate pozitive. Mecanismul de acțiune al foscarnetului asupra replicării VHD nu este elucidat, dar care, în mod sigur, inhibă replicarea VHB.

**Tratamentul de elecție ar fi utilizarea interferonilor pegilați:** pegasys și peginterferon, 180 μg și 1,5 μg/kg/zi s.c ori/sau i.m. odată pe săptămână timp de 24–48 săptămâni, **monoterapie** (50, 52, 177), **deoarece biterapia cu lamivudină** s-a dovedit a fi **ineficientă**, lamivudina-potent, inhibitor al replicării VHB, nu are efect asupra virusului D și nu s-au putut demonstra efecte sinergice cu interferonul. Biterapia cu alți analogi nucleozidici și nucleotidici necesită studii suplimentare (50, 52, 152, 242, 309).

## HEPATITA VIRALĂ G ACUTĂ

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

**Istoric.** În 1975 F. Deinhardt et al. au observat că inocularea intravenoasă a serului unui chirurg de 34 de ani bolnav de hepatită virală acută tamarinelor a făcut ca acestea să se îmbolnăvească de hepatită virală acută. Cercetările științifice ulterioare au confirmat existența unor hepatite virale, non A, non B, non C și non E. S-a constatat că 10–15 % dintre pacienții cu hepatită non A, non B, non C, cu transmitere parenterală, intră într-un nou grup, numit non A, non E. După 1992, două firme implicate în domeniul diagnosticului (Abbott și Genelabs) și-au concentrat activitatea asupra cercetării agentului viral susceptibil de a umple acest vid etiologic. În 1994 acestea au anunțat simultan descoperirea unui nou virus - GB (reprezintă inițialele chirurgului purtător al virusului): GBV/Abbott și GBV/Genelabs. În 1995, S.N. Simons et al., prin clonarea moleculară a genomului, evidențiază în plasma tamarinelor infectate experimental existența virusurilor hepatice VGB-A, VGB-B și VGB-C cu structura asemănătoare flavivirusurilor, familie din care fac parte și virusurile vegetale. Ulterior a fost izolat VGB-C de la persoana cu risc din Africa de Vest. Structura genomului și organizarea VGB-C a fost descifrată în 1996 (Leary T.P.). GB-C a fost evidențiat și la om, producând hepatite idiopatice, cu risc de cronicizare (8-38%). În 1996 Linen și colab. reușesc, grație tehnicilor de biologie moleculară, să constate asemănarea (mai mult de 95 %) între secvențele nucleotidice ale virusurilor GB-C și VHG. Presupunându-se că reprezintă unul și același virus au fost reunite sub numele VHG. Primele două virusuri -GB-A și GB-B, se întâlnesc la primate, iar VHG la om. (177)

**Etiologie.** HVG este determinată de virusul hepatic G, care aparține familiei *Flaviviridae*, din care face parte și VHC. Structural este apropiat și de VHC (25 % de secvențe omoloage), fără a fi un genotip al acestuia și putând exista independent. VHG nu are genotipuri majore sau regiuni hipervariabile ca VHC și a fost denumit VGB-C/VHG. VHG este de tip ARN cu genom din 9392 nucleotide, o singură regiune de citire (DRF), care codifică enzime (helicază, 2 proteaze și ARN-polimeraza, ARN-dependentă), cu gene codante pentru proteinele structurale și extremitatea 5', și nestructurale la extremitatea 3' (proteinele NS2, NS3, NS4b, NS5a, NS5b). Au fost identificate 3 tipuri majore de VHG: 1 cu subtipurile 1a și 1b (în Africa de

Vest); 2 cu subtipurile 2a și 2b (în Africa de Nord, Europa, India, America de Nord) 3 (în China și Japonia) (fig. 13).

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

Fig. 13. Structura genomului VHG.

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

**Epidemiologie.** Infecția cu VHG pare să aibă o răspândire largă în rândul populației: în Germania – 2-4,7 %, Rusia – 3,3-8 %. Franța – 2-4,2 %, Italia – 1,5 %, Spania – 3 %, Olanda – 0,1-1,5 %, Japonia – 0,9 %, Israel – 5 %, SUA – 1,5-2 %, America de Sud – 20 %. Rata infecției la personalul medical este de 1,1 %, la donatori de sânge prevalența este de până la 10 %, la persoanele politransfuzate – 18 %, hemolitici – 18 %, la pacienții dializați – 3,5-5,5 %; la persoanele dependente de droguri administrate intravenos – 24-50 %. Într-un studiu pe 251 de copii, care au primit transfuzii de sânge, demonstrează că prezența VHG a fost de 8 %. (177, 309).

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

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

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

**Tabloul clinic.** Incubația este de 14 și 145 zile, după transfuzii de sânge. Debutul și perioada de stare sunt caracterizate prin manifestări atenuate și sărace, ca și în VHC. Se întâlnesc forme: manifeste (tipice), anicterice, fruste, subclinice, inaparente și portaj. După *gravitate* se disting forme: ușoare, moderate, severe și foarte severe (fulminante și subfulminante); după *evoluție*: acută, trenantă și cronică.

În 2003, V.Uceaikin a constatat la copii numai forma anicterică cu debut acut, cu febră, 38,5 °C, greață, vomă, dureri în abdomen, hepato- și splenomegalie, simptomatologi clinică (astenie, scăderea poftei de mâncare, subfebrilitate) menținându-se 14 zile de la debut. Normalizarea indicilor testelor sindromelor de citoliză au fost constatate în a 12-a zi, a 35-a zi și la 5 luni de la debut. În 1996, Campos cu colab. și Colombuto P cu colab. au descris forme clinice care evoluau cu sindromul biochimic de colestază, cu creșterea considerabilă a valorilor GGTP și fosfatazei alcaline. M.Yoshiiba cu colab. au constatat că forma fulminantă, ce se dezvoltă în HVG, are o evoluție clinică mai lentă – de la 16 până la 45 de zile, cu letalitate înaltă – 83 % (309).

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

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

#### **Diagnosticul specific:**

- **metoda molecular-biologică.** Se depistează ARN-VHG prin PCR sau RT-PCR și bADN pentru oligonucleotide și secvențele lor. ARN-VHG este extras din plasmă sau ser, iar ADN-ul complementar este obținut după reverstranscriere. RT-PCR amplifică o porțiune a regiunii necodifiante 5' și o secvență de gene NS3 și NS5a. RT-PCR permite monitorizarea viremiei și studii filogenetice
- **metoda serologică.** Se depistează anticorpi anti-VHG. Proteina E2 a VHG cultivată pe celule CHO, semipurificată și folosită pentru un test imunoenzimatic prototip de detectare a anticorpilor anti-VHG. Răspunsul imun umoral la E2 determină clearance-ul viral. Prezența de anticorpi anti – E2 VHG după dispariția ARN-VHG din ser, semnifică vindecarea infecției

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

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

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

**Complicații:** anemie aplastică, inflamație a căilor biliare (colecistită, dischinezie).

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

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

**Probleme neelucidate:**

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

## HEPATITA VIRALĂ E ACUTĂ

Hepatita virală E (HVE) este o maladie infecțioasă acută și cronică, antroponoză și zoontroponoză cu mecanism de transmitere digestiv, care se transmite de la om la om și de la animale la om, cu evoluție autolimitată, manifestându-se clinic asemănător hepatitei virale A.

**Istoric.** În iarna 1955-1956 la New Delhi (India) a izbucnit o epidemie de hepatită acută, inițial considerată hepatita virală A. Testarea retrospectivă a serurilor stocate a arătat că este vorba de un alt agent etiologic, maladia fiind desemnată ca o hepatită enterică Non-A, Non-B (ET-NANBH). În 1983, Balayan M. S. s-a infectat cu VHE pe cale digestivă (fecal-oral), având anticorpi protectivi față de VHA, cu apariția de VHE în materiile fecale după 28-45 de zile.

Alte epidemii: în Asia de Sud-Vest în 1991, în Ciad, 2004-2005, la refugiații sudanezi, înregistrându-se aproximativ 100 de decese.

**Virusul hepatic E (VHE)** a fost identificat electronomicroscopic în 1983, iar în 1990 a fost clonat genotipul viral (Reyes C.), ceea ce a permis încadrarea VHE în familia *Calciviridae*, fiind mult asemănător togavirusurilor.

Virusul hepatic E, identificat în 1997 la porcine, este în relație antigenică cu VHE uman. În SUA s-a constatat că porcinele din fermele de profil erau seropozitive într-un procent mare față de HVE. Mai târziu acest virus a fost depistat la mistreți, căprioare, rozătoare, bovine, caprine, ovine, iepuri.

VHE are formă sferică (27-30nm), simetrică, icosaedrică și este lipsit de envelopă (fig. 14). Genomul este unicatenar cu polaritate pozitivă, iar molecula ARN poliadenilată. ARN-ul genomic este înconjurat de o capsidă cu 2 proteine, dintre care una este ARN-polimeraza. Pe baza analizei filogenetice a secvențelor VHE stocate s-au evidențiat patru genotipuri și 24 subtipuri virale cu o distribuție geografică particulară. Genotipul 1 și 2 par a fi specifice omului, în timp ce genotipul 3 și 4 cauzează infecții, în principal, la animale, dar și la om. În prezent VHE este clasificat în familia *Hepeviridae*.

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

Fig. 14. Structura VHE.

**Notă:** CC1 – cadru de citire informațională, MT – metiltransferaza

Heterogenitatea este determinată de extremitatea 5'. Virusul hepatic E se elimină cu materiile fecale, saliva și eliminările nazale.

**Viabilitatea virusului hepatic E.** Virusul rezistă 4 zile la temperatura de 4 °C, dar este instabil la 8 °C sau la -70 °C, este rezistent la azot lichid, la acțiunea acizilor, bazelor alcaline.

**Epidemiologie.** HVE este răspândit cu precădere în Asia (India, Pakistan) și în unele regiuni din Africa, America Centrală și de Sud, unde mecanismul principal de transmitere este fecal-oral, iar calea de transmitere prin ingestia de apă contaminată. Cea mai mare epidemie hidrică cu HVE documentată până în prezent a fost descrisă în China în perioada 1986-1988, cuprinzând peste 100 000 de indivizi infectați. În țările industrializate infecția apare sporadic, majoritatea cazurilor fiind descrise la indivizii care călătoresc în zone endemice pentru VHE.

**Sursa de infecție** este omul (purtător ori bolnav cu forme manifeste și amănifeste) și animalele infectate. (126, 177, 181)

**Rezervorul animal și prevalența infecției cu VHE.** Porcul și mistrețul sunt principalele rezervoare pentru genotipurile 3 și 4. Anticorpi au fost depistați la căprioare, rozătoare, câini, pisici, bovine, ovine, caprine, cabaline, păsări etc. A fost identificat ARN-VHE prin RT-PCR în: serul animalelor, ficatul de porc stocat în depozite și comercializat, precum și în fecalele animalelor.

**Seroprevalența la animale:**

- 56 % în Spania
- 23 % Argentina
- de la 15 % până la 100 % în Brazilia

**Seroprevalența la îngrijitorii de porci:**

- până la 100 % în SUA și Mexic
- până la 98 % Spania
- până la 58 % Argentina

**Seroprevalența la mistreț și la căprioară:**

- Ac VHE la mistreț 9-17 %
- Ac VHE la căprioară 2-35 %
- ARN-VHE (genotip 3) la mistreț 12 %, la căprioară 34 %

**Seroprevalența la rozătoare anti-HVE IgG**

- 77 % Mariland
- 91 % Hawai
- 44 % Loussiana

Alte rezervoare anti-HVE IgG s-au mai întâlnit la:

- câini în Vietnam, India
- vaci în India, Ucraina, Tadjikistan
- oi, capre în Turkmenistan

**Mecanismul** de transmitere fecal-oral (digestiv).

**Căile de transmitere de la om la om;**

- hidrică
- alimentară
- habituală
- sexuală (anal-oral)

**Căile de transmitere de la animale la om:**

- contact cu animalele și dejecțiile lor
- hidrică (infecțarea apelor cu excretele animalelor bolnave)
- alimentară (prin consumul de produse din carne provenite de la animale infectate aparent sănătoase și transmise la distanță prin comercializare).

**Receptivitatea** este generală. Infecția cu VHE este posibilă la orice vârstă, mai frecvent la 15-40 de ani. Se îmbolnăvesc mai des bărbații, mai rar copiii.

**Imunitatea** postinfecțioasă este stabilă, durabilă.

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

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

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

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

**Tabloul clinic**

**Perioada de incubație** este de la 2 până la 8 săptămâni (în medie 5-6 săptămâni).

**Perioada prodromală** (preicterică) are o durată de la 1-4 până la 9 zile (în medie 3-7 zile). Debutul acut sau gradat se manifestă prin simpto-



me ale sindroamelor: dispeptic (inapetență, greață, vomă, jenă ori dureri în rebordul costal drept), astenic (indispoziție generală, cefalee moderată, oboseală), gripal, cu febră, se întâlnește rar. Se mai constată hepatomegalie, splenomegalie (rar), urina de culoare brună, scaun aholic. La 1/5 din pacienți simptomele perioadei prodromale sunt absente și maladia debutează cu icter și urină de culoare întunecată.

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

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

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

**Cronicizarea hepatitei virale E.** Studiile recente au arătat că virusul E poate să persiste în organism în anumite condiții, evoluții spre cronicizare fiind constatate la pacienții cu transplant de ficat și cei imonocompromiși. Kamar N. (2008) a monitorizat timp de 3 ani 217 de pacienți cu transplant de organe și a observat că la 8 din ei HVE a evoluat spre cronicizare, documentată prin creșterea transaminazelor, decelarea ARN-VHE în ser și leziuni microscopice. Un pacient cu transplant hepatic, depistat pozitiv la ARN-VHE genotip 3 la 3 săptămâni, a făcut hepatită la 2 luni după transplant cu evoluție cronică spre ciroză hepatică, necesitând retransplant după 7 ani. (126)

**Diagnosticul pozitiv** este stabilit în baza datelor clinice și epidemiologice (epidemii hidrice, frecvent în țările în curs de dezvoltare, contact cu animalele bolnave, utilizarea alimentelor infectate sau apariția hepatitelor virale la gravide, confirmate clinic, prin teste serologice și biochimice).

#### **Diagnosticul specific:**

- **metoda virusologică** – depistarea virusului E în materiile fecale în ultimele zile ale perioadei de incubație și până în a 12-a zi de la debutul maladii cu ajutorul microscopului electronic, prin tehnici rapide de imunofluorescență (materii fecale, materii din punctie biopsie)
- **metoda serologică** – prin ELISA. Se decelează: anti-VHE IgM apar după 1-4 săptămâni de la debutul clinic, cu valori maxime 1/10000 în a 4 săptămână și dispar peste 3 luni, anti-VHE IgG apar la 3-4 săptămâni de la debutul maladii și în titre mici persistă ani de zile

- **metoda molecular-biologică** – depistarea ARN-VHE prin PCR și hibridizarea din materiile fecale și ser

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

**Prognostic** imediat și îndepărtat la pacienții imunocompetenți este favorabil, la cei imunocompromiși și cu transplant este rezervat. Riscul letal există numai la gravide.

**Complicații.** Insuficiența acută hepatică la gravide, neurologice (poliradiculopatii, sindrom Guillain-Barre, neurite, encefalită, ataxii).

**Tratament.** În HVE acută repaus la pat și regim dietetic ca și în HVA. Gravidele cu hepatite acute fulminante vor beneficia de tratamentul exclusiv în capitoul referitor la insuficiența hepatică acută. Tratamentul etiologic va fi indicat în HVE cronică. Se va administra ribavirină în doze de 400-600 mg x 2/zi timp de 4 săptămâni.

**Profilaxia specifică.** Vaccin HVE 239 recombinat, produs de Xiamen Innovax Biotech, China. Se administrează trei doze: 0-1-6 luni. După 1 an, într-un eșantion din 97365 de persoane vaccinate nu s-a dezvoltat nici un caz de HVE, în timp ce în rândul celor cu placebo s-au înregistrat 15 infecții. Efecte secundare nu s-au înregistrat, fiind un vaccin promițător.

**Profilaxia nespecifică.** Măsuri standard de igienă și alimentație (alimente bine pregătite termic).

**Prezentare de caz clinic.** Pacienta C., 54 de ani, a fost spitalizată în IMSP SCBI „T. Ciorbă” la 24.XII.2012, în a 4 zi de boală, cu febră 38,5 °C, dureri în regiunea epigastrică și în hipocondrul drept, greață, disconfort abdominal, icter.

La *examenul obiectiv* s-a constatat: abdomen dureros la palparea în regiunea epigastrică și hipocondrul drept, ficatul cu 2-3 cm mai jos de rebordul costal drept, splina cu 1-2 cm. Până la internare, la locul de trai, debutul maladiei a fost acut, cu febră până la 40 °C, dureri în hipocondrul drept, greață permanentă, fatigabilitate, poftă de mâncare scăzută, urină de culoarea berei.

Rezultatele *examenelor de laborator*: bilirubina generală - 31,0 μmol/l; directă- 7,6; ALAT- 1500 U/L; ASAT- 1300 U/L; fosfataza alcalină- 726 U/L; GGTP- 279 U/L; indexul de protrombină- 56%.

Din *antecedentele personale*. În anul 2007 a fost stabilit diagnosticul de hepatită virală cronică C, confirmată serologic prin anti HVC și molecular-biologic: ARN-VHC test calitativ pozitiv, teste biochimice: bilirubina, ASAT și proba cu timol - cu valori normale. Din ancheta epidemiologică s-a constatat că în a doua jumătate a lunii septembrie a fost pe foaie turistică în Bulgaria.

*Datele investigațiilor de laborator* din IMSP SCBI „T. Ciorbă”: bilirubina generală- 26,4 μmol/l; directă- 12,0; indirect - 14,6; ALAT- 13,11 mmol/h/l; ASAT- 629,9 U/L; Hemoleucograma: HB - 120; Er. - 4,3; l.c. - 0,83; tr. -187,0;

leucocite - 9,0; n - 4; s - 29, e-l, l - 50; m - 16; VSH- 27; protrombina - 69,5%. Markerii hepatitelor virale: anti-HVC tot-pozitiv; anti- HB cor tot- pozitiv; anti-HVA IgM- negativ; anti- HB cor IgM - negativ; anti-HCV IgM pozitiv; anti- HVD IgM- negativ; anti- HVD tot-negativ; anti- CMV IgM- negativ; anti- CMV IgG-pozitiv; anti- EBV-VCA IgM- negativ; anti- EBV-VCA IgG- pozitiv; anti-HBS- negativ; anti-HVE IgM O<sub>3</sub> pozitiv; anti-HVE IgG O<sub>3</sub> - pozitiv (03.01.2013, la a 14 zi de boală).

*Investigații instrumentale:* examen ultrasonor - ficat: lobul drept - 15,5cm; lobul stâng - 6,0cm; splina - 12,3\*5,0 cm; v. portă - 1,0cm; v. splenică - 0,7cm. Fibroscan: coeficientul mediu de elasticitate hepatică 6,8 kPa, ceea ce corespunde stadiului F<sub>0</sub> - F<sub>1</sub> de fibroză hepatică (după scara Metavir).

A fost stabilit diagnosticul - *hepatită virală E acută, formă icterică ușoară pe fundal de hepatită cronică virală C și B* (hepatita cronică virală B a fost depistată în IMSP SCBI „T. Ciorbă” prin prezența anti-HB cor tot pozitiv și anti-HBS - negativ).

**Tratamentul standard:** detoxifierea cu soluție de glucoză de 5 %, soluții polionice, soluții care conțin aminoacizi, acid ascorbic de 5 %, care a dus la o ameliorare clinică și biochimică.

Indicii testelor biochimice la externare au fost: ALAT- 1,32 mmol/h/l; ASAT- 59,04 U/L, fosfataza alcalină- 347,2 U/L, GGTP- 97,94 U/L. Pacienta a fost monitorizată clinic și biochimic peste 1 lună și 2 luni. Testele sindromului de citoliză cu valori normale. (184, 194).

**Concluzii.** Simptomatologia clinică a fost caracteristică pentru o hepatită virală acută, confirmată serologic prin depistarea de anti-HVE IgM O<sub>3</sub> și anti-HVE IgG O<sub>3</sub>. Evoluția a fost benignă, cu stare generală satisfăcătoare și cu valori normale ale indicilor sindromului de citoliză.

## HEPATITA VIRALĂ F ACUTĂ

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

## HEPATITA VIRALĂ TTV ACUTĂ

T. Nishizawa cu colab. (1997) au depistat la pacienții cu hepatită post-transfuzională non-A, non-C un nou virus, care conține ADN. Virusul a fost numit TTV de la primele litere a două cuvinte din limba engleză *transfusion transmitted virus*, după calea de transmitere prin transfuzie de sânge. Virusul TTV conține ADN cu dimensiunile de 30-50 nm cu un genom circular, constituit din 3500 – 4000 nucleotide. A fost constatată o variabilitate majoră de la segmentul 1440 până la 1827 și o regiune constantă. Se cunosc 2 tipuri genetice (1 și 2) cu o diferență de 30 %, care, la rândul lor, cuprind mai multe subtipuri. La început virusul a fost clasat în familia *Parvoviridae*, ulterior s-a constatat că structural (molecula monocatenară a ADN) este mai aproape de *Circinoviridae*, fiind atribuit la această familie.

**Epidemiologie.** TTV a fost depistat la donator, în SUA la 1%, în Anglia – la 1,9-10 %, în Japonia – la 12 %, în Coreea de Sud – la 14%, în Tailanda – la 7-30 %, în Rusia – la 10-20 %, în Brazilia – la 62 %. TTV a fost depistat la 15 % din bolnavii cu ciroză criptogenă, la 27 % din cei cu hepatite fulminante, la 40 % din cei cu hemofilie, la 44,9 % din cei hemodializați (H. Okamoto et al, 1998). A.E. Gușcin cu colab (2003) au studiat frecvența infecției cu virusul TTV la persoanele sănătoase și au constatat prezența virusului la 73 % din copiii cu vârste cuprinse între 10-14 ani (99 copii) și la 84 % din donatorii de sânge (97 persoane) (177).

**Sursa de infecție** este omul bolnav (forme acute și cronice).

**Căile de transmitere.** TTV se transmite pe cale:

- parenterală
- verticală
- sexuală (posibil)
- intrafamiliară

Depistarea virusului în materiile fecale (H.Okamoto et al) sugerează că transmiterea infecției se poate realiza prin **mecanismul fecal-oral**. În China a fost constatată o erupție cu hepatită acută cu mecanism fecal-oral, asociată cu virusul TTV. Depistarea TTV în carnea animalelor utilizată în alimentația publică sugerează ideea despre o posibilă transmitere a acestei infecții **pe cale alimentară.** (177)

**Tabloul clinic.** HVTT poate evolua cu forme icterice și anicterice, ciclic cu simptome ale sindromului dispeptic, astenic, hepato- și splenomegalie, transaminazemie (8 – 15 ori față de normă). Ameliorarea clinică și biochimică se înregistrează după 16-18 săptămâni de la debut. Se cronicizează. A. Matsumoto cu colab. au constatat persistența viremiei prin depistarea de ADN-TTV timp de 22 de ani. (177)

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

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

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

**Prezentare de caz clinic.** Tânărul B.T., anul nașterii 1987, originar dintr-o comună din nordul Republicii Moldova. S-a îmbolnăvit în primele zile ale lunii ianuarie 2012, în plină sănătate, cu apariția rash-ului malar ("în fluture"), erupție eritematoasă pe obraji și piramida nazală, dureri moderate în articulații, disconfort abdominal. La momentul îmbolnăvirii se afla la muncă în Federația Rusă. S-a adresat la medic, fiind suspectat *Lupus eritematos sistemic*, neconfirmat prin date de laborator, tratament nu a fost indicat. Peste 3 luni simptomatologia din debutul maladiei a dispărut. În luna mai (a cincea lună de la apariția primelor simptome) au reapărut durerile în articulații, preponderent în articulațiile mari. S-a adresat la clinica Boli infecțioase USMF "Nicolae Testemițanu". La examenul obiectiv s-a constatat o hepatomegalie moderată confirmată la examen ultrasonor: ficatul: lobul drept - 14,6 cm, lobul stâng - 7,6 cm, splina 11,8\*5,6 cm. A fost investigat serologic, biochimic și instrumental (fibroscan). S-au investigat markerii hepatitelor virale: AgHBs, AgHBe, anti-HBcor IgM, anti-HBcor tot, anti-HBe, anti-HBs, anti-HVC IgM, anti-HVC tot, anti-HVD IgM, anti-HVD tot, anti-HVE IgM, anti-HVE IgG, anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-CMV IgM, anti-CMV IgG și anti-E2HVG – negativi.

**Investigațiile biochimice:** ALAT- 1,24 mmol/h/l, ASAT- 76 U/L, bilirubina generală - 18,6 μmol/l, directă - 2,6, indirectă - 16,0.

**Investigațiile instrumentale (fibroscan):** coeficientul mediu de elasticitate hepatică 8,8 kPa, ce corespunde stadiului F1- F2 de fibroză hepatică (după scara Metavir).

Din *ancheta epidemiologică* s-a concretizat că manopere parenterale medicale și nemedicale în ultimii 2 ani nu a avut, practica frecvent relații sexuale neprotejate.

Diagnosticul de *hepatită virală TTV* a fost confirmat prin test molecular-biologic ADN-TTV, test calitativ - pozitiv (laboratorul Litex, or. Moscova, 16.05.2012).

## HEPATITA VIRALĂ SENV ACUTĂ

În anul 2000 savanții italieni D. Primi, G. Fiordalisi, J.L. Mantero au depistat virusul SEN și tipurile lui genetice în sângele unui pacient cu inițialele SEN. Conform altor surse bibliografice, virusul a fost numit Senator virus (Sen-V), (264). SENV se prezintă ca un virus cu dimensiuni mici, lipsit de anvelopă, cu ADN monocatenar 3800 nucleotide). După proprietățile biologice și structurale este asemănător cu virusul TTV, face parte din familia *Circoviridae*. Există 8 tipuri genetice A,B,C,D,E,F,G și H (Y.Tanacu et al., 2001) care se deosebesc între ele de la 15 % până la 20 % și se aseamănă cu TTV în 40 % și 60 %. Tipurile D și H mai frecvent se depistează în hepatitele posttransfuzionale non-A – non-G. SEN-B mai frecvent se depistează la donatori, iar SEN-A la utilizatorii de droguri.

**Sursa de infecție** - umană (bolnav, portaj).

**Modul de transmitere:**

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

**Diagnostic.** A fost elaborat un primer, care determină prin PCR cele 8 tipuri ale SENV.

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

## FORMA FULMINANTĂ A HEPATITELOR VIRALE ACUTE

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

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

Potrivit concepției lui Popper, termenul de insuficiență hepatică delimitază incapacitatea hepatocitelor de a asigura funcția hepatică. Pentru Brown, insuficiența hepatică este în legătura cu modificările structurale și biochimice ale ficatului. Ch. Trey caracterizează "insuficiența hepatică fulminantă", cum o denumește el, ca un sindrom clinic asociat cu necroza acută a celulelor ficatului și modificarea bruscă, severă a funcției acestuia. Este caracterizată prin debut acut și progresiv al icterului, scăderea în dimensiuni a ficatului, foetor hepatic și comă hepatică.

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

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

Factorii etiologici principali, capabili să determine tabloul clinic al insuficienței hepatice acute, sunt 2/3 infecțiile virale (hepatitele virale, mononucleoza infecțioasă, febra galbenă, infecția herpetică, febra Lassa și febra Ebola) și 1/3 factorii etiologici neinfecțioși: hepatita acută etilică; medicamentele anestezice (halotane, paracetamol și alte medicamente din această grupă), alte medicamente (tetraciclina, antituberculoasele), intoxicația cu tetraclorură de carbon, fosfor galben, ciuperci; dereglări metabolice (sindromul Reye la copii, sindromul Sheehan (steatoză acută la gravide).

Insuficiența hepatocelulară poate surveni în toate bolile ficatului, dar în mod deosebit apare în hepatitele virale A (0,05–0,1 %), hepatita virală B (0,5–1 %), hepatita virală C (0,5–1 %), hepatita virală E la gravide (0,5%–14,5 %) și îndeosebi în hepatita virală D coinfecție (1–3 %) suprainfecție (1–25 %). (174, 309).



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

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

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

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

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

Necroza hepatocitelor interesează, îndeosebi, formațiile subcelulare - mitocondriile (cresc transaminazele serice), reticulul rugos (reduce sinteza proteinelor, inclusiv a celor cu rol de coagulare), de asemenea dereglează metabolismul hidrocarbonaților, scade producerea de energie (crește conținutul în sânge de acizi piruvic,  $\alpha$ -cetoglutaric și lactic), diminuează ciclul enzimatic al ureei (hiperamoniemie), metabolismul hormonilor (crește insulina circulantă, se produce hipoglicemie), crește conținutul de aldosteron în sânge (se rețin sodiul și apa, dezvoltându-se edemul cerebral).

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

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

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

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

**Ecilibrul acido-bazic** este tulburat în sensul unei alcaloze mixte - respiratorii și metabolice, iar în final prin apariția de acidoză metabolică. În privința electroliților se produce o hipopotasemie și hiposodemie.

În concluzie, tulburările metabolice acționează drept toxine cerebrale și afectează metabolismul cerebral prin amoniul din sânge și din lichidul cefalorahidian, creșterea unor acizi grași și a unor aminoacizi cu acțiune toxică asupra creierului, determinând encefalopatie hepatică. Ritmul de desfășurare a acestei catastrofe metabolice (biochimice) este atât de rapid, încât îl surprinde pe clinician, care de multe ori nu sesizează preludivul biochimic și clinic al acestei forme fulminante, ci numai stadiul de comă, de diferite grade.

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

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

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

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

**Precoma II.** Stare de confuzie accentuată, deci simptomatologia nervoasă din primul stadiu se accentuează, luând forma de agitație neuromotorie, cu halucinații și delir, uneori extremă ("nebulie hepatică"), tremurături; reflexele sunt prezente. Matitatea hepatică s-a redus notabil, foetor hepatic intens, sindrom hemoragic posibil.

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

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

#### Diagnosticul de laborator

**Precoma I.** Crește bilirubina totală, inclusiv cea indirectă. Scăderea în sânge a protrombinei (sub 50 %), probei cu sublimat,  $\beta$ -LP, fibrinogenemiei, factorilor de coagulare V, VII, XIII, activității izoenzimelor LDH<sub>5</sub>, MDH<sub>2</sub>, MDH<sub>3</sub>, A<sub>3</sub>. Crește activitatea antiplasminei, PDF, AF. Mai rar se depistează AgHBs, AgHBe și mai frecvent anti-HBs și anti-HBe. Leucocitoza moderată cu neutrofilie și deviere în stânga.

**Precoma II.** Bilirubinemie accentuată cu creșterea fracției indirecte. Scăderea protrombinei (sub 40-30 %), probei cu sublimat,  $\beta$ -lipoproteidelor, fibrinogenemiei, factorilor de coagulare V, VII, XII, activității izoenzimelor LDH<sub>5</sub>, MDH<sub>4</sub>, MDH<sub>3</sub>, A<sub>3</sub>. Creșterea considerabilă a antiplasminei, PDF, AF. Dispariția AgHBs, AgHBe, apariția anti-HBs, anti-HBe. Leucocitoză cu neutrofilie și deviere în stânga.

**Coma I.** Bilirubinemie accentuată, cu creșterea fracției indirecte. Scăderea pronunțată a protrombinei (20 %), probei cu sublimat,  $\beta$ -lipoproteidelor, factorilor de coagulare V, VII, XIII, activității izoenzimelor LDH<sub>5</sub>, MDH<sub>4</sub>, MDH<sub>3</sub>, A<sub>3</sub>. Creșterea considerabilă a antiplasminei, PDF, AF. Este absent AgHBs, AgHBe, se depistează anti-HBs, anti-HBe. Leucocitoză cu deviere în stânga.

**Coma II.** Aceleași modificări ca în coma I.

**Tratamentul necrozei hepatice acute** (insuficienței hepatice acute, forme fulminante). Insuficiența hepatică fulminantă realizată în această formă de hepatită virală depășește, de obicei, posibilitățile terapeutice actuale, mortalitatea chiar și cu cel mai bun tratament este de 80-85 %.

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

- 1. Terapie de detoxicare.** Se va administra: sol. De glucoză de 5%, ringer, hemodeză, reopoliglucină (10 ml/kilocorp), hepasol, hepasteril A și B (500-1000 ml nictimeral), aminosol (30-35 ml/kilocorp), aminopeptid (20 ml/kilocorp), soluții polionice (acesodiu, lactosodiu, cuartosodiu, closopiu), plasmă, albumină de 5% - 10% - 20%. Volumul de lichid pentru 24 ore va fi de 30-50 ml/kg.
- 2. Blocatori ai membranelor celulare și lizozomilor:** corticosteroizi - prednizolonă - la copii până la 1 an 2-5 mg/kilocorp, la adulți - 150-300 mg i.m. sau i.v. în 5-6 prize, nictimeral - hidrocortizon - la nou-născuți și copii până la 5 mg/kilocorp, la adulți - 200-400 mg i.v. în 5 - 6 prize nictimeral.
- 3. Blocatori ai enzimelor (proteazelor, lizozomilor):**  
 Trasilol 100 000 - 300 000 UN;  
 Contrical 60 000 - 100 000 UN;  
 Gordox 100 000 - 300 000 UN-nictimeral;  
 La copii 1500 - 5000 UN.
- 4. Corectarea dezechilibrelor acido-bazic și electrolitic:**  
*în acidoza metabolică*  
 - sol. bicarbonat de sodiu de 4% - 200-300 ml perfuzie i.v.  
 - cocarboxilaza - 100-150 mg i.m.  
*în alcaloza metabolică*  
 - doze mari de potasiu (până la 10 g)  
 - sol. acid ascorbinic de 5% - 10 ml;  
*în hipopotasemie* - 1 - 2 g KCl la 50 g glucoză;  
*în hiposodemie* - 5 g NaCl la 100 g glucoză.
- 5. Corecția metabolismului azotic și proteic:**  
 sol. Albuminia de 5%-10%, plasmă, aminosol, aminopeptid, hepasteril, hepasol.

- 6. Corectarea tulburărilor de coagulare și sindromului hemoragic:**
  - vitamina K (1 – 4 fiole/zi).
  - etamsilat (dicynone) de 125-250 mg i.m. sau i.v. de 3-4 ori/zi transfuzie de sânge ori de plasmă proaspătă
  - în coagulopatie de consum (în prezența unui laborator capabil să asigure diagnosticul), heparină 15 000 – 30 000 i.v. ori i.m. transfuzii de sânge
  - în fibrinoliza mărită: antifibrinolitici naturali (gordox, contrical, trasisol, antagozan) ori artificiale (sol. Acid aminocapronic de 5%, 100 – 200 ml perfuzie i.v.).
  - în hemoragii gastrice blocatori ai H<sub>2</sub>-receptori (prin sondă sol. Ci-metidină de 10%, famotidină, ranitidină, sol. Ac. aminocapronic de 5 %, t° 4).
- 7. Controlul și tratamentul edemului cerebral:**
  - poziția capului la 20-40° mai sus de orizontală
  - administrare de osmodiuretice – manit, 1-1,5 gr/kilocorp i.v.
  - sol. Glucoză de 40 % – 100 ml
  - administrare de corticosteroizi, preponderent dexametazonă
- 8. Preîntâmpinarea absorbției substanțelor toxice din intestin și combaterea florei intestinale**
  - stoparea utilizării proteinelor
  - spălarea stomacului (repetată)
  - clisme evacuatoare, clisme cu bicarbonat de sodiu peste 12 ore
  - neomicină sau canamicină sulfat, 1 g peste 6 ore prin sondă ori clismă, lactuloză (normază, diufalc, portalc, lactofalc, ivolac) în precomă 30 ml peste 4-6 ore, în comă – 200-400 ml peste 2 – 4 ore.
- 9. Corectarea tulburărilor neuropsihice:**
  - oxibutirat de sodiu, 50 – 120 mg/kilocorp i.v. în jet
  - seduxen (diazepam) de 0,5 %, 3 – 4 ml i.m.
  - midozelam 0,5 % – 3 ml i.v.
- 10. Corectarea stării de hipoxie:**
  - oxigenare hiperbarică (oxigenul va fi administrat sub presiunea de 2-3 atm) timp de 1-3 ore; inhalație cu oxigen prin sondă nazală la viteza 2-4 l/min
  - administrare de oxibutirat de sodiu și sibazon (la copii de la 1-3 ani, 1 mg, 3-7 ani – 2 mg, de la 7 ani – 5 mg/kilocorp).
- 11. Controlul și tratamentul insuficienței renale acute:**
  - lespenefril (4 – 6 fiole) i.v. în jet cu sol. fiziologică
  - lespeflan prin sondă, 30 – 50 ml
  - osmodiuretice: manit, reogluman, reomacrodex, corecția ișemiei rinichilor se va face prin administrare de dopamină, fiole (200 mg) se dizolvă în sol. Glucoză de 5 % – 400.0 i.v. 10 picături pe min

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

**13. Controlul și tratamentul suprainfecțiilor bacteriene:** în flora gram pozitivă se va administra amoxicilină 250-500 mg peste 8 ore, în flora gram negativă - ciprofloxacină 100 mg peste 12 ore i.v. cu sol. Glucoză de 5%

**14. Procedee speciale**

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

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

*Tactica curativă în asemenea situații constă în următoarele măsuri:*

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

## HEPATITELE CRONICE

**Sindromul hepatitei cronice.** Termenul de hepatită cronică are, mai curând, un conținut sindromatic, reflectând etiologii variate (virusurile hepatice B,C,D, factorii medicamentoși, boala autoimună, factorii metaboli), dar având o expresie clinică comună și substrat necroinflamator de grade variate. Prin prisma acestor constatări, hepatita cronică se definește ca fiind o boală inflamatoare hepatică, cu durata  $\geq 6$  luni, simptomatologia clinică putând sau nu să fie prezentă, iar din punct de vedere biochimic, nivelul enzimatic poate fluctua.

Conceptual, hepatita cronică a fost individualizată de către Kalk, în anul 1947. Progresele realizate în domeniul taxonomiei hepatitelor cronice sunt legate, în principal, de identificarea și caracterizarea virusurilor hepatice, de realizarea aparatului diagnostic al hepatitelor virale și de delimitarea hepatitelor autoimune. Un jalon important în istoricul dezvoltării conceptului de hepatită cronică l-a avut clasificarea morfologică elaborată de De Groot și colab. (1968), care a impus o orientare morfologizantă, chiar și după identificarea agenților etiologici (tab.11).

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

**Tabelul 11**  
**Clasificarea hepatitelor cronice (congresul Mondial al Gastroenterologilor, Los. Ang. 1994)**

Etiologia	Gradul activității inflamatorii			Stadiul	Stadiul fibrozei
Hepatită cronică	0	Absență sau minimă	Absență		
Hepatită cronică B	1	Inflamație portală (HCP)	Inflamație fără necroză	1	Absență sau limitată la nivelul spațiilor porte lărgite
Hepatita cronică B și D	2	Piecemial necrosis (necroză bucățică cu bucățică) discret (HCA ușoară)	Necroză focală sau corpi Councilman	2	Fibroză periportală sau septuri portoportale cu arhitectură intactă
Hepatită cronică C	3	Piecemial necrosis (necroză bucățică cu bucățică) moderat (HCA moderată)	Necroză focală severă	3	Fibroză periportală cu distrugerea arhitecturii

Hepatită cronică virală nedeterminată	4	Necroză severă interfatetează	Bridging necrosis (necroză în punți)	4	Ciroză constituită
Hepatită cronică neclasificată ca virală sau autoimună (criptogenă) Hepatită cronică medicamentoasă Hepatită autoimună Ciroză biliară primitivă Colangită sclerozantă primitivă Hepatita Wilson Afectarea hepatică prin deficiența de $\alpha$ -antitripsină					

**Diagnosticul hepatitelor cronice virale** se stabilește în baza: tabloului clinic; modificărilor biochimice; modificărilor morfologice (biopsia ficatului: transcutană „oarbă”, transcutană sub controlul USG și prin laparoscopie, fibroscan, fibromax (19, 28, 37, 38, 39, 40, 222, 262) și confirmate prin examen: serologic (markerii hepatitelor virale) și molecular-biologice (determinarea ARN ori ADN – viral prin PCR); statutul imunologic celular și umoral: limfocite T (Th, T<sub>s</sub>) și B, IgA, IgM, IgG, CIC; instrumental (examen ultrasonor, scintigrafia ficatului, cu izotopi de Tc99, TC (tomografia computerizată, RMN (rezonanța magnetică nucleară), endoscopia digestivă superioară, colangiografia endoscopică retrogradă, USG Dopler a sistemului portal și chirurgical (laparoscopie)

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

Uneori, pacienții acuză dureri musculare sau articulare, pierdere ponderală, prurit sau dezvoltă icter. Omissionea înregistrării simptomatologiei



subiective este regretabilă, aceasta influențând adesea în sens negativ calitatea vieții. Este recomandabilă o gradare a severității simptomatologiei subiective, utilizând chestionare, care conțin lista simptomelor, inclusiv gradarea lor pe o scară de la 0 la 4, aprecierea intensității simptomelor pe o scară vizuală analogă sau scorul Karnofsky modificat.

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

#### **Diagnosticul biochimic:**

##### ✓ **Indicii sindromului de citoliză ("direcți"):**

ALAT – 0-49 U/L

ASAT – 0-45 U/L

##### ✓ **Indicii sindromului de citoliză ("indirecți"):**

Bilirubina generală – 3,59 – 17,95  $\mu\text{mol/l}$

Bilirubina directă – 0-3,59  $\mu\text{mol/l}$

Bilirubina indirectă – 3,59 – 14,36  $\mu\text{mol/l}$

Albumina – 55,2 – 64,2%

Gamaglobulina – 13-19%

Protrombina – 80-100%

Colesterolul – 3,1-6,5 mmol/l

Colesterol liber – 0,8-2,6 mmol/l

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

##### ✓ **Indicii sindromului de colestază:**

Fosfataza alcalină – 0,5 – 1,3  $\mu\text{mol/l}$

Acizii biliari – 5,1  $\mu\text{mol/l}$

GGTP – 0,24 – 1,44 mmol/l

5 - nucleotidaza – 0,2-0,72 UN

B - lipoproteidele – 25-30 UN

colesterol – 3,1 – 6,5 mmol/l

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

##### ✓ **Indicii sindromului mezenchimal-inflamator:**

Proba cu timol – 2-4 UN

Proba cu sublimat – 1,8-2,2 ml

$\alpha$  2 - globulina – 4,6 – 9,2 %

$\gamma$  - globulina – 17,7 – 19,0%

#### **Diagnosticul de laborator suplimentar:**

- Determinarea autoanticorpilor (ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1)

- Excluderea unor boli ereditare (hemocromatice, boala Willson)
- Transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar
- Evaluarea modificărilor dismetabolice: lipidograma, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide
- Proteina totală și fracțiile ei
- Statutul imunologic celular și umoral
- Nivelul hormonilor glandei tiroide
- Crioglobulinele
- Glucoza din sânge
- Hemoleucograma și trombocite
- $\alpha$ -fetoproteina (pentru scrinengul carcinomului hepatocelular)

Modificările morfologice sunt apreciate prin puncție biopsie hepatică. Evaluarea gradului de fibroza hepatică este imperios necesară în hepatopatiile cronice pentru stadializare, precum și în vederea stabilirii prognosticului și a conduitei terapeutice. Biopsia hepatică a fost pentru prima dată introdusă în practică în 1883 de către P. Ehrlich în încercarea de a determina gradul încăcăturii hepatice cu glicogen la pacienții diabetici. Odată cu folosirea de către G. Menghini a tehnicii "one-second needle" în 1958 și după introducerea ulterioară a sistemelor automate de tip "gun", biopsia hepatică devine o metodă larg răspândită. Utilizarea ghidajului ultrasonografic face ca această metodă invazivă să fie mai sigură, fiind considerată "standartul de aur" în evaluarea gradului de fibroză în afecțiunile hepatice.

Cuantificarea gradului fibrozei hepatice se face cu utilizarea unuia dintre scorurile histologice: Knodell (1981), Metavir (1994), Ishak (1995). Cu toate acestea, biopsia hepatică percutană nu este lipsită de riscuri, rata cumulată de complicații grave după puncție fiind cuprinse între 1-5%. În plus, prin biopsie hepatică este evaluată numai a 50 000-a parte a volumului hepatic, trebuind luată în calcul heterogenitatea leziunilor din cadrul afectării cronice hepatice. La biopsia hepatică se obțin fragmente cu o lungime cuprinsă între 1 cm și 4 cm, fiind considerate relevante fragmentele cel puțin de 2,5 cm și care cuprind cel puțin 8 spații necorespunzătoare. Alături de aceste aspecte, costul ridicat, contraindicațiile și disconfortul semnificativ resimțit de pacient, au determinat căutarea unor noi metode de cuantificare a fibrozei în hepatopatiile cronice.

Contraindicațiile PBH: tulburări de coagulare ( $INR > 1,6$ ), trombocitopenie ( $< 100\ 000\ \text{mm}^3$ ), ascită, hemangiom hepatic, chist hidatic hepatic, pacient necooperant.

Knodell și colaboratorii au descris o metodă pentru estimarea leziunilor hepatice la pacienții cu hepatită activă asimptomatică și care nu poate fi utilizată pentru a determina care din trăsături are o semnificație prognostică (tab.12).

Sistemul de apreciere Knodell (1981)

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

Probabil că cel mai util, dar și cel mai complex sistem este versiunea actualizată a sistemului Knodell, propusă de Ishak și colab (*tab.13*). Avantajul său major constă în separarea scorului pentru fibroza hepatică, care este catalogat drept "stadiu" al hepatitei cronice de indicele de activitate histologică (HAI), ce reprezintă suma scorurilor pentru hepatita de interfață, necroza focală și inflamația portală – fiecare numerotată de la 0-4 – și necroza confluentă, care include necroza în punți – numerotată de la 0 la 6. Scorul maxim posibil pentru gradare este 18 (*tab. 14, 15, 16, 17*).

Tabelul 13

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

<b>Hepatită de interfață periportală sau periseptală (piecemeal necrosis)</b>		
Absentă		0
Ușoară – focală, câteva spații porte		1

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

Tabelul 14

## Corelația dintre gradarea numerică și descrierea verbală a biopsiilor

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

Tabelul 15

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

Scorul	Modificarea
0	Absența fibrozei
1	Expansiunea fibroasă a unor spații porte, cu sau fără septe fibroase scurte
2	Expansiunea fibroasă a majorității spațiilor porte, cu sau fără septe fibroase scurte

3	Expansiunea fibroasă a majorității spațiilor porte, cu punți P-P ocazionale
4	Expansiunea fibroasă a spațiilor porte, cu punți marcate P-P, precum și P-C
5	Punți marcate P-P și/sau P-C, cu noduli ocazionali (ciroză incompletă)
6	Ciroză, probabilă sau definită

Tabelul 16

**Gradul activității în hepatita cronică (după Ishak și Martin, 1996)**

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

Tabelul 17

**Gradul fibrozei în hepatita cronică (după Ishak și Martin, 1996)**

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

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

### **Clasificarea hepatitelor cronice C propusă de grupul METAVIR (după Voigt, 1998)**

#### **Hepatita cronică C:**

- fără activitate (A0);
- cu activitate minimă (A1);
- cu activitate moderată (A2);
- cu activitate severă (A3);
- fără fibroză (F0)
- cu fibroză portală fără septe (F1);

- cu fibroză portală și câteva septe (F2);
- cu fibroză septală fără ciroză (F3);
- cu ciroză (F4)

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

- markerii serici
- metode imagistice
- teste genetice

**Markerii serici.** Pentru determinarea markerilor serici ai fibrozei, pe plan internațional s-a impus un fibrotest promovat de școala franceză (tab. 18). Acesta constă în determinarea în serul pacientului a cinci marker, biologic relativ ușor de efectuat:

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

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

#### **Alte metode de determinare a fibrozei:**

- *fibrotestul* - raportul dintre ALAT și trombocite. În prezent fibrotestul este validat în Europa și SUA. Este o metodă ce asociază cinci parametri biochimici care pot fi determinați prin aparate automate, este ieftină (3 - 5 euro) și dacă am compara cu valoarea reală a biopsiei (evaluată la peste 1000 euro), munca medicului, anatomopatologului, reactivii, spitalizarea sau îngrijirea bolnavului, atunci aceasta ar fi o metodă extrem de rentabilă, care ar spori confortul pacientului, ar aduce o siguranță diagnosticului, pentru că fibrotestul departajează pacienții cu fibroză ușoară sau neglijabilă de cei cu fibroză semnificativă
- *pachetul FibroMax* oferă informații referitor la diagnosticul de fibroză hepatică, proces necroinflamator al ficatului, steatoză hepatică, steatohepatită alcoolică la pacienții cu etilism cronic, steatohepatită non alcoolică la pacienții cu obezitate, rezistență la insulină, hiperlipidemii, diabet zaharat. Simpla prelevare de sânge permite determinarea la timp a stadiului fibrozei, controlul evoluției fibrozei hepatice pe tot parcursul tratamentului, precum și urmărirea procesului necroinflamator. Pachetul FibroMax conține toate testele: FibroTest, SteatoTest, AltiTest, AshTest și Nash-Test(262)

- *fibroscanul* (fibroza se determină cu o acuratețe înaltă), un dispozitiv ultramodern, noninvasiv pentru determinarea gradului de fibroză și stadializarea hepatopatiei. Fibroscanul (elastografia) permite cuantificarea fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Principiul de funcționare a aparatului are la bază rezultatul studiului histologic: cu cât ficatul este mai dur, cu atât gradul fibrozei este mai ridicat. Elasticitatea ficatului poate fi utilizată pentru evaluarea stadiului fibrozei. Pentru a determina, aparatul emite unde de șoc plecând de la perețele toracic și măsoară viteza acestuia cu ajutorul unui fascicul de ultrasunet. Măsurarea elasticității ficatului este, de fapt, media a multiple măsurări efectuate în aceleași puncte. Aparatul validează numai undele a căror viteză este constantă în parenchimul hepatic, ceea ce determină eliminarea artefactelor. Volumul explorat este de cel puțin 500 de ori superior eșantionului tisular obținut prin biopsia hepatică, un moment important fiind recunoașterea heterogenității distribuției fibrozei hepatice. Fibroscanul prezintă valoare de diagnostic comparabilă cu fibrotest, AUROC (*Area Under Receiver-Operation Curve*) fiind 0,83 pentru F2; 0,90 pentru F3 și respectiv 0,95 pentru F4. Este o producție a școlii franceză de hepatologie (37, 38, 39, 40, 177, 279).

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

Tabelul 18

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

Markerii	Valoarea
<b>Sinteza și degradarea colagenului</b> P III NP	Marker precoce al fibrogenezei și inflamației; corelează mai bine cu gradul histologic al inflamației decât cu fibroza; nivelul scade sub tratamentul cu IFN
Colagenul tip IV	Marker al fibrozei; nivelul scade sub tratamentul cu IFN
<b>Enzime ale matricei extracelulare</b> TIMP-1 MMP	Inhibitor circulant al metalproteinazelor matriceale; poate crește fibrogeneza; are clearance seric rapid Degradează matricea extracelulară, corelație slabă cu stadiul fibrozei
Componentele matricei extracelulare Acidul hialuronic Laminina	Glicozaminoglican produs de celulele stelate, nivelul crește la pacienții cu ciroză și scade sub tratamentul cu IFN Glicoproteina membranei bazale; nivelul reflectă severitatea hipertensiunii portale

Alți markeri	
TGF- $\beta$	Marker al fibrogenezei; cea mai importantă citochină implicată în activarea și proliferarea celulelor stelate; nivelul scade sub tratamentul cu IFN
YKL-40	Glicoproteina de 38 KD, produsă de celulele stelate; nivelul crește la pacienții cu fibroză moderată; sensibilitate la progresiunea fibrozei în timp

**Notă:** P III NP–polipeptida N terminală a colagenului III

TIMP –1– inhibitor tisular al metaloproteinazei – 1

MMP – metaloproteinază matriceală

TGF –  $\beta$  – factorul transformant al creșterii  $\beta$

YK –40–membru al familiei chitinazelor la mamifere



## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Hepatita cronică virală B constituie o problemă de sănătate publică globală. În sec. XX, din cele 6 miliarde de locuitori ai planetei 2 miliarde s-au infectat cu VHB, peste 500 milioane rămânând infectați cronic. Dintre aceste persoane, 5-30 % vor dezvolta în timp ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular. Anual, de diferite forme ale infecției cu virusul hepatic B mor circa 2 milioane de oameni.

Hepatita cu virusul hepatic B este o afecțiune cronică necroinflamatorie a ficatului ca urmare a persistenței infecției mai mult de 6 luni, se însoțește de manifestări caracteristice biochimice și histologice cu evoluție în ciroză hepatică (CH) și carcinom hepatocelular (CHC).

**Evoluție naturală.** Hepatita cronică virală B (HCVB) este un proces dinamic. În evoluția naturală a HCVB pot fi schematic evidențiate următoarele faze care nu neapărat sunt succesive:

- ✓ *faza toleranței imune.* Clinic se manifestă prin hepatită cronică virală B AgHBe pozitivă în faza de toleranță imună. Se caracterizează prin grad înalt de replicare imună, reflectat prin nivelul înalt de ADN-VHB 20000000-20000000000 UI/ml, nivel normal sau scăzut al aminotransferazelor, necroinflamație hepatică ușoară sau absentă și progresul lent al fibrozei sau absența acesteia. În timpul acestei faze, rata dispariției spontane a AgHBe este joasă. Din cauza nivelului înalt al viremiei, acești pacienți sunt foarte contagioși
- ✓ *faza reactivării imune.* Clinic se manifestă prin HCVB AgHBe pozitivă în faza de reactivare imună. Se caracterizează printr-un grad mai jos de replicare imună, ADN VHB > 20 000 UI/ml, prezentând în sânge Ag HBs, Ag HBe, valori crescute sau fluctuante ale aminotransferazelor, activitate necroinflamatoare hepatică moderată sau severă și un progres mai rapid al fibrozei, comparativ cu faza precedentă. Această fază poate dura de la câteva săptămâni până la ani de zile. Rata dispariției spontane a AgHBe este ceva mai înaltă. Această fază poate surveni după mai mulți ani de toleranță imună și este mai frecvent întâlnită în cazurile persoanelor infectate în vârstă adultă
- ✓ *statutul de purtător inactiv de VHB.* Clinic se manifestă prin portaj inactiv de VHB. Se caracterizează prin absența în ser a Ag HBe, niveluri serice de AgHBs < 1000 UI/ml ADN VHB, nedetectabil sau detectabil până la < 2000 UI/ml și valori normale ale aminotransferazelor, studiate cel puțin odată la 3-4 luni pe parcursul cel puțin a unui an. În urma controlului imunologic al infecției, acest statut asigură un pronostic favorabil de lungă durată. Dispariția Ag

HBs și seroconversia spre formarea Ac anti HBs, se poate produce spontan 1-3 % cazuri pe an

- ✓ *faza de reactivare imună* care survine după ce are loc seroconversia de la Ag HBe la Ac anti HBe. Clinic se manifestă prin HCVB AgHBe negativă în faza de reactivare imună. Se caracterizează prin prezența în ser a Ag HBs nu mai puțin de 6 luni, lipsa de AgHBe și prezența de anti HBe, ADN VHB > 2000 UI/ml, aminotransferazele cu valori crescute. Este important de menționat ca în această fază are loc reactivări periodice cu un titru fluctuant al ADN viral, al aminotransferazelor și histologic cu hepatită activă (indice al activității histologice după Knodell >4, gradul de fibroză hepatică variat). Este nevoie de o supraveghere minuțioasă a pacienților și o apreciere minim odată la 3 luni timp de 1 an a nivelurilor de ALAT și ADN viral, pentru a detecta fluctuația activității bolii la pacienții cu HCVB activă AgHBe-negativă
- ✓ *faza de AgHBe negativ* clinic se manifestă prin HCVB Ag HBe negativă. Se caracterizează prin prezența în ser a AgHBs, anti HBcor IgG anti HBe, ADN VHB nu este detectabil în ser, dar poate fi detectat în ficat adică replicarea virusului poate continua, dar în cantități mici. Nivelul ALAT poate depăși limita superioară a valorilor normale, activitate necroinflamatoare hepatică ușoară, fibroză hepatică de divers grad (28,138,152,177,222,262,303,307,309).
- ✓ *infecție ocultă cu VHB* reprezintă o formă clinico-biologică care se caracterizează prin ADN VHB în ficat, iar în sânge are valori joase < 200 UI/ml, Ag HBs nu este detectabil în ser, dar sunt prezenți anti-HBcor IgG cu sau fără anti-HBs.

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

Replicarea VHB presupune parcurgerea mai multor etape successive:

- primul stadiu al infecției este reprezentat de atașarea și penetrarea virusului în hepatocit. Legarea de membrana plasmatică hepatocitară se realizează prin pre-S1 și, în principal, secvența 21 - 47 a aminoacizilor, legarea fiind blocată de anticorpii pre-S1. Regiunea pre S2 facilitează atașarea și penetrarea virusului în celulă după penetrarea virusului în celulă au loc îndepărtarea anvelopei virale și eliberarea nucleocapsidei în citoplasmă
- nucleocapsida este transportată în nucleul celular, unde are loc sinteza ADN-ului complet dublu catenar și formarea ADN-ului circular, închis covalent (ccc ADN). Acesta se organizează la nivelul

- nucleului în nucleosomi, formând minicromosomi
- transcrierea ccc ADN produce ARN pregenomic, care servește drept matrice pentru reverstranscriere ca și ARNm pentru producerea proteinelor nucleocapsidei și a polimerazei.
- ARN pregenomic și proteinele nucleocapsidice, polimeraza sunt incapsulate în particule core, în interiorul cărora are loc reverstranscripția, formându-se catena minus ARN, urmată de sinteza catenei plus ARN
- nucleocapsida, care conține ADN matur circular relaxat, poate trece prin reticulul endoplasmatic sau aparatul Golji, unde structura virală se completează cu proteinele anvelopei și virusul este exportat din celulă, prin aceasta facilitând extensia orizontală a infecției virale B în ficat

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

- *mecanisme înăscute: citochine, sistemul complement, celule NK.*
- *mecanisme adaptative: umorale – anticorpi neutralizanți, opsonizare; celulare – celule T<sub>4</sub> (helper), celule T<sub>8</sub> (citotoxic).*

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

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

**Modificările morfologice în hepatita cronică virală B.** Biopsia hepatică practică înaintea instituirii tratamentului antiviral este testul cu cea mai mare specificitate pentru urmărirea severității hepatitei cronice B. Analiza histologică a fragmentelor recoltate are o sensibilitate și o acuratețe superioară fluctuațiilor aminotransferazelor. Aspectele histologice vizează activitatea necroinflamatoare (*grading*) și dezvoltarea fibrozei hepatice (*staging*).

În aprecierea *grading*-ului și *staging*-ului se recurge la Indicele de Activitate Hepatică (HAI). Calcularea HAI se face cu ajutorul indicelui Ishak sau Knodell. Leziunile, care permit diferențierea hepatitei cronice B de alte he-

patopatii cronice, sunt: inflamația portală și periportală sau lobulară, necroza hepatocitară, prezența hepatocitelor „în sticlă mată” („Ground-glass”) și a displaziei. Numărul celulelor „ground-glass” este invers proporțional cu gradul activității inflamatorii. Evidențierea imunohistochimică a markerilor virali la nivelul hepatocitelor va confirma etiologia virală de tip B.

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

Mai rar HCVB se manifestă cu greață, scăderea poftei de mâncare, senzație de amărăciune în gură:

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

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

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

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

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

**Hepatita cronică virală B AgHBe pozitivă.** Se întâlnește predominant la bărbați. Leziunile hepatice recunosc o paletă largă de modificări,

de la forme minore la cele moderate sau severe și până la ciroza activă. Prevalența HCVB AgHBe pozitivă este de 60 %.

Seroconversia în sistemul HBe depinde de sex, de vârstă, de nivelul ALAT și de genotip. Pacienții cu vârsta mai înaintată și femeile fac mai frecvent clearance-ul AgHBe. Rata anuală a conversiei în sistemul HBe este de 8-15 % la copii și la adulți cu nivelul ALAT crescut. La copiii asiatici, cu nivelul normal ALAT, seroconversia spontană este de 2 % în primii 3 ani de viață și de 4 - 5% la copii de peste 3 ani. (41, 42, 64, 77, 91, 138, 177).

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

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

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

**Hepatita cronică virală B AgHBe negativă** se definește prin prezența AgHBs mai mult de 6 luni, absența AgHBe, prezența anti-HBe, prezența unui nivel seric ADN-VHB > 2000 UI/ml, creșterea nivelului ALAT, prezența de leziuni morfologice hepatice de tip necroinflamator, în condițiile excluderii altor cauze de boală hepatică (suprainfecție cu alte virusuri hepatice, abuz de alcool, medicamente hepatotoxice, boli hepatice autoimune sau metabolice).

Prevalența hepatitelor cronice AgHBe negative este de 33 % în bazinul mediteranean, 15 % în zona Asia-Pacific și 14 % în SUA și Nordul Europei. (15, 16, 23, 46, 52, 64, 77).

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

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

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

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

### INFECȚIA OCULTĂ VHB (177)

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

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

Tabelul 19

#### Clasificarea infecției VHB oculte

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

**Markerii VHB oculte cu localizare intrahepatică.** ADN-VHB se găsește în ser la un nivel < 2000 UI/ml, în MCSP și în ficat. Viremia ADN-VHB are evoluție ondulantă în VHB ocultă (tab. 19). Localizarea intrahepatică a ADN-VHB se găsește mult mai frecvent decât ADN-VHB seric în infecția VHB ocultă, dat fiind faptul că ficatul reprezintă localizarea principală a VHB. Au fost citate cazuri când la pacienți cu ADN-VHB seric prezent nu se depistează virusul în ficat; la acești pacienți în ficat au fost detectați AgHBs și AgHBc.

Un alt grup de markeri cu localizare intrahepatică îl reprezintă VHB-cccADN, ADN-VHB, care oferă dovada transcripției și replicării VHB. Nu s-a

găsit concordanță totală între prezența ccc-ADN și ARN pregenomic intrahepatic în toate cazurile studiate, fapt ce poate fi explicat și prin anumite limite ale tehnicii folosite.

### **Mecanismele infecției VHB oculte:**

1. Mutații în regiunea S a VHB. Mutațiile în genele pre-S/S alterează antigenicitatea AgHBs și se produce inhibiția producerii anti-HBs, producându-se fenomenul de scăpare imună și geneză VHB oculte.
2. Integrarea VHB în genomul gazdă are ca prim efect alterarea genezei AgHBs și în acest fel apariția formelor oculte; este prezentă în peste 50 % din infecțiile VHB oculte, în special la cei cu carcinom hepatocelular.
3. Localizarea extrahepatică a ADN-VHB. Virusul hepatitic B se poate localiza extrahepatic, fiind găsit în diferite subpopulații ale celulelor MCSP, cum ar fi monocitele, limfocitele B și T, atât în hepatita acută, cât și în cea cronică.
4. Interacțiunea dintre răspunsul imun al gazdei și virulența virusului. Se știe că pronosticul favorabil al infecției VHB depinde de răspunsul imun umoral și celular al organismului uman invadat și de modul în care reușește să elimine virusul. Răspunsul imun deficient favorizează persistența virusului, în special când citochinele antivirale, cum e interferonul gama, TNF $\alpha$  și răspunsul CD3, sunt insuficiente.
5. Interferența cu alte coinfecții virale hepatotrope. Coinfecția cu alte virusuri hepatotrope duce la inhibiția replicării VHB și realizarea unor viremii joase. Coinfecția VHB-VHC în faza acută se caracterizează prin apariția tardivă a AgHBs seric, o concentrație serică redusă și un timp de înjumătățire redus a AgHBs. În infecțiile cronice VHB+VHC se înregistrează un clearance rapid a AgHBs și încărcare VHB joasă.
6. Genotipul VHB și complexe imune, care conțin VHB. S-a constatat că genotipul VHB este asociat cu severitatea leziunilor hepatice, durata evoluției spre ciroza hepatică, incidența apariției cancerului hepatocelular și răspunsul la tratamentul antiviral. La pacienții cu VHB ocultă predomină infecția cu genotipul VHB-D, spre deosebire de pacienții cu AgHBs pozitivi, la care predomină genotipul A. Complexele imune, care conțin VHB legat de imunoglobuline, contribuie la menținerea VHB seric în absența AgHBs, deși aceste date sunt controversate.

**Prevalența infecției VHB oculte.** Prevalența VHB oculte este dificil de apreciat, deoarece sensibilitatea testelor pentru detectarea ADN-VHB este foarte variabilă și rata de teste fals pozitive este încă ridicată. la paci-

enții cu anti-HBc pozitivi. Pentru stabilirea cât mai reală a prevalenței VHB oculte este nevoie de teste de înaltă specificitate și sensibilitate în detectarea ADN-VHB seric, dar și determinările intrahepatice de ADN-VHB, VHB-cccADN, VHB integrat în genomul gazdei și genotiparea VHB.

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

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

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

Prevalența este mai mare la pacienții cu hepatite cronice cu anti-HBc pozitivi, deoarece la aceștia s-a detectat ADN-VHB seric între 9,2 % (Germania) și 50 % (SUA). În cadrul unui studiu american asupra a 487 de subiecți, toți AgHBs negativi, s-a determinat ADN-VHB seric și markerii serici pentru infecția VHB. Un subgrup din 80 de subiecți au avut serologie, care demonstra infecția VHB rezolvată, iar dintre aceștia 14 (18%) aveau ADN-VHB prezent în ser. Din restul de 407 subiecți fără nici un marker seric al infecției VHB, s-au găsit 33 (8,1%) cu ADN-VHB pozitivi. În toate cazurile, încărcarea virală a fost < 2000 UI/ml. Varianta S a constituit la primul grup 86 % și 56 % în grupul 2.

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

La pacienții hemofilici, infecția VHB s-a căutat la cei anti - HBs și/sau anti-HBc pozitivi. La 22 din 43 s-a detectat ADN-VHB seric, în Japonia peste jumătate au infecție VHB ocultă.

### **Situațiile clinice și diagnosticul molecular al infecției VHB oculte.**

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

1. După rezolvarea și recuperarea unei hepatite acute VHB se poate constata o infecție VHB ocultă ce poate persista 20-30 de ani. Această posibilitate reprezintă infecția VHB ocultă primară.
2. Infecția VHB ocultă secundară, care se instalează după seroconversia AgHBs-anti-HBs și/ sau AgHBe-antiHBe spontană sau post-terapeutică în hepatita cronică VHB în diferite stadii de evoluție.
3. Cancer hepatocelular pe ficat noncirotic sau cirotic cu sau fără markeri de infecție VHB în ser anti-HBc<sup>+/</sup> anti-HBs.



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

**Semnificația clinică a infecției VHB oculte.** Infecția VHB ocultă este departe de a fi considerată fără importanță clinică și epidemiologică. Numeroase studii demonstrează rolul ei în generarea leziunilor necrotico-inflamatorii și fibrotice hepatice, în reactivarea hepatitei cronice B după tratament, precum și în producerea insuficienței hepatice acute, în geneza cancerului hepatocelular, în agravarea hepatitei C, în compromiterea pronosticului transplantului hepatic, renal, de măduvă osoasă.

Rolul epidemiologic al pacienților cu infecție VHB ocultă în transmiterea VHB este confirmat de mai multe date:

1. Infecția VHB ocultă și geneza leziunilor hepatice cronice: infecția VHB ocultă după hepatita acută autolimitantă, la mult timp după episodul acut, generează leziuni ușoare numai în cazurile în care ADN-VHB este cantonat în ficat, dar și în aceste cazuri ele sunt, de obicei, benigne. După tratamentul cu interferon și clearance-ul AgHBs persistența unei încărcături ADN-VHB seric joase s-a însoțit de leziuni blânde și moderate, dar și de ciroză hepatică la 3 din 11 pacienți.
2. Infecția VHB ocultă și reactivarea hepatitei cronice B: prevalența infecției VHB oculte la pacienții cu diferite forme de cancer este de 11,6 % din ariile înalt endemice. Reactivarea hepatitei cronice B are loc în terapia cu citostatice, transplant medular pentru diferite hemopatii maligne, iar reactivarea este mult mai severă decât la pacienții AgHBs pozitivi.
3. Infecția VHB ocultă și insuficiența hepatică fulminantă (IHF): infecția VHB ocultă a fost diagnosticată cu o incidență foarte variată în IHF, de la 0 până la 47 %, rămânând încă discutabil rolul infecției oculte în IHF.
4. Infecția VHB ocultă și cancerul hepatocelular (CHC): asocierea infecției VHB oculte și CHC are numeroase argumente de ordin statistic și molecular. Prevalența anti-HBc-anti-HBs este de 43 % la pacienții cu VHB ocultă cu CHC, iar prevalența ADN-VHB 5 – 80 %.
5. Infecția VHB ocultă și VHC cronică: coinfecția VHB ocultă și VHC cronic manifestă are o serie de particularități:
  - se prezintă, în special, cu prezența pozitivității pentru anti-HBc mai mult decât anti-HBs. Triada ARN=VHC pozitiv, AgHBs negativ și anti-HBc pozitiv se manifestă prin transaminaze crescute, modificări inflamatorii mai severe și stadii de fibroză mai avansată;
  - prevalența coinfecției VHB ocultă VHC cronică într-un studiu

prospectiv a constituit 33 % din 200 de pacienți cu hepatită C. Prevalența anti-HBc pozitiv este de 67 %, semnificativ mai mare decât la cei seronegativi anti-HBc;

- ARN-VHC cantitativ este semnificativ mai mare la pacienții cu infecție VHB ocultă asociată;
- ciroza hepatică este prezentă la 33% dintre cei infectați, față de 19% dintre cei cu monoinfecție VHC;
- prezența infecției VHB oculte la pacienții cu hepatită cronică C se asociază cu o rată înaltă de cancer hepatocelular pe ficat noncrotic. ADN-VHB intrahepatic este detectabil la 73 % (22 dintre 30) din pacienți cu AgHBs negativi, anti-HBc pozitivi și la 10 % dintre cei anti-HBc negativi;
- răspunsul la tratament în hepatita VHC pare că nu fie influențat de coinfecțiile VHB oculte, așa cum s-a afirmat în unele studii. Astfel, cinetica ARN-VHC în primele 4 săptămâni de biterapie antivirală nu a fost influențată de VHB ocultă, reducerea încărcăturii virale și numărul de cazuri la care reducerea viremiei cu peste 2 log<sub>10</sub> fiind aceeași ca și la pacienții fără ADN-VHB intrahepatic.

6. Infecția VHB ocultă și alte infecții virale: există posibilitatea infecției VHB oculte concomitent cu alte infecții virale manifeste sau tot oculte. Coinfecția VHB ocultă+ARN-VHC+HIV în care există un cvartet de markeri serici virali: ARN-VHC pozitivi, AgHBs negativi, anti-HBc pozitivi, ARN-HIV pozitiv. Coinfecția HIV argumentează evoluția spre leziuni severe de fibroză.

**Semnificația epidemiologică a infecției VHB oculte.** Dacă existența VHB oculte este incontestabilă, iar semnificația sa clinică se conturează din ce în ce mai bine, semnificația epidemiologică, deci posibilitatea transmiterii VHB în populația necontaminată pornind de la această formă de infecție este elucidată în mod clar. Riscul de transmitere este dovedit și constituie aproximativ 1:63000 față de 1:103000 în VHC. Transmiterea verticală de la mamă la făt este de asemenea dovedită. Infecția VHB ocultă are un rol deosebit în transmiterea infecției de la donatori cu acest tip de infecție la recipienți, cu risc de transmitere între 25-94 %. Se consideră că infecția VHB transmisă prin forma ocultă de la donator la recipient compromite prognosticul transplantului pe termen scurt, dar și pe termen lung.

Probleme asemănătoare se întâlnesc și în transplantul renal la care însă infecția VHB ocultă este mai frecventă la primitorii, care provin din hemodializații de lungă durată și la care această formă este foarte frecventă. Riscul transmiterii de la donatori pentru transplantul de măduvă osoasă este relativ mai mic.

## Diagnosticul hepatitei cronice virale B

impune:

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

### 1. Decelarea markerilor de infecție VHB.

**AgHBs** marker al infecției cu VHB (acută, curentă, portaj, cronică). El apare cu 4-6 săptămâni, uneori și mai precoce – la o săptămână, de la contactul infectant, succedând pozitivării ADN VHB (PCR), titrul său crește în incubație, scade în cursul bolii și dispare la 85-90 % din pacienți în 12 săptămâni de la debutul bolii. Persistența AgHBs > 6 luni de la debutul bolii semnifică infecție cronică.

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

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

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

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

**Anti-HBcor IgG** (sum, total) sunt markerii infecției cronice și acute (peste 3 săptămâni de la debut). În absența oricărui alt marker serologic de infecție VHB anti-HBc+ în titruri înalte semnifică infectivitate.

**2. Precizarea fazei infecției VHB** se realizează prin testarea anti-HBcor IgM. Ei apar în titru semnificativ la a 7-a zi de la debutul maladiei, au un titru maxim în perioada de stare a maladiei și descrește/dispare în convalescență. Cele mai mari titre de anti-HBcor IgM s-au înregistrat la pacienții cu AgHBs+prelungit. În 1-5% din infecțiile VHB acute unicul marker este anti-HBcor IgM.

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

- **AgHBe**-marker al replicării și infecțiozității este decelabil la 25%-60% din cei cu hepatită cronică B. Prezența sa imprimă o evoluție agresivă a bolii hepatice. Apare în infecția VHB acută, simultan sau la câteva zile de la apariția AgHBs. Ștergerea sa survine, de regulă,

în 2 săptămâni de la debut, mai rar până la 10 săptămâni.

- **Anti-HBe** apar în momentul seroconversiei AgHBe/anti-HBe și denotă o replicare virală redusă la cei cu infecție cronică; în infecția acută relevă încetarea replicării virale și posibilitatea rezoluției hepatitei. Pierderea AgHBe, dar fără apariția anti-HBe, nu constituie seroconversie. Prezența anti-HBe și ADN-VHB la pacienții AgHBe negativ se întâlnește la cei cu VHB mutant pre-core.
- **ADN-VHB** reflectă replicarea VHB și imprimă o creștere a riscului de progresare a bolii hepatice. Este primul marker al infecției VHB acute detectat prin PCR cu 2 săptămâni înaintea apariției AgHBs și încă 2 săptămâni după decelarea anti-HBs. Măsurarea lui cantitativă permite aprecierea progresării hepatitei cronice B și a răspunsului la tratamentul antiviral. Încărcătura virală (nivelul ADN VHB) –  $10^2$ - $10^5$  copii/ml se consideră joasă,  $10^6$  – medie,  $10^9$ -înaltă și  $10^{10}$  copii/ml – foarte înaltă.
- **ADN-polimeraza** reflectă replicarea VHB. Atât în infecția acută, cât și în cea cronică decelarea ADN-P se asociază cu detectarea AgHBe.
- **ADN-VHB, AgHBe și ADN-P** reprezintă markerii cei mai sensibili ai replicării virale. Pozitivarea lor se corelează viremiei și prezenței AgHBc în hepatocite.

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

- Ag pre S corelează cu replicarea virală în stadiul acut sau cronic al maladiei, indiferent de statutul HBe
- Anti-pre S1 preced apariția anti-pre S2 și, împreună, pe cea a anti-HBs

#### Se consideră că anti-pre S2 sunt adevărații anticorpi de vindecare a hepatitei B

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

**Determinarea genotipului VHB** se face înainte de inițierea tratamentului antiviral pentru hotărârea tacticii de tratament. Genotipurile A și B ale VHB s-au dovedit a fi asociate cu un răspuns mult mai bun la interferon alfa decât genotipurile G și D. Mai mult de atât, unele genotipuri,

așa ca B și C, pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Cu toate acestea, genotipul VHB, **în calitate de** criteriu de sine stătător, are o valoare predictivă săracă și în prezent de unul singur genotipul nu ar trebui să fie decisiv în alegerea tratamentului.

**Determinarea cantitativă a AgHBs.** La moment, pentru determinarea cantitativă AgHBs există 2 teste comerciale:

- Roche Elecsys Hbs Ag II quant
- Abbott Architect Hbs Ag quant

Testul Roche se efectuează automat - de analizator, iar Abbott - prin deluție manuală. Studiile din ultimii ani au demonstrat importanța determinării cantitative a AgHBs în prognosticul tratamentului antiviral atât la pacienții cu HCVB AgHBe-pozitivă, cât și HCVB AgHBe- negativă. Conform studiilor (172), pe fundalul tratamentului cu Pegasis la pacienții cu HCVB AgHBe pozitivă seroconversia AgHBe→anti HBe era în corelație indirectă cu cantitatea de AgHBs în săptămâna a 12 și 24 de tratament. La concentrația AgHBs < 1500 UI/ml în săptămâna a 12-a de tratament seroconversia AgHBe→antiHBe s-a depistat la 57 %, iar în săptămâna 24 - la 54 % din pacienții aflați sub tratament.

La un nivelul AgHBs de 1500-20000 UI/ml, seroconversia AgHBe→antiHBe s-a depistat în 32 % și, respectiv, 26 % din cazuri. La o concentrație a AgHBs > 20000 UI/ml, seroconversia AgHBe→antiHBe în săptămâna 12-24 de tratament s-a constatat numai la 16 % din pacienții aflați în studiu. La pacienții cu concentrația AgHBs < 15000 UI/ml în săptămâna a 12-a de tratament, clearance-ul AgHBs peste 24 de săptămâni de la finisarea tratamentului a fost constatat la 18 % din pacienți, iară peste 48 de săptămâni - la 20 %.

Studiul NEPTUNE (78) a confirmat rezultatele cercetărilor obținute (172), cu excepția faptului că la pacienții la care nivelul AgHBs a fost peste 20000 UI/ml în săptămânile 12-24 de tratament cu Peg-IFN alfa-2a, seroconversia AgHBe→antiHBe nu a fost depistată. La pacienți cu HCVB tratați cu Peg-IFN alfa-2a, la care s-a obținut micșorarea concentrației AgHBs cu < 10% în săptămâna a 12 față de nivelul inițial, RVS a fost obținut în 47 % din cazuri. Clearance-ul AgHBs peste 5 ani de la finisarea tratamentului a fost constatat la 40 % din pacienții la care s-a obținut o scădere considerabilă a concentrației AgHBs în săptămâna a 12-a de tratament.

Rezultatele obținute la pacienți cu HCVB AgHBe negativă genotipul D au fost mai modeste, în cazul scăderii concentrației AgHBs < 10% în săptămâna a 12-a de tratament, RVS a fost obținut numai la 13 % din pacienții tratați timp de 48 de săptămâni, și 38 % - timp de 96 săptămâni. Studiile prezentate demonstrează importanța determinării cantitative nu numai a concentrației AgHBs, dar și a genotipului, de exemplu, în Federația Rusă genotipul D a VHB se întâlnește în 96 % din cazuri. (298, 302, 309).

**Determinarea cccADN** (*covalently closed circular ADN*), forma replicativă a ADN-VHB. La pacienții, la care a avut loc seroconversia AgHBs → anti HBs, cccADN intrahepatic rămâne detectabil. **În baza** modelor matematice, care au folosit date privind nivelul cccADN în timpul terapiei antivirale, sa stabilit că sunt necesari 14,5 ani pentru clearance-ul complet al cccADN intrahepatic.

### **Evoluție, pronostic.**

Infecția cronică survine la 2-10 % dintre adulți și la 90 % din copiii infectați perinatal. 62 % din infecțiile persistente țin de VHB sălbatic și 35-37 % de mutantul în pre-c. Circa 25-50 % din cei infectați cronic sunt viremici, imunotoleranți, 5-10% au viremie înaltă. Infecția este latentă la 0,5 -15% din pacienți, iar la 5-10 % este trădată de prezența anti-HBcor tot, AgHBs fiind sub pragul de sensibilitate al testelor diagnostice comerciale ("low-level-carrier"). Factorii, care favorizează rata progresării bolii hepatice, sunt reprezentați de: vârsta înaintată, replicarea virală activă, genotipul C, stadiul fibrozei în momentul stabilirii diagnosticului, severitatea leziunilor necroinflamatoare, prezența de episoade recurente de exacerbări acute, infecții concomitente cu alte virusuri hepatice (D,C), infecția cu HIV, consumul de alcool.

Rata cumulativă a supraviețuirii la 5 ani este de 85 % pentru cirozele B compensate, iar pentru cirozele decompensate de 50-70% la un an și 14-35 % la 5 ani. Factorii de pronostic defavorabil sunt: fazele de replicare prelungită, prezența AgHBe (clearance-ul AgHBe se asociază cu o scădere de 2,2 ori a ratei de deces), vârsta înaintată, hipoalbuminemia, trombocitopenia și splenomegalia.

**Remisiuni naturale** se notează secundar seroconversiei AgHBe → antiHBe cu o rată anuală de 10-17 %, iar clearance-ul viral natural de 1-2%. Rareori se notează reconversii la stadiul imunotolerant (-2%) (52, 177).

**Ciroza hepatică** survine la 15-20 % dintre adulți, respectiv la 40 % din copiii infectați perinatal, în decurs de 5-20 de ani. **Rata de progresie anuală la ciroză este de 1,5 – 2,5%**, iar cea cumulativă de 5 ani variază între 12 și 20 %. Rata cumulativă pe 5 ani a progresiei de la ciroza compensată la cea decompensată este de 20-23 % (52,177).

**Carcinomul hepatocelular** survine în evoluția infecției după decenii de contagiune, asociat, de regulă, unei ciroze inactive, blânde cu o rată anuală de 5,7 %. Incidența anuală a CHC în infecția cronică virală B este de 0,1% la purtătorii inactivi, 10 % la pacienții cu hepatită cronică netratată, fără ciroză și 3-8 % la pacienții cu ciroză virală compensată, care provin din ariile cu prevalența înaltă. În statisticele europene, incidența anuală a CHC pe ciroza hepatică B este de 2,2 %, iar cea cumulativă pe 5 ani de 9 %. (52, 177). Factorii de risc pentru dezvoltarea CHC sunt reprezentați

de: sexul masculin (efect tumorigen al androgenilor sau efect protector al estrogenilor), vârsta înaintată, prezența cirozei, istoric familial de CHC și co-infecții. Deși ciroza reprezintă un factor important de risc pentru dezvoltarea CHC în infecția virală B, CHC poate surveni în 30-50 % din cazuri în absența cirozei.

### Tratamentul antiviral în hepatita cronică virală B

**Scopul tratamentului antiviral.** Principalul scop în terapia HCVB este îmbunătățirea calității vieții și duratei de supraviețuire, prevenirea progresării spre ciroză, ciroză decompensată, stadiului final al patologiei hepatice - CHC și moartea. La aceasta contribuie suprimarea continuă a replicării VHB. Concomitent este redusă activitatea histologică a hepatitei cronice, astfel scade riscul CH și CHC. Cu toate acestea, infecția cronică cu VHB nu poate fi eradicată complet ca urmare a prezenței cccADN în nucleul hepatocitelor infectate, ceea ce poate explica reactivarea infecției cu VHB. În plus, genomul VHB integrat în genomul gazdei ar putea favoriza dezvoltarea de CHC.

**Rezultatul dorit al tratamentului antiviral.** Terapia trebuie să reducă ADN viral la cel mai jos posibil nivel. În mod ideal - sub nivelul detectabil prin metoda PCR (10-15 UI/ml), pentru a asigura un grad de supresie virologică care ulterior ar duce la remisiune biochimică, ameliorarea histologică și prevenirea complicațiilor. Reducerea ADN viral la nivele joase, indusă de tratament cu alfa interferon sau analogi nucleozid/nucleotidici (AN), este privită ca remisiune. Reducerea constantă a ADN-ului viral la niveluri nedetectabile este necesară pentru reducerea riscului de dezvoltare a rezistenței la AN, de asemenea aceasta crește șansele pentru seroconversie AgHBe → antiHBe la pacienții cu HCVB AgHBe-pozitiv, precum și pentru dispariția AgHBs, care însă este rar realizată cu medicamente anti-VHB disponibile în prezent.

Un scop mai realist este reducerea remisiunii virusologice susținute sau menținute:

- la pacienții cu AgHBe pozitiv și la cei cu AgHBe negativ, punctul final ideal este pierderea susținută a AgHBs postterapie cu sau fără conversie la anti-HBs. Acest lucru este asociat cu o remisiune completă și definitivă a activității HCVB și cu rezultat mai bun pe termen lung
- la pacienții cu AgHBe pozitiv, rezultatul final satisfăcător este seroconversia AgHBe → anti HBe durabilă, deoarece a fost demonstrat că aceasta se asociază cu un pronostic favorabil
- la pacienții HCVB AgHBe pozitiv, la care nu survine seroconversia, și la pacienții HCVB AgHBe negativ, un rezultat final dorit este menținerea ADN-viral la nivel sublimită (nedetectabil) prin intermediul terapiei cu AN sau în urma tratamentului cu interferon

**Definiții de răspuns la tratament antiviral.** Răspunsurile la tratamentul antiviral pot fi împărțite în: **biochimice, virusologice, serologice și histologice.** Toate răspunsurile pot fi estimate la mai multe etape în timpul tratamentului și după tratament. Definițiile de răspuns virusologic variază în funcție de sincronizare (în timpul tratamentului sau după tratament) și tipul de terapie. Două tipuri diferite de medicamente pot fi utilizate în tratamentul HCVB: interferon alfa pegilat sau interferon alfa convențional (IFN sau PEG-IFN) și analogi nucleozidici/nucleotidici, (AN).

- **Răspuns biochimic** - normalizarea valorilor ALAT. Acesta poate fi evaluat: în timpul terapiei, la sfârșitul terapiei și după încheierea tratamentului. Deoarece activitatea ALAT fluctuează deseori în timp, un minim de cercetări de cel puțin 1 an posttratament cu determinări ale ALAT cel puțin o dată la 3 luni este necesară pentru a confirma răspunsul biochimic susținut posttratament (52, 222). Trebuie remarcat faptul că ratele de răspuns biochimic susținut pot fi, uneori, dificil de evaluat, deoarece creșteri tranzitorii (de obicei, cu durata de  $\leq 3$  luni) ale ALAT înainte de remisiunea biochimică pe termen lung pot să apară la unii pacienți cu HCVB în timpul primului an după întreruperea tratamentului. În astfel de cazuri, monitorizarea suplimentară a ALAT timp de cel puțin 2 ani după ridicarea ALAT pare a fi rezonabilă, în scopul de a confirma remisiunea biochimică susținută (52, 222).
- **Răspuns serologic pentru AgHBe** se aplică numai la pacienții cu HCVB AgHBe pozitivă și este definit ca pierderea de AgHBe și seroconversia în anti-HBe.
- **Răspunsul serologic pentru AgHBs** este recomandat la toți pacienții cu HCVB și este definit ca dispariția AgHBs și dezvoltarea de anticorpi anti-HBs.
- **Răspunsuri virusologice la terapia cu IFN / PEG-IFN:**
  - *Lipsa de răspuns primar* nu a fost bine stabilită.
  - *Răspuns virusologic* - o concentrație de ADN VHB  $< 2000$  UI/ml. Acesta este, de obicei, evaluat la 6 luni de la începutul tratamentului, la sfârșitul tratamentului, precum și la 6 și 12 luni după încheierea tratamentului.
  - *Răspuns virusologic susținut posttratament* - niveluri de ADN VHB sub 2000 UI/ml, timp de cel puțin 12 luni după încheierea tratamentului.
- **Răspunsuri virusologice la terapia cu AN:**
  - *Lipsa de răspuns primar* - scăderea nivelului ADN VHB  $< 1 \log_{10}$  UI/ml la 3 luni de la momentul inițial al terapiei.
  - *Răspuns virusologic* - ADN VHB nedetectabil de un test sensibil PCR. Acesta este evaluat, de obicei, la fiecare 3-6 luni în timpul



tratamentului, în funcție de severitatea bolii hepatice și de tipul de AN.

- **Răspuns virusologic parțial** - o scădere a ADN VHB  $> 1 \log_{10}$  UI/ml, dar ADN-ului VHB detectabil după cel puțin 6 luni de tratament la pacienții complianți.
- **"Spargerea" (breakthrough) virusologică** - confirmare a creșterii nivelului ADN VHB  $> 1 \log_{10}$  UI/ml, față de cea mai mică valoare a nivelului de ADN VHB din timpul terapiei; aceasta poate preceda o **"spargere" (breakthrough) biochimică**, caracterizată printr-o creștere a nivelului ALAT. Principalele cauze de **breakthrough ("spargerea") virusologic** la tratament cu AN sunt aderența slabă la tratament și / sau selectarea variantelor VHB rezistente la medicație.
- **Rezistența VHB la AN** se caracterizează printr-o selectare de variante ale VHB cu substituții aminoacide care conferă sensibilitate redusă la AN administrați. Rezistența poate duce la **lipsa de răspuns primar la tratament** sau la **"spargere" (breakthrough) virusologică** ca răspuns la tratament (52, 222). Întreruperea AN nu este o practică obișnuită actualmente. Cu toate acestea, AN pot fi întrerupți la unii pacienți.
- **Răspuns virusologic susținut posttratament** poate fi definit în mod similar cu definiția utilizată pentru terapia cu IFN, sunt necesare valori ADN VHB  $< 2000$  UI/ml pentru cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului.
- **Răspuns histologic** - scăderea activității necroinflamatorii ( $\geq 2$  puncte în sistemul HAI sau Ishak), fără agravarea fibrozei, comparativ cu constatările histologice pre-terapeutice.
- **Răspuns complet** - răspuns virusologic susținut posttratament, împreună cu pierderea de AgHBs.

**Evaluare preterapeutică a patologiei hepatice.** Ca un prim pas, trebuie să fie stabilită relația de cauzalitate dintre infecția cronică cu VHB și boala hepatică, cu o evaluare a severității bolii hepatice:

- Toate rudele de gradul I și partenerii sexuali ai pacienților cu hepatită virală cronică B ar trebui să fie sfătuiți să fie testați serologic pentru markeri ai VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs) și în cazul în care sunt negativi pentru acești markeri urmează să fie vaccinați (52, 222).
- Nu toți pacienții cu infecție cronică cu VHB au permanent valori ridicate ale aminotransferazelor. Pacienții din faza **de toleranță imunitară și de purtător inactiv de VHB** au niveluri normale de ALAT persistent, în timp ce un procent de pacienți cu HVCB AgHBc negativă pot să aibă intermittent niveluri normale de ALAT. Prin

urmare, este oportun longitudinal, pe termen lung de efectuat cercetări.

Sunt necesare:

1. Evaluarea gradului de severitate al bolii hepatice care ar trebui să includă: markeri biochimici, inclusiv aspartataminotransferaza (ASAT) și alaninaminotransferaza (ALAT), gama-glutamil transpeptidaza (GGTP), fosfataza alcalină, bilirubina, albumina serică și globulinele din sânge, timpul de protrombină și ecografia hepatică. De obicei, nivelurile de ALAT sunt mai mari decât cele de ASAT. Cu toate acestea, atunci când boala progresează spre ciroză, raportul poate fi inversat. O scădere progresivă a concentrațiilor serice de albumină și/sau creșterea gama-globulinei și prelungirea timpului de protrombină, adesea însoțite de scăderea trombocitelor, contează, deoarece sunt observate după ce s-a dezvoltat ciroza hepatică (52, 222).

2. Detectarea ADN VHB și măsurarea nivelului de ADN VHB sunt esențiale pentru diagnostic, pentru a lua decizia de tratament și, ulterior, pentru monitorizarea pacienților. Se recomandă cercetarea folosind teste de cuantificare PCR în regim *real-time* din cauza sensibilității, specificității lor și preciziei în interval dinamic larg. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit un standard internațional pentru exprimarea concentrațiilor ADN VHB. ADN VHB seric ar trebui să fie exprimat în UI/ml, ceea ce asigură comparabilitatea; lucrul cu același test ar trebui să fie utilizat pentru același pacient pentru a evalua eficacitatea antivirală. Valorile din copii / ml pot fi convertite la UI/ml, prin împărțirea cu un factor de 5.

3. Alte cauze de boli hepatice cronice ar trebui să fie sistematic căutate, inclusiv coinfecții cu VHD, VHC și/sau cu HIV. Pacienții cu infecție cronică cu VHB ar trebui să fie, de asemenea, testați pentru anticorpi împotriva virusului hepatitei A (anti-VHA) și ar trebui să fie sfătuiți să fie vaccinați împotriva VHA în cazul în care sunt anti-VHA negativi. Trebuie să fie evaluate comorbiditățile, inclusiv, alcoolice, autoimune, boli metabolice hepatice, cu steatohepatită sau steatoză hepatică.

4. O biopsie hepatică este adesea recomandată pentru determinarea gradului de necroinflamatie și stadiului de fibroză hepatică, deoarece histologia poate ajuta la decizia de a începe tratamentul.

**Indicații pentru tratamentul antiviral.** *Indicațiile pentru tratament antiviral sunt aceleași la pacienții cu HCVB AgHBe pozitiv și HCVB AgHBe negativ și se bazează, în principal, pe o combinație de trei criterii:*

- pacienții cu ALAT mai sus de limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- pacienții cu HBV ADN > 2000 IU/ml (10000 copii/ml)
- pacienții cu activitatea necroinflamatoare de grad moderat sau sever și / sau fibroză, cel puțin, moderată (respectiv: gradul A2,

stadiul F2 după METAVIR). Astfel, indicațiile de tratament antiviral se bazează, în principal, pe o combinație de trei criterii: niveluri serice ale ADN VHB, nivelurile serice de ALAT, severitatea bolii hepatice

- pacienții ar trebui să fie luați în considerare pentru tratament atunci când au niveluri de ADN VHB > 2000 UI/ml, nivelul seric al ALAT mai sus de limita superioară a valorilor normale (LSVN) și severitatea bolii hepatice, evaluată prin biopsie hepatică (sau metode non-invazive, markeri validați pentru pacienți cu infecția cu VHB), prezintă activitate necroinflamatoare moderată până la severă și / sau fibroză cel puțin moderată, folosind o formă standardizată în sistemul de notare (52, 222)
- la pacienții, care îndeplinesc criteriile de mai sus pentru ADN VHB și pentru severitatea histologică a bolii hepatice, tratamentul poate fi inițiat chiar dacă valorile ALT sunt normale
- la decizia pentru tratamentul antiviral se poate lua în considerare vârsta, starea de sănătate, antecedentele de HC sau ciroză în familie și manifestările extrahepatice

**Tratamentul antiviral standard.** În prezent pentru tratamentul HCVB sunt disponibile 7 preparate: alfa interferonul condițional și analogi nucleozidici/nucleotidici, care pot fi clasificați în analogi nucleozidici (lamivudina, telbivudina, emtricitabina și entecavirul) și nucleotidici (adefovir, tenefovir). Lamivudina, adefovirul, entecavirul, telbivudina și tenefovirul au fost aprobate în Europa pentru tratamentul HCVB, iar combinația tenefovir și emtricitabina- la 1 comprimat, au fost autorizat pentru tratamentul HIV infecției.

**Interferonii.** Interferonii (IFN) reprezintă un grup de glicoproteine produse de celulele nucleate stimulate viral sau prin inductori din clasa citochinelor; manifestă proprietăți antivirale, imunoreglatoare și *antiproliferative* (tab.20). Au fost descoperiți de Isaacs și Lindemann în 1957 drept factor de interferență și blocare a replicării virale.

Există trei tipuri de IFN:

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

- ✓ *IFN-beta*, produs de fibroblaste și de celulele epiteliale, a fost primul descoperit și precede apariția celorlalți IFN drept răspuns la infecția virală. IFN-alfa și beta sunt stabili în mediu acid, recunosc același receptor membranar și sunt codificați de cromozomul 9. IFN-alfa și beta blochează replicarea virală, măresc expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate, sporesc activitatea citotoxică a limfocitelor natural killer (NK) și interferează cu diferențierea celulară
- ✓ *IFN-gama* este produs de limfocitele T și NK, se descompune în mediu acid, recunoaște un receptor membranar diferit și este codificat de cromozomul 12. IFN-gama mărește expresia antigenelor HLA I și II pe membrana limfocitelor, ceea ce facilitează cooperarea dintre ele, mărește expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate mai mult decât IFN-alfa, stimulează activitatea citotoxică a celulelor T și NK și a macrofagelor, sporește secreția de limfocine și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), inițiază producția de IFN-beta de către fibroblaste

Tabelul 20

## Principalele caracteristici ale interferonilor

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

**Mecanismele de acțiune ale interferonilor sunt:**

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

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

- b) **Imunomodulator.** Acțiunea imunomodulatoare a IFN este corelată cu creșterea expresiei antigenelor membranare HLA I implicate în procesul de recunoaștere imunologică tip "dual", în care limfocitele T citotoxice și NK identifică antigenul numai în combinație cu antigenul HLA I de pe membrana hepatocitelor. IFN optimizează recunoașterea imunologică a hepatocitelor infectate și stimulează activitatea limfocitelor NK prin accelerarea diviziunii și transformării limfocitelor NK noncitotoxice în celule NK citotoxice. IFN sporește și activitatea fagocitară a macrofagelor și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi a limfocitelor și a celulelor NK. În concluzie, activitatea antivirală a IFN se exercită direct, blocând replicarea virală, și indirect, optimizând imunoeliminarea hepatocitelor infectate.
- c) **Antitumoral** (antiproliferativ). Activitatea antitumorală a IFN se realizează pe trei căi diferite: inhibiția sintezei proteinelor necesare celulelor tumorale în faza G, blocarea sau inhibiția directă a oncogenelor și creșterea răspunsului imun celular antitumoral.

#### Cele mai importante acțiuni biologice ale IFN sunt:

1. Acțiunea antivirală nespecifică, acțiuni inhibitorii pe alți paraziți intracelulari.
2. Inducția secreției mai multor citochine: IL-1, TNF (*tumor necrosis factor*), factori de stimulare a precursorilor granulocitari, inclusiv acțiunea de promovare a propriei activități în urma administrării unor doze mici cu câteva ore înaintea dozei terapeutice (efect de "priming").
3. Inhibarea creșterii celulelor normale și transformate.
4. Influențarea diferențierii celulare.
5. Creșterea expresiei antigenelor CMH din clasa I și II.
6. Creșterea activității celulelor NK.
7. Creșterea proliferării și diferențierii limfocitelor B și a sintezei de IgG.
8. Activarea macrofagelor.
9. Sporirea numărului de receptori pentru alte citochine și pentru porțiunea Fc a IgG (mai ales IFN gama).

Interferonii se divizează în 2 clase sau tipuri. Clasa I cuprinde 22 subtipuri de IFN-alfa și un subtip de IFN-beta, clasa a II-a - IFN-gama. Interferonii de tip I acționează ca inhibitori ai replicării virale, iar de tipul II - ca supresori ai activității imunomodulatorii. IFN de tip I sunt produși drept răspuns la infecțiile virale de către toate celulele nucleate. Leucocitele și limfocitele produc predominant IFN-alfa, iar fibroblastele și alte celule - predominant IFN-beta. Date recente sugerează că hepatocitele produc predominant IFN-alfa.

## PEG-interferonii

Tehnologia PEG presupune atașarea chimică a polietilenglicol (PEG)-ului de proteinele terapeutice sau de molecule mici în scopul intensificării valorii terapeutice. PEG este un polimer relativ nontoxic și nonreactiv, utilizat frecvent în alimente și produse farmaceutice. Avantajele PEG-tehnologiei sunt:

- ✓ *extinderea vieții circulante*
- ✓ *toxicitatea scăzută*
- ✓ *stabilitatea crescută*
- ✓ *solubilitatea crescută*

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

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

Primele formule de PEG-Interferon erau molecule PEG cu un lanț și aveau puține avantaje față de IFN nemodificat. Realizările obținute în tehnologia PEG au dus la elaborarea unor formule PEG mult mai mari, cu

mai multe proprietăți benefice. În prezent se produc două formule de IFN pegilat: peginterferon-alfa-2b liniar de 12-kD (IFN-alfa 2b atașat de lanțul simplu de PEG de 12 kD) și peginterferon-alfa-2a ramificat de 40-kD (IFN-alfa atașat de molecula ramificată PEG de 40 kD).

#### Alte tipuri de interferoni:

- *Interferon alfacon-1 (infergens)* sau consensus IFN este un compus realizat prin inginerie genetică combinând cele mai frecvente secvențe de aminoacizi din tot cei 12 interferoni naturali care există. Are același rol antiproliferativ, antiviral, inductor de citochine și celule de natural killer, inductor al activității genelor ca și IFN standard, cu eficiența antivirală asemănătoare. Acest tip de interferon se administrează în doze de 9 μg de 3 ori timp de 24 săptămâni (conform FDA)
- *IFN limfoblastoid (Welleferon)* este o altă formă de IFN aprobată de FDA care se administrează în doza de 3 MU de 3 ori pe săptămână subcutan timp de 24 săptămâni
- *Albinterferon alfa -2b* – albuferon este o proteină cu greutatea de 85000 kDa, constând din IFN -2b uman recombinat genetic și albumină umană recombinată. Se administrează în doze de 900 μg ori 1200 μg o dată la 2 săptămâni. Rata RVS în tratament cu albinterferon administrat la 2 săptămâni este comparabilă cu cea a tratamentului cu IFN alfa-2a, administrat săptămânal, în timp ce rata RVS în tratament cu albuferon administrat o dată la 4 săptămâni a fost mai mică
- *Omega IFN* este un nou IFN -1 omolog al IFN-a în 60 % și omolog al IFN-b în 30 %. A fost proiectat pentru a continua livrarea unui dispozitiv de implantabile. Omega IFN a fost bine tolerat la pacienți implicați în studiu
- *IFN lambda-1* este un membru al unei familii de citochine înrudite cu IL-10 și cu IFN tip 1. Studiile au demonstrat eficacitatea IFN lambda la pacienți cu hepatite cronice, dar cu efecte adverse superioare IFNa, în special referitor la toxicitatea hematopoietică

#### Analogii nucleoz(t)idici

Analogii nucleoz(t)idici inhibă replicarea virală prin blocarea situsului de legare a polimerazei virale, competiția cu substratul natural deoxiadenozintrifosfat (dATP) și prin blocarea elongației lanțului ADN după incorporarea în ADN viral. Totuși, mecanismele lor de acțiune pentru inhibarea sintezei ADN VHB variază foarte mult de la un agent la altul. Analogii nucleozidici și analogii nucleotidici aciclici reprezintă subclase diferite ale inhibitorilor reverstranscriptazei: în timp ce ambii au la baza purine și pirimidine, analogii nucleotidici aciclici posedă un inel de riboză aciclic, care conferă o mai mare capacitate de legare la polimeraza tulpinilor VHB rezistente.

Spre deosebire de strategiile de tratament bazate pe interferon cu o durată bine stabilită de 24-48 de săptămâni, durata tratamentului cu analogi nucleoz(t)idici nu este bine definită și necesită administrarea pe perioade lungi, cu scopul de a controla replicarea virală pe termen lung. Administrarea pe termen scurt, doar 48 de săptămâni, a acestor agenți antivirali este asociată în mod normal cu o recădere a nivelului viremiei.

Studiile analogilor nucleoz(t)idici au demonstrat clar ca supresia viremiei VHB este asociată cu o scădere importantă a activității inflamatoare histologice și a fibrozei, inclusiv cu reversia parțială a stadiilor timpurii ale cirozei hepatice (22, 24, 46, 52, 77, 90, 91, 120, 152). De asemenea, ratele de seroconversie-AgHBe cresc odată cu durata tratamentului (77, 90, 152, 222). Foarte important este faptul că controlul replicării VHB pe termen lung cu analogi nucleoz(t)idici se asociază cu o reducere a complicațiilor pe termen lung: carcinomul hepatocelular și ciroza hepatică. Există, de asemenea, dovezi că inhibarea efectivă a replicării VHB poate reduce ADNccc, posibil în paralel cu scăderea nivelului seric al AgHBs (24, 46, 90, 273). Toate aceste observații arată că terapia antivirală pe termen lung poate duce la un răspuns complet la un număr semnificativ de pacienți.

**Lamivudina** este un analog nucleozidic sintetic, aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice B în anul 1998. Este enantiomerul (-) al 2', 3'-dideoxi-3'-tiocitidinei. Forma fosforilată (3TC-TP) își exercită acțiunea terapeutică concurând cu dCTP pentru încorporarea în lanțul ADN viral nou sintetizat, blocând elongația acestuia. Prin inhibarea activității ADN polimerazei, atât ADN-dependentă cât și ARN-dependentă, este întreruptă sinteza ambelor catene ale ADN VHB.

Lamivudina se administrează oral și doza recomandată pentru hepatita cronică B este de 100 mg/zi. Această doză a fost aleasă pe baza unui trial preliminar în care s-au administrat aleator unui număr de 32 de pacienți câte 25, 100 sau 300 mg de lamivudină pe zi, timp de 12 săptămâni (52, 152). În acest studiu, doza de 100 mg a fost mai eficientă decât cea de 25 mg și similară cu doza de 300 mg în ceea ce privește reducerea nivelurilor AND VHB.

Tratamentul cu lamivudină pe termen lung este asociat cu reducerea progresării bolii hepatice la pacienții cu fibroză hepatică avansată, demonstrând astfel efectul favorabil asupra evoluției naturale a bolii (52, 152). Totuși, în timp, utilizarea lamivudinei este însoțită de o creștere constantă a ratelor rezistenței la antivirale, ajungând la pacienții AgHBe pozitivi la aproximativ 70 % după 5 ani de tratament (152). De aceea, în multe ghiduri lamivudina nu mai este considerată un agent de prima linie în tratamentul infecției cronice cu VHB. Totuși, acest agent antiviral poate fi folosit în regimuri terapeutice combinate sau la pacienți cu hepatită cronică ușoară, cu niveluri ale AND VHB scăzute ( $<10^5$  copii/mL) (52, 152). În



6 luni de tratament, un răspuns virusologic rapid și complet la lamivudină (<400 copii/mL) constituie o premisă pentru controlul pe termen lung al infecției cu VHB, fără riscul dezvoltării rezistenței.

**Adefovir dipivoxil** a fost aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice B în 2002 în SUA și în 2003 în Europa. Este un precursor oral al adefovirului, un analog nucleotidic aciclic fosfonat al adenozei monofosfat, care în forma sa activă (adefovir difosfat) inhibă polimeraza ADN a VHB. Deoarece nucleotidul aciclic conține deja o grupare fosfat-like, sunt necesari doar doi pași de fosforilare pentru a ajunge la forma activă. Acest medicament nu depinde de chinazele virale pentru a-și exercita acțiunea antivirală. Adefovirul dipivoxil a fost prima substanță cu activitate simultană împotriva variantelor VHB sălbatice, pre-core și rezistente la lamivudină și este activă *in vitro* și împotriva altor virusuri ADN, precum retrovirusurile (cu excepția HIV). Doza de administrare de 10 mg/zi s-a stabilit în urma unui studiu, prin comparație cu doza de 30 mg/zi; aceasta din urmă a dus la o supresie mai puternică a ADN VHB, dar și la creșterea nivelurilor de creatinină la unii pacienți. La doze de administrare mai mari, adefovirul produce sindromul Fanconi la un număr considerabil de pacienți (52, 90, 152).

Adefovirul a fost primul nucleotid aciclic utilizat în mare măsură pentru tratamentul infecțiilor cu VHB rezistente la lamivudină. Totuși, eficiența antivirală a adefovirului este mai redusă comparativ cu alți agenți antivirali disponibili determinat, probabil, de limitarea dozei de administrare, ca urmare a nefrotoxicității. Acest dezavantaj îl face vulnerabil la rezistența VHB (90). Astăzi se preferă adăugarea adefovirului la terapia inițială în cazurile de rezistență la LAM (152). Ca urmare a aprobării recente a tenofovirului, este probabil ca importanța adefovirului să scadă.

**Telbivudina** este un analog timidinic activ împotriva VHB dar, cel puțin *in vitro*, nu este activ împotriva altor virusuri, incluzând HIV și VHC. Acest agent antiviral nu este mutagen, carcinogen, teratogen și nu produce toxicitate la nivel mitocondrial. Studii anterioare au arătat că doza de siguranță pentru telbivudină este de 600 mg/zi. Totuși, creșterile RA au fost observate mai frecvent decât în grupul tratat cu lamivudină, de asemenea, neurotoxicitatea poate fi o problemă când telbivudina este administrată în combinație cu PEG-IFN.

Telbivudina administrată într-o doză de 600 mg/zi are o activitate antivirală mai mare decât lamivudina la 100 mg/zi sau adefovirul la 10 mg/zi și mai mulți pacienți ajung la pierderea AgHBe cu telbivudina, în comparație cu lamivudina (123). Totuși, rezistența la telbivudină s-a instalat de la un procent până la 21% din pacienți, după 2 ani de tratament (123). Rezistența a fost observată în mod predominant la pacienții care nu au obținut niveluri nedetectabile de ADN VHB după 24 de săptămâni de tratament (123).

Telbivudina ar trebui utilizată cu prudență la pacienții AgHBe pozitivi cu niveluri înalte ale ADN VHB ( $>10^9$  copii/mL), deoarece riscul de răspuns virologic incomplet în săptămâna 24 este mai mare la acești pacienți. Mai mult, la toți pacienții tratamentul cu telbivudină ar trebui modificat atunci când nivelurile ADN VHB nu devin nedetectabile după 24 săptămâni de tratament (de aceea, se recomandă schimbarea cu un antiviral mai puternic sau adăugarea celui de-al doilea antiviral fără rezistență încrucișată). Telbivudina prezintă rezistență încrucișată la lamivudină și entecavir; în consecință, nu ar trebui utilizată la pacienții rezistenți la aceste antivirale.

**Entecavir**, analog nucleozidic de ciclopentil guanozină, este un inhibitor selectiv al replicării VHB aprobat în 2006. Entecavirul blochează toți cei trei pași ai replicării virusului hepatitic B, în care este implicată polimeraza: în primul rând, base priming; în al doilea rând, reverstranscrierea ARN mesager pregenomic; în al treilea rând, sinteza catenei pozitive a ADN VHB. În comparație cu toți ceilalți analogi nucleoz(t)idici, entecavirul este mai eficient fosforilat de chinazele celulare la forma sa activa de trifosfat. Este un inhibitor puternic al tulpinilor VHB sălbatice, dar este mai puțin eficient împotriva mutantilor VHB rezistenți la lamivudină. De aceea, entecavirul se administrează într-o doză de 0,5 mg/zi pentru tratamentul pacienților naivi AgHBe pozitivi și AgHBe negativi și într-o doză de 1 mg/zi pentru pacienții care au fost tratați anterior cu lamivudină (52, 155).

67 % din pacienții naivi AgHBe pozitivi aflați sub tratament cu entecavir au obținut niveluri nedetectabile ale ADN VHB după un an și 74% după doi ani (252, 253). Studiile pe termen lung asupra răspunsului pacienților la entecavir au demonstrat că la aproape toți pacienții acest răspuns poate fi menținut până la cinci ani. Deocamdată, rata rezistenței pe termen lung se estimează a fi de aproximativ 1% în primul an pentru pacienții fără tratamente anterioare (252, 253). Entecavirul este mai puțin eficient la pacienții rezistenți la lamivudină. Numai 19 % din acești pacienți obțin niveluri nedetectabile ale ADN VHB după un an și 40 % după doi ani, chiar în condițiile creșterii dozei de entecavir până la 1 mg/zi (52, 155). Pana la 45 % din pacienții cu rezistență la lamivudină au dezvoltat rezistență la entecavir după 5 ani de tratament (252, 253), fiind necesare doar una sau două mutații adiționale pentru apariția rezistenței încrucișate.

**Tenofovir**, prodrug al tenofovirului, tenofovir disoproxil fumarat (PMPA; (R)-9-(2-fosfonilmetoxipropil)) aparține grupului de compuși fosfonați aciclici (sau analogi nucleotidici). Tenofovirul (TDF) are activitate selectivă asupra retrovirusurilor și hepadnavirusurilor și este aprobat în prezent pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și al hepatitei cronice B. În cazul tratamentului pacienților naivi, tenofovirul are o activitate puternică împotriva infecțiilor cu VHB, atât AgHBe pozitive cât și AgHBe negative (92, 141). Studii *in vitro* au demonstrat clar că tulpinile VHB rezistente la

lamivudină (mutațiile rtM204I/V, rtL180M și rtL173M) rămân susceptibile la TDF (155). Aceste observații sunt în concordanță cu studiile clinice care arată o eficiență înaltă a tenofovirului pentru infecțiile cu VHB rezistente la lamivudină, indiferent de felul mutațiilor ce mediază această rezistență (17, 155, 267). Datorită posibilei rezistențe încrucișate la adefovir, eficiența tenofovirului poate fi afectată; totuși, nu s-a observat o creștere a ADN VHB în timpul tratamentului cu tenofovir la pacienții cu esec anterior la adefovir (17). Doza de administrare este de 300mg/zi.

TDF este în general bine tolerat și, până în prezent, pare a fi asociat cu efecte secundare severe. În cadrul unui trial clinic randomizat, la pacienții infectați VHB/HIV, utilizarea tenofovirului a fost asociată cu un excelent profil de siguranță la nivel renal. Totuși, o ușoară deteriorare a funcției renale și cazuri de insuficiență renală acută și sindrom Fanconi au fost raportate la unii pacienți coinfectați VHB/HIV tratați cu TDF (52, 152, 155, 267). La acești pacienți clearance-ul creatininei a fost semnificativ mai mare față de cei expuși la alți agenți antivirali. De aceea, în timpul terapiei cu TDF se recomandă monitorizarea permanentă a funcției renale.

În prezent, sunt disponibile informații despre o eficiență pe o perioadă de doi ani a TDF-ului în cazul tratamentului pacienților naivi AgHB pozitivi și AgHBe negativi. TDF a prezentat o eficiență antivirală marcată cu rate ale răspunsului virusologic complet (ADN VHB <400 copii/mL), ajungând aproape de 100 % și 90 % pentru pacienții AgHBe negativi, respectiv AgHBe pozitivi. Nu s-a observat până acum apariția rezistenței. Dispariția AgHBs s-a înregistrat la 5 % din pacienții AgHBe pozitivi după 15 luni de terapie cu TDF (152). O eficiență similară, fără dezvoltarea rezistenței, s-a observat și în cazul în care TDF se administrează la pacienții rezistenți la lamivudină sau la cei cu răspuns incomplet la adefovir (17, 152, 155, 267).

**Tratamentul cu IFN $\alpha$  standard în hepatita cronică virală B** a fost aprobat în 1992, fiind indicat în doze variind între 5 mln Un (MIU) și 10 MIU de 3 ori/săptămână. Utilizând o metaanaliză pentru determinarea eficacității terapiei asupra evoluției hepatitei cronice virale B s-a observat îmbunătățirea semnificativă a leziunilor hepatice, remisiune completă a fibrozei, tendința de reducere a ratei de decompensare hepatică, de apariție a carcinomului hepatocelular și a decesului atât la pacienți cu hepatită cronică virală B AgHBe pozitiv, cât și la cei cu AgHBe negativ. Rata de recăderi după întreruperea tratamentului, evidențiată prin creșterea ALAT și a nivelului ADN-plasmatic, este mai mare, îndeosebi la pacienții cu hepatită cronică virală AgHBe, negativi (25-89 %). În majoritatea țărilor interferonul standard a fost înlocuit pe scară largă cu PEG-IFN $\alpha$ . La moment există 2 tipuri de PEG-IFN (PEG-IFN $\alpha$ -2a și PEG-IFN $\alpha$ -2b), primul se administrează s/c în doză de 180  $\mu$ g/săptămână, al doilea 1,5  $\mu$ g/kg/săptămână (15,16,23,24,28,52,78,96,126,177,222).

**Strategii de tratament la moment.** În prezent există două strategii diferite pentru pacienții cu ambele forme de hepatită virală cronică B AgHBe pozitiv și AgHBe negativ:

- ✓ tratamentul de durată finită cu PEG-IFN sau cu AN
- ✓ tratamentul pe termen lung cu un AN

#### **Tratamentul de durată finită cu PEG-IFN**

*Avantaje:*

- ✓ durată finită de tratament
- ✓ absența rezistenței antivirale
- ✓ răspuns durabil posttratament
- ✓ rate de seroconversie AgHBs crescute vs analogi nucleoz(t)idici

*Dezavantaje:*

- ✓ efecte adverse frecvente
- ✓ administrarea s/c o dată/săptămână
- ✓ mai puțin efektiv – supresia ADN
- ✓ costuri

Durata tratamentului cu PEG-IFN este, de regulă, 48 săptămâni și este recomandat atât pentru pacienții cu HCVB AgHBe pozitiv, cât și la cei cu HCVB AgHBe negativ. În hepatita virală cronică B AgHBe pozitiv sunt cele mai bune șanse pentru a obține seroconversie AGHBe→anti-HBe, iar în hepatita virală cronică B AgHBe negativ, practic este unica șansă de răspuns susținut după 48 săptămâni de tratament.

#### **Durata finită a tratamentul cu un AN**

*Avantaje:*

- administrarea *per os* zilnic
- supresie ADN potentă pe parcursul tratamentului
- efecte adverse minime pe termen lung
- la pacienții cu boala hepatică avansată și decompensată – tolerabilitate și eficacitate bună,
- costuri mai mici pe parcursul primului an, terapie de lungă durată – costuri mai mari vs PEG-IFN (52,126,222)

*Dezavantaje:*

- riscul de rezistență
- rate scăzute a seroconversiei AgHBs
- răspunsul posttratament nu este, de obicei, durabil
- terapii pe termen lung cu durată indefinită (52,126,222)

Din analogii nucleoz(t)idici **entecavirul** și **tenofovirul** sunt inhibitori puternici ai VHB cu un nivel ridicat în calea rezistenței. Astfel, ei pot fi utilizați cu încredere ca prima linie de terapie. Ceilalți trei AN-uri pot fi utilizați în tratamentul HCVB numai în cazul în care medicamentele puternice nu sunt disponibile sau potrivite.

**Lamivudina** este un agent ieftin, dar generează rate foarte ridicate de rezistență pe termen lung de monoterapie (70%). (34, 42, 46, 52, 64, 77, 123, 191, 201, 222, 258, 262, 288). **Adefovirul** este mai puțin eficient și mult mai scump decât Tenofovir, generând rate de rezistență mai rare. (17, 80, 140, 152, 177, 212, 288). **Telbivudina** este un inhibitor puternic al replicării virale, dar, din cauza barierei nal mici de rezistență, a fost observată o incidență de rezistență la pacienții cu valoare inițială mare a nivelului plasmatic a ADN VHB și la cei cu ADN VHB detectabil după 6 luni de la inițierea tratamentului. Ratele de rezistență la telbivudină sunt relativ scăzute la pacienții cu viremie inițială mică (ADN VHB <  $2 \times 10^8$  UI/ml) pentru HCVB AgHBe pozitivă și ADN-VHB <  $2 \times 10^6$  UI/ml pentru pacienții cu HCVB AgHBe negativă). (79, 121, 123, 150, 152, 177, 212, 262, 288).

**Tratamentul combinat peginterferoni și analogi nucleoz(t)idici. Actualmente, combinații peginterferoni cu lamivudină sau cu telbivudină nu sunt recomandate.** Există studii limitate cu privire la eficacitatea și siguranța combinației de peginterferoni cu alte AN-uri, dar în prezent acest tip de asociere nu este recomandat. (52, 152, 171, 177, 212, 262, 288).

**Tratamentul pe termen lung cu AN.** Este indicat pacienților la care nu este de așteptat răspuns virologic susținut posttratament și necesită tratament prelungit și sever în HCVB la pacienții cu AgHBe pozitiv, care nu dezvoltă seroconversia în anticorpi anti-HBe, pentru pacienții cu HCVB cu AgHBe -negativ și la cei cu ciroză indiferent de statutul AgHBe în timpul tratamentului. Ca prima linie de monoterapie ar trebui să fie indicat entecavirul sau tenofovirul. Tratamentul în monoterapie cu aceste două preparate pentru  $\geq 3$  ani atinge răspunsul virologic menținut la marea majoritate a pacienților (18, 80, 125, 141, 143, 148, 186, 240, 290, 298, 308).

**Terapia combinată cu analogi nucleoz(t)idici.** Există puține studii care compară terapia combinată cu analogi nucleoz(t)idici, de exemplu este prezentată combinația tratamentului lamivudinei cu adefovirul comparativ cu monoterapia cu lamivudină la pacienții naivi. Nu a existat nici o diferență între acele două grupe în ceea ce privește răspunsul biochimic și virologic. Rata rezistenței la lamivudină a fost mult mai mică la cei care au primit terapie combinată. Totuși, dezvoltarea rezistenței nu a putut fi complet evitată prin adăugarea adefovirului. Un alt studiu asupra combinației lamivudină+telbivudină nu a arătat nici un beneficiu după o perioadă de observație de 2 ani (121). Prin folosirea combinației telbivudină și lamivudină nu s-a îmbunătățit nici eficiența antivirală și nici protecția împotriva rezistenței (123, 152, 212, 262).

**Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică determinată de virusul B** nu ar trebui să se bazeze pe valorile ALAT, deoarece acestea pot fi normale în boala avansată. Alfa interferon crește riscul de sepsis și decompensare la pacienții cu ciroză avansată (52, 222). Utilizarea AN puternice

cu risc de rezistență foarte scăzut, și anume de tenofovir sau entecavir, este deosebit de relevantă în acest grup de pacienți (17, 41). Foarte importantă este monitorizarea atentă a nivelului ADN VHB, în cazul în care ADN VHB nu este nedetectabil în săptămâna 48 de tratament, rezistența trebuie să fie prevenită prin adăugarea celui de-al doilea medicament fără rezistența încrucișată. În cazul în care lamivudina trebuie să fie prescrisă (din cauza politicii locale), aceasta ar trebui să fie utilizată în asociere cu adefovir sau, de preferință, cu tenofovir (34, 42, 80, 52).

Decompensarea hepatică poate fi precedată de exacerbări de boală, care trebuie distinse de neconformitate și rezistență (52). Astfel, pacienții cu ciroză necesită tratament pe termen lung, cu monitorizarea atentă a rezistenței și acutizărilor. Studiile clinice indică faptul că suprimarea prelungită și adecvată a ADN VHB poate să stabilizeze pacienții, amânând sau chiar evitând transplantul de ficat (52, 125, 186). A fost raportată regresia parțială de fibroză.

**Tratamentul pacienților cu ciroză decompensată.** Pacienții cu ciroză decompensată pot fi candidați pentru transplant de ficat. În stadiul terminal, boala de ficat ar trebui să fie tratată ca o problemă de urgență. Tratamentul este indicat chiar dacă nivelul ADN VHB este scăzut, în scopul de a preveni reactivările recurente. Ar trebui să fie utilizate AN potenți cu profiluri de bună rezistență (etecavir sau tenofovir). Cu toate acestea, există puține date pentru siguranța acestor agenți în ciroză decompensată (52, 222). Pacienții pot arăta îmbunătățiri lente clinice, pe o perioadă de 3-6 luni. Cu toate acestea, unii pacienți cu boală hepatică avansată cu Child-Pugh sau scor MELD mare posibil că au progresat dincolo de punctul fără întoarcere, și, prin urmare, necesită transplant, dacă este posibil (52). În această situație, tratamentul cu AN va reduce riscul de reapariție VHB în grefă.

**Eficiența terapeutică în hepatita cronică virală B AgHBe pozitivă.** Rata de răspuns susținut este apreciată la 30-40 % printre pacienții AgHBe pozitivi și cu ALAT crescut. La pacienții cu nivelul inițial ALAT normal sau crescut ne semnificativ, clearance-ul AgHBe se produce în mai puțin de 10 % din cazuri. Conform mai multor studii (15, 41, 52, 64, 77, 124, 140, 177, 222), rata răspunsului după un an de tratament (valori nedetectabile ADN VHB) a fost de 25 %, 36-40 %, 21 %, 67 %, 74 % în cazul tratamentului cu alfa-2a-peginterferoni, lamivudină, adefovir, entecavir, telbivudină și tenofovir, respectiv. Rata seroconversiei HBe a fost de 30 % în tratament cu alfa IFN condițional sau pegelat, și de aproximativ 20 % în tratamentul cu AN. Rata seroconversiei crește în cazul tratamentului continuu cu AN, dar se afectează atunci când survine rezistența. Ratele dispariției AgHBs în curs de un an a fost de 3-7 % în tratamentul cu alfa-2a IFN pegelat, 1 % în tratament cu lamivudină, 0 % în cazul adefovirului, 2 % - entecavirului,

0,5 % - telbivudinei și 3 % - tenefovirului (52, 222). În privința durabilității răspunsului, urmărirea pe durata a 4-8 ani a evidențiat faptul că clearance-ul AgHBe este durabil în 80-90% din cazuri (290, 298, 308). Clearance-ul AgHBs este numai de 5-10 % la un an de la inițierea tratamentului, rata cumulativă la 5 ani este de 11-20 %, iar la 11 ani de 71 %. Analiza concomitentă a datelor statistice și modelarea matematică au demonstrat că clearance-ul AgHBs în caz de tratament îndelungat cu AN va fi observat peste 19,5 ani la pacienții cu ALAT mărit și peste 44,8 ani la pacienții cu ALAT normal. (14).

**Eficacitatea terapeutică în hepatita cronică virală B AgHBe negativă.** În hepatita cronică AgHBe negativă, răspunsul la sfârșit de tratament este cuprins între 38 și 90 %, față de 0-37 % în lotul de control, dar rata de răspuns susținut nu depășește 15-18 %. Rata răspunsului virusologic după un an de tratament (valori nedetectabile ale ADB VHB care diferă de la un studiu la altul) a fost de 63 % în tratamentul cu alfa IFN pegelat, 72 % - cu lamivudină, 51 % - cu adefovir, 90 % - cu entecavir, 88 % - cu telbivudină și 91% - cu tenefovir. (17, 23, 46, 52, 64, 77, 90).

Clearance-ul AgHBs este obținut la 15-30 % din pacienți. După 48 săptămâni de tratament cu lamivudină-RVS a fost de 18 %, peste 5 ani de tratament - 69 %. Tratamentul cu adefovir după 48 săptămâni RVS a fost de 18 %, după 4 ani de tratament - 78 %. Peste 1 an de tratament ALAT s-a normalizat în 78 % din cazuri. Tratamentul cu pegIntron în hepatita cronică virală B AgHBe negativă a dus la negativarea ADN-VHB în 59 % din cazuri; pegIntron+lamivudină - 60 % și numai cu lamivudină în 44% din cazuri. Tratamentul antiviral cu pegIntron în hepatita virală B cronică AgHBe negativă s-a soldat cu negativarea ADN-VHB în 19 % din cazuri, pegIntron+lamivudină - 20 % și numai cu lamivudină - în 17% din cazuri. (52,152,157,222) .

S.J. Hadziyannis cu autorii (90) în tratamentul a 185 bolnavi cu diagnosticul de HVBC AgHBe negativă au obținut: ameliorare histologică în 64 % din cazuri, ADN-VHB-nedetectabil în 51 %, normalizarea ALAT în 72 %, mutații nu au fost depistați. Studiul 026 (177) este unul randomizat, dublu orb, multicentric internațional care compară 10 mg baracludă administrat o dată pe zi cu 100 mg lamivudină (LVD), administrată o dată pe zi la pacienții cu HVBC rezistenți la LVD. După 48 de săptămâni, 19 % din pacienții rezistenți la LVD și tratați cu baracludă (n=141) au prezentat încărcătura virală nedetectabilă (fașă de 1% din pacienții tratați cu LVD, n=145). Până la 96 de săptămâni rata cumulativă de încărcătură virală nedetectabilă a fost de 30 % la pacienții rezistenți la LVD tratați cu baracludă (comparativ cu 1% la pacienții tratați cu LVD). Normalizarea la pacienții rezistenți la LVD tratați până la 96 săptămâni a fost constantă în 85 % din cazuri (față de 29 % la pacienții tratați cu lamivudină). Studiul 027 (2006

– 2007) este un studiu randomizat, dublu orb, multicentric internațional, care compară 0,5 mg baraclude administrat odată pe zi cu 100 mg LVD administrată odată pe zi în caz de hepatită virală B cronică AgHBe negativă, netratată anterior cu nucleozide. Încărcătura virală nedetectabilă la 48 de săptămâni (n.p.-325) a fost decelată în 90 % din cazuri, la cei tratați cu LVD în 72 % din cazuri. Rate de răspuns cumulativ până la 96 de săptămâni au fost constatate la 94 % din cei tratați cu entecavir și la 77 % din cei tratați cu lamivudină. Baraclude va fi administrat 0,5 mg/zi *per os* pentru pacienții naivi la nucleozide și 1 mg/zi pentru pacienții rezistenți la LVD. Reacțiile adverse depistate în tratamentul cu baraclude au fost: cefalee (9 %), fatigabilitate (6 %), amețeli (4%), greață (3 %).

La Catedra boli infecțioase a USMF „Nicolae Testemițanu” (177) s-a efectuat un studiu în care au fost incluși 30 de bolnavi cu HVBC, repartizați în 2 loturi: în lotul I au fost incluși 15 bolnavi, cărora li s-a administrat lamivudină și pharmacin (vaccin anti-VHB), în lotul II – 15 bolnavi cărora li s-a administrat numai lamivudină. Pe baza rezultatelor obținute s-au tras următoarele concluzii:

- tratamentul cu lamivudină în HVBC, doza de 100 mg/zi, timp de un an, are o acțiune benefică asupra maladiei, asigurând ameliorarea tabloului clinic, dispariția sau diminuarea încărcăturii virale la 70 % din bolnavi. Acest tratament contribuie la îmbunătățirea modificărilor morfologice hepatice în 71,4 % din cazuri, la normalizarea indicilor biochimici în 100 % din cazuri, răspunsul complet fiind înregistrat la 42,8% din bolnavii investigați
- biterapia cu lamivudină și pharmacin a dus la o ameliorare mai vădită a simptomatologiei clinice, indicilor biochimici și virusologici în raport cu monoterapia cu lamivudină

**Tratamentul eșecului.** Este important să se facă distincția între non-responderii primari, răspunsul virusologic parțial și “spargerea” (breakthrough) virusologică (52, 262, 288, 302, 306).

**Non-responderii primari** sunt rareori observați la tratamentul cu entecavir sau tenofovir, telbivudină sau lamivudină. La pacienții cu lipsa de răspuns primar la orice AN este important de a verifica complianța. La un pacient compliant, cu lipsa unui răspuns primar, tratamentul trebuie să se bazeze în mod rezonabil pe trecerea cât mai devreme la un medicament mai puternic, activ împotriva variantei rezistente a VHB (52, 222). Non-responderii primari pare să fie mult mai frecvenți în tratamentul cu adefovir (aproximativ 10-20%), decât cu alți AN, din cauza eficacității suboptimale antivirale. La pacienții netratați anterior cu AN, în lipsa răspunsului primar la adefovir, este recomandată o trecere rapidă la tenofovir sau entecavir (52, 222).

**Răspuns virusologic parțial** poate fi întâlnit la toți AN disponibili. Este întotdeauna important de verificat complianța. La pacienții tratați



cu lamivudină sau telbivudină (medicamente cu o barieră genetică scăzută pentru rezistență), în caz de răspuns virusologic parțial după 24 de săptămâni de tratament sau la pacienții tratați cu adefovir (medicament moderat puternic, care generează apariția rezistenței relativ târziu), cu un răspuns parțial la săptămâna a 48-a, este recomandat de a schimba medicamentul cu altul mai puternic (entecavir sau tenofovir), de preferință fără rezistență încrucișată (17, 80, 140, 152).

Managementul optim al pacienților cu răspuns virusologic parțial, căror li se administrează entecavir sau tenofovir (medicamente foarte puternice, cu o barieră genetică înaltă pentru rezistență) este în prezent discutabil. La pacienții cu un răspuns virusologic parțial la săptămâna a 48-a, trebuie să fie luate în considerare nivelurile de ADN VHB în săptămâna a 48-a și cinetica ADN HBV. Pacienții cu niveluri ADN VHB în scădere pot continua tratamentul cu același agent (entecavir sau tenofovir), având în vedere creșterea ratei de răspuns virusologic în timp și risc foarte scăzut de rezistență pe termen lung în monoterapie, la ambele medicamente (17, 52, 222). Unii experți sugerează adăugarea altor medicamente pentru a preveni rezistența pe termen lung, în special la unii pacienți, fără continuarea declinului ADN VHB în pofida respectării posologiei (80, 125, 141, 180, 240).

#### **“Spargerea” (breakthrough) virusologică:**

- “spargerea” (breakthrough) virusologică la pacienții complianți este legată de dezvoltarea rezistenței VHB la medicamente
- testarea rezistenței genotipice poate fi efectuată la pacienții complianți cu breakthrough (“spargerea”) virusologic confirmat, deși nu este absolut necesară pentru pacienții netratați anterior cu AN, cu breakthrough (“spargerea”) virusologic confirmat în monoterapie cu lamivudină sau telbivudina (52, 222)
- rata de rezistență după 5 ani de la administrarea AN este diferită. Ratele de rezistență la 5 ani, la pacienții netratați anterior cu AN, sunt <1,5% și 0% pentru entecavir și tenofovir, respectiv (288, 302, 306), astfel, breakthrough (“spargerea”) virusologic la pacienții naivi, tratați cu entecavir sau tenofovir apare, de obicei, ca urmare a complianței reduse
- riscul de rezistență este asociat cu nivelurile inițiale mari ale ADN VHB, cu un declin lent și suboptimal în valoarea ADN HBV la tratamentul anterior cu AN. Rezistența trebuie să fie identificată prin monitorizarea ADN VHB cât mai curând posibil, înainte de creșterea ALT, și în mod ideal ar trebui să fie utilizată identificarea modelului mutațiilor de rezistență pentru a adapta strategiile terapeutice. Într-adevăr, studiile clinice și virusologice au demonstrat beneficiile unui tratament precoce de adaptare, de îndată ce crește încărcătura virală (52, 222, 262)

- în caz de rezistență, trebuie să fie inițiată o terapie de salvare adecvată cu un agent antiviral, cel mai eficient, care nu are acțiuni de rezistență încrucișată pentru a minimiza riscul de inducere a multiplelor tulpini rezistente la consumul de medicamente (52, 222)
- monoterapia secvențială cu agenți cu bariere mici și, prin urmare, de risc mare sau intermediar de rezistență (lamivudină, adefovir, telbivudina) ar trebui să fie **strict evitată**, din cauza riscului ridicat de apariție a mai multor tulpini rezistente la medicament (34, 42, 80, 121, 123, 152, 288)
- în caz de rezistență la lamivudină, cei mai mulți experți sugerează pe baza dovezilor actuale că trecerea la tenofovir este la fel de eficace ca adăugarea de tenofovir la lamivudină (52, 222)
- în caz de rezistență la adefovir, comutarea la entecavir sau la tenofovir sau la tenofovir + emtricitabină (într-un singur comprimat) este o opțiune (52, 222)
- eficacitatea monoterapiei cu tenofovir a fost raportată sub nivelul optim la pacienții cu nivele ridicate de ADN VHB ca urmare a breakthrough-ului ("spargerea") virusologic asociat cu rezistență la adefovir (80, 141, 143, 148)
- în caz de rezistență la telbivudină, opțiunile preferate sunt comutarea sau adăugarea de tenofovir. Există puține date pentru tratamentul pacienților cu rezistență (rară) la entecavir, și, prin urmare, o comutare la tenofovir sau adăugarea de tenofovir poate fi preferabilă în astfel de cazuri (82, 222)
- date de rezistență la tenofovir nu au fost descrise. Se recomandă ca în astfel de cazuri să se facă genotipul și fenotipurile pentru a determina profilul de rezistență încrucișată. În caz confirmat de rezistență la tenofovir, o combinație suplimentară cu un analog nucleozidic ar fi de preferat, în timp ce trecerea la entecavir poate fi suficientă în cazul în care pacientul nu a avut nici rezistență la lamivudină anterior
- la pacienții cu rezistență la mai multe medicamente, testarea rezistenței genotipice este foarte utilă și ar trebui să fie utilizată o combinație dintre un analog nucleozidic și unul nucleotidic (de preferință tenofovir) (52, 222, 262, 288, 302, 306)

#### Recomandări:

- rezistență la lamivudină: trecerea la tenofovir (a se adăuga adefovir în cazul în care tenofovir nu este disponibil) (52, 152, 222)
- rezistență la adefovir: dacă pacientul a fost naiv pentru AN înainte de adefovir, a comuta la entecavir sau la tenofovir (52); entecavir poate fi de preferat la pacienții cu viremie mare (52, 222). Dacă

pacientul a avut înainte rezistență la lamivudină, a comuta la tenofovir și a adăuga un analog nucleozidic (52,152, 222)

- rezistență la telbivudină: comutare la tenofovir sau adăugare de tenofovir (se adaugă adefovir dacă tenofovirul nu este disponibil) (52,152, 222)
- rezistență la entecavir: comutare la tenofovir sau adăugare de tenofovir (se adaugă adefovir dacă tenofovir nu este disponibil) (52)
- rezistență la tenofovir: rezistența la tenofovir nu a fost detectată până în prezent și, prin urmare, nu există experiență, dar se pare rezonabil de a adăuga entecavir, telbivudină, lamivudină sau emtricitabină, dacă rezistența la tenofovir este confirmată (52). O comutare la entecavir poate fi suficientă în cazul în care pacientul nu a fost tratat cu lamivudină în trecut, adăugarea de entecavir poate fi opțiunea preferată pentru pacienții cu rezistență anterioară la lamivudină (52).

**Tratamentul gravidelor.** În cazul pacientelor de vârstă fertilă, înainte de inițierea terapiei HCVB, trebuie discutată planificarea familiei. Pacienta trebuie informată despre siguranța tratamentului într-o posibilă sarcină (52):

- (PEG-)INF este contraindicat în sarcină (52)
- lamivudina, adefovir și entecavir sunt clasificate în timpul sarcinii de FDA ca medicamente de categoria C, iar telbivudina și tenofovirul în categoria B (27, 52, 222, 258, 259)
- siguranța entecavirului în sarcină nu este cunoscută (52, 222)
- tenofovirul trebuie considerat de primă intenție pentru că are un profil mai bun de rezistență și mai multe date de siguranță la paciente însărcinate HBV pozitive (52, 222)
- la o pacientă de vârstă fertilă, fără fibroză avansată, care planifică o sarcină în viitorul apropiat, ar trebui amânată terapia până când copilul se naște (52, 222)
- la o pacientă de vârstă fertilă, cu fibroză avansată sau ciroză, care acceptă o „sarcină planificată” în
- viitor, (PEG-)INF poate fi încercat dat fiind că tratamentul are o durată finită (52, 222)
- pe parcursul terapiei cu (PEG-)INF este necesară o contracepție eficientă. Dacă tratamentul cu (PEG-)INF nu este posibil sau a eșuat, tratamentul cu AN trebuie inițiat și menținut chiar și în timpul unei sarcini viitoare (52, 222). Tenofovirul este cea mai rezonabilă alegere pentru aceste paciente (52, 222)
- dacă o pacientă devine însărcinată neașteptat în timpul terapiei anti-HBV, indicațiile de tratament trebuie reevaluate (52, 222). Aceleași indicații de tratament se aplică pacientelor care sunt diagnosticate cu HCVB în timpul sarcinii (52, 222)

- pacientele cu fibroză avansată sau ciroză au indicație absolută de continuare a tratamentului, dar medicamentul trebuie reconsiderat (52). (PEG)-INF trebuie oprit și pacientele trebuie să continue un AN, iar AN de categoria C a FDA, mai ales, adefovir și entecavir, trebuie schimbate cu un AN
- de categoria B (27, 52, 222, 258)
- dintre AN de categorie B a FDA tenofovir este preferat datorită potenței înalte, barierei genetice înalte și prezenței datelor de siguranță în sarcină (52, 222)
- prevenirea transmisiei perinatale a HBV, care se consideră că are loc, mai ales, la naștere, este bazată, de obicei, pe o combinație de imunizare activă și pasivă cu imunoglobulina anti-hepatita B (IgHB) și vaccinarea VHB. Totuși, această strategie poate fi ineficientă la o parte de nou-născuți din mame cu viremie înaltă (ADN HBV seric  $> 10^{6-7}$  IU/ml) și frecvent AgHBe pozitive, care prezintă un risc  $> 10\%$  de transmitere verticală, în pofida profilaxiei cu IgHB și a vaccinării. Mamele cu aceste concentrații de ADN VHB trebuie informate că utilizarea unui AN pentru a reduce viremia poate crește eficacitatea IgHB și a vaccinării (52, 222)
- terapia cu lamivudină și, mai recent, cu telbivudină în timpul ultimului trimestru de sarcină la paciente AgHBs pozitive, cu nivel crescut al viremiei, s-a demonstrat a fi sigură și reduce riscul de transmisie intrauterină și perinatală a HBV, dacă este administrată în adîție la vaccinarea pasivă și activă cu IgHB și vaccinarea HBV (52)
- deci, telbivudina (FDA: B), lamivudina (FDA: C) și tenofovirul (ca agent potent din categoria B a FDA) pot fi folosite pentru prevenirea transmisiei perinatale și intrauterine a HBV, în ultimul trimestru de sarcină la paciente AgHBs- pozitive cu nivel înalt de viremie (ADN VHB seric  $> 10^{6-7}$  IU/ml) (B1). Nu s-a efectuat nici un trial clinic controlat al prevenirii transmisiei perinatale cu tenofovir. Dacă AN este administrat numai pentru prevenirea transmisiei perinatale, tratamentul poate fi întrerupt în primele 3 luni după naștere (52, 222)
- dacă o pacientă însărcinată rămâne netratată sau terapia anti-HBV este oprită în timpul sarcinii sau mai devreme după naștere din oricare motiv, este necesară monitorizarea atentă a pacientei, din cauza riscului de acutizare, mai ales, după naștere (52, 222)
- siguranța terapiei cu AN în perioada lactației este nesigură. AgHBs poate fi detectat în laptele matern, dar alaptarea nu poate fi contraindicată pentru mamele AgHBs pozitive. Tenofovir este detectabil în lapte, dar biodisponibilitatea orală este redusă, deci sugarii sunt expuși la concentrații mici (52, 222, 258, 259)

## Tratamentul pacienților din grupe speciale

- Pacienții HIV-pozitivi cu HCVB:
  - Pacienții HIV-pozitivi cu HCVB sunt supuși unui risc crescut de ciroză înainte de a iniția HAART și unui risc mai mare de CH
  - Tratamentul infecției cu HIV poate duce la episoade de acutizare a hepatitei B din cauza reconstituirii sistemului imunitar, dar riscul de a dezvolta ciroză este neglijabil la pacienții VHB / HIV coinfectați și tratați pe termen lung cu tenofovir + emtricitabină sau + lamivudină (52, 93, 94)
  - Indicațiile pentru tratament sunt aceleași ca și la pacienții HIV-negativi, bazate pe nivelurile de ADN VHB, nivelurile serice de ALAT și leziunile histologice. În acord cu ghidurile recente, se recomandă ca pacienții coinfectați să fie tratați simultan atât pentru HIV, cât și pentru VHB *de novo*. Sunt indicate tenofovir + emtricitabină sau + lamivudină + al treilea agent activ împotriva HIV (52). Începutul precoce al tratamentului dublu anti-HIV și anti-VHB au simplificat recomandările pentru lărgirea utilizării de tenofovir și lamivudină sau emtricitabină la pacienții infectați concomitent cu VHB-HIV, indiferent de statutul imunologic, din considerente virologice sau histologice (52)
  - La un număr mic de pacienți cu CD4 > 500/ml, HCVB poate fi tratat înainte de instituirea terapiei anti-HIV; este recomandabilă terapia cu peg-IFN, adefovir și telbivudină, care nu s-au dovedit a fi active împotriva virusului HIV. Cu toate acestea, în cazul în care oricare dintre acești doi AN cu o barieră de rezistență redusă nu atinge obiectivul de ADN VHB nedetectabil după 12 luni de terapie, ar trebui să fie prevăzut tratamentul infecției cu HIV
  - Lamivudina, entecavirul și tenofovirul sunt activi atât împotriva HIV, cât și a VHB, și sunt contraindicate ca agenți unici pentru hepatita B la pacienții infectați cu HIV din cauza riscului de rezistență a HIV (222, 241, 256, 262)

Astfel, toți pacienții AgHBs pozitivă ar trebui să fie testați pentru HIV înainte de utilizarea acestor medicamente în tratamentul infecției cu VHB (52, 222, 256)

- **Pacienții coinfectați cu VHC.** La pacienții infectați cu VHB, co-infecția cu VHC accelerează progresul bolii de ficat și crește riscul de CH. VHB și VHC se reproduc (replică) în același hepatocite, fără interferențe. O parte dintre acești pacienți pot avea niveluri serice de ADN VHB fluctuante, indicând astfel necesitatea de evaluare longitudinală a încărcăturii virale înainte de a începe orice tratament cu antivirale, pentru a clarifica rolul patogenetic respectiv

al fiecărui virus. Cu toate acestea, nivelul ADN VHB este adesea scăzut sau nedetectabil și VHC este responsabil pentru activitatea hepatitei cronice la majoritatea pacienților, deși, aceasta este variabilă, probabil, din cauza unor mecanisme indirecte mediate de răspunsuri înăscute și / sau imunitar-adaptative ale gazdei. Astfel, pacienții trebuie să primească, de obicei, un tratament pentru VHC (18, 25, 52). Ratele de răspuns virologic susținut pentru VHC sunt, în general, comparabile cu cele de la pacienții cu monoinfecție cu VHC. Există un risc potențial de reactivare a VHB în timpul tratamentului sau după clearance-le VHC. Prin urmare, este necesar de a monitoriza ADN VHB. Orice reactivare a VHB trebuie apoi tratată cu AN (52, 169, 170, 241)

• **Lucrătorii din asistența medicală:**

- Lucrătorii din asistența medicală au nevoie de o atenție specială, astfel aceștea pot solicita terapii antivirale, chiar dacă acestea nu îndeplinesc indicațiile tipice de tratament, pentru a reduce transmiterea directă în timpul efectuării procedurilor acordate pacienților.
- Politicile pentru lucrătorii din asistența medicală AgHBs pozitivi variază de la țară la țară. În multe țări lucrătorii din asistența medicală, inclusive chirurghi, ginecologi și stomatologi, care sunt AgHBs pozitivi, cu ADN VHB  $\geq 2000$  UI / ml trebuie să fie tratați cu un agent antiviral puternic, cu o barieră înaltă de rezistență (de exemplu, entecavir sau tenofovir), pentru a reduce nivelurile de ADN VHB, ideal până la nedetectabil sau, cel puțin, până la  $< 2000$  UI/ml, înainte de reluarea procedurilor cu risc de expunere (169, 170, 177, 222, 241)

**Tabelul 21**

**Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală B**

Obiectiv	Săptămâna de tratament															Săptămâna post tratament		
	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	6	12	24
Analiza generală a sângelui	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ALAT, ASAT	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ADN VHB	+			+		+			+						+			+

Ag HBe și anti-HBe	+					+			+					+				
Anti-HBs									+						+	+	+	+
Glucoza	+				+	+	+		+	+	+	+	+	+	+			+
TSH	+					+			+					+				
Reacții adverse	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Biopsie hepatică ori FibroMax	După indicație	Nu se recomandă													Nu se recomandă			

### Cum să monitorizăm tratamentul și punctul de începere

- **Terapia finită cu PEG-IFN.** La pacienții tratați cu PEG-IFN, hemo-leucograma și nivelurile ALT din ser necesită a fi monitorizate în fiecare lună, hormonul tireostimulator (TSH) – la fiecare 12 săptămâni. Pentru siguranță, toți pacienții trebuie monitorizați pe parcursul celor 48 săptămâni de tratament.
- La pacienții cu AgHBe pozitiv, AgHBe și anticorpii anti-HBe, precum și nivelurile ADN VHB din ser trebuie să fie verificate la 24 și 48 săptămâni de tratament și la 24 și 48 săptămâni post-tratament. Rezultatul dorit este atins atunci când este realizată seroconversia în anti-HBe post-tratament împreună cu normalizarea valorilor ALAT și ADN VHB seric este < 2000 UI / ml (52, 222)
- ADN VHB nedetectabil din ser prin tehnica *real-time* PCR din perioada reexaminării reprezintă rezultatul optim, întrucât este asociat cu o șansă semnificativă de scădere a AgHBs (52, 222)
- Pacienții cu AgHBe pozitiv, care dezvoltă seroconversia în anti-HBe cu PEG-IFN, necesită o examinare pe termen lung din cauza posibilității de seroreversie a AgHBe sau progresia HCV B AgHBe negative (52, 222, 256, 262)
- AgHBs trebuie să fie verificat la intervale de 48 săptămâni după seroconversia în anti-HBe, dacă ADN VHB este nedetectabil, întrucât rata scăderii AgHBs crește în timp (14). Pacienții, care devin AgHBs negativi, trebuie să fie testați pentru anti-HBs
- La pacienții tratați cu PEG-IFN, care ating o scădere rapidă a ADN VHB și/sau a nivelurilor AgHBs în timpul terapiei de la 12 și 24 săptămâni, probabilitatea răspunsului este ridicată. În schimb, la pacienții cu AgHBe pozitiv tratați cu PEG-IFN, care nu reușesc să atingă nivelurile serice de AgHBs < 20 000 UI/

ml sau nu se atestă scăderea nivelurilor serice de AgHBs timp de 12 săptămâni, probabilitatea de a atinge seroconversia în anti-HBe este scăzută (52, 222, 262). Prin urmare, încetarea terapiei PEG-IFN poate fi luată în calcul (15, 52, 222)

- La pacienții cu AgHBe negativ, nivelurile ADN VHB trebuie măsurate la 24 și 48 săptămâni de tratament și la 24 și 48 săptămâni post-tratament. Răspunsul virologic post-tratament cu ADN VHB < 2000 UI/ml în general este asociat cu remisia bolii hepatice
- ADN VHB nedetectabil prin tehnica *real-time* PCR reprezintă idealul dorit al răspunsului virologic posttratament, cu o mare probabilitate a scăderii AgHBs pe termen lung. AgHBs trebuie să fie verificat la intervale de 12 luni, dacă ADN VHB rămâne nedetectabil (52, 22, 262)
- Pacienții care devin cu AgHBs negativ trebuie să fie testați pentru anti-HBs. Pacienții cu AgHBe negativă, care reușesc să atingă un răspuns posttratament la 48 săptămâni după cursul PEG-IFN, necesită o reexaminare pe termen lung întrucât persistă riscul unei viitoare reactivări a bolii care se poate diminua în timp (52, 222, 299, 302, 306)
- la pacienții cu AgHBe negativ, în special cei cu genotipul D, tratați cu PEG-IFN și care nu reușesc să atingă o scădere a nivelurilor serice AgHBs, precum și un declin de  $2 \log_{10}$  UI/ml în nivelurile serice ale ADN VHB în 12 săptămâni, probabilitatea răspunsului este scăzută. Prin urmare, încetarea terapiei cu PEG-IFN poate fi luată în considerare (52, 222, 302, 306)

#### **Tratamentul cu durată finită cu AN la pacienții cu HCVB AgHBe pozitivă:**

- Obiectivul tratamentului finit cu AN reprezintă menținerea seroconversiei în anti-HBe posttratament, cu ADN VHB < 2000 UI/ml și cu niveluri normale ale ALT sau chiar și clearance-ul AgHBs (15, 41, 52, 64, 77, 124, 140).
- AgHBe și anti-HBe necesită verificare la fiecare 24 săptămâni. ADN VHB trebuie să fie măsurat de către o tehnică sensibilă PCR la fiecare 12 și 24 săptămâni în perioada tratamentului. Suprimarea ADN VHB la niveluri nedetectabile prin PCR în regim *real-time*, iar ulterior și seroconversia anti-HBe este asociată cu răspunsuri biochimice și histologice. Studiile au sugerat că terapia cu AN să fie oprită la 48 săptămâni după seroconversia anti-HBe (15, 41, 52, 222)
- o parte din pacienții, care întrerup terapia cu AN după seroconversia anti-HBe, pot avea nevoie de tratament dacă nu reușesc să mențină răspunsul serologic și/sau virologic. Prin urmare, trata-



mentul cu AN poate fi continuat până se ajunge la clearance-ul AgHBs cu sau fără anticorpi la AgHBs, în special la pacienții cu fibroză severă sau ciroză (52, 222, 262, 302, 306)

- AgHBs trebuie să fie verificat la interval de 48 săptămâni după seroconversia anti-HBe. Reducerea AgHBs, cu toate acestea, nu se observă suficient de frecvent în timpul sau după terapia cu AN

#### **Terapia de lungă durată cu AN:**

- Reducerea ADN VHB la niveluri nedetectabile prin tehnica *real-time* PCR (< 10-15 UI/ml), ideal ar trebui să fie atinsă pentru a evita rezistența. Astfel, monitorizarea ADN VHB este esențială pentru a detecta ineficiența tratamentului (52, 222)
- Nivelurile ADN VHB trebuie monitorizate peste 12 săptămâni pentru a se asigura răspunsul virologic și mai apoi la 12 și 24 săptămâni. În perioada terapiei cu entecavir sau tenofovir, la agenții cu o barieră înaltă la rezistență, frecvența continuării măsurării ADN VHB poate fi redusă odată ce pacientul este compliant (se conformează) și eficacitatea tratamentului este confirmată (17, 80, 125, 141, 186).
- AN sunt eliminați prin rinichi, iar ajustări corespunzătoare de dozare sunt recomandate pentru pacienții cu clearance-ul creatininei <50 ml / min (52, 222)
- Prin urmare, toți pacienții care încep terapia cu AN trebuie să efectueze o testare a nivelurilor creatinei serice, precum și a clearance-ului creatinei estimate înainte de tratament. În plus, riscul renal de bază trebuie să fie evaluat la toți pacienții. Riscul înalt de insuficiență renală include unul sau mai mulți factori: ciroza decompensată, clearance-ul creatinei <60ml/min, hipertensiune slab monitorizată, proteinurie, diabet zaharat necontrolat, glomerulonefrita activă, medicamente nefrotoxice administrate concomitent, transplantul solid de organe. Ratele minime ale declinului funcției renale au fost întâlnite în toate cazurile de AN, cu excepția, probabil, a telbivudinei care pare să îmbunătățească clearance-ul creatininei (52, 152, 222)
- Potențialul nefrototoxic pare să fie mai mare pentru analogii nucleotidici, în special pentru adefovir (52, 152, 222)
- Prin urmare, la această etapă este potrivit de a monitoriza efectele adverse renale prin estimarea creatininei serice (clearance-ul creatininei) și a nivelurilor fosfatului seric în perioada terapiei cu adefovir sau tenofovir la toți pacienții cu HCVB, precum și estimarea nivelurilor creatininei serice (clearance-ul creatinei) în perioada terapiei cu analogi nucleozidici la pacienții cu HCVB care prezintă un risc înalt de insuficiență renală (52, 152, 222)

- Monitorizarea mai minuțioasă este obligatorie la pacienții care dezvoltă clearance-ul creatinei  $<60$  ml/min sau fosfatul seric  $<2$  mg/dl (52, 152, 222)
- Concentrațiile de medicamente sunt comparabile la pacienții cu diferite grade de insuficiență hepatică, dar acest lucru nu a fost studiat pe deplin. Reducerea densității minerale osoase a fost rareori întâlnită la pacienții HIV-pozitivi tratați cu tenofovir. Studii de evaluare a densitometriei osoase la pacienții cu HCVB cărora li se administrează tenofovir sunt în curs de desfășurare. Monitorizarea pe termen lung a carcinogenezei la pacienții cu HCVB cărora li se administrează entecavir este în curs de desfășurare. (125, 186, 240, 252). Miopatia a fost rar raportată la pacienții cu HCVB tratați cu telbivudină. Siguranța pe termen lung a mai multor combinații de AN, inclusiv, tenofovir și entecavir, este în prezent necunoscută.

### Factorii predictivi pentru răspunsul favorabil la terapia antivirală în HCVB

#### I. Predictorii de răspuns adecvat pentru interferonul pegilat-alfa:

Înainte de tratament

- Încărcătura virală mai joasă de  $10^7$  IU/ml
- ALAT  $>3$  x LSVN
- Activitatea necroinflamatorie scorul A2
- Genotipul A și B

În timpul tratamentului

- Diminuarea AgHBe la săptămâna 24 prezice seroconversia în anti-HBe

#### II. Predictorii de răspuns adecvat pentru AN

Înainte de tratament

- Încărcătura virală mai joasă de  $10^7$  IU/ml
- ALAT  $> 3$  x LSVN
- Activitatea necroinflamatorie scorul A2
- Genotipul A și B nu influențează

În timpul tratamentului răspunsul virusologic la săptămâna 24-48 (ADN VHB nedetectabil) este asociat cu incidența joasă a rezistenței cu șansa atingerii răspunsului virologic susținut, seroconversiei AgHBe

#### Contraindicațiile tratamentului cu IFN:

- *Hepatita autoimună sau alte boli autoimune*
- *Ciroză hepatică decompensată*
- *Afecțiuni asociate severe (cardiace, renale, psihice)*
- *Stări imunodeficitare*
- *Boli tiroidiene*
- *Recipienții de transplant renal, cardiac, pulmonar*
- *Diabet zaharat, necontrolat medicamentos*

- Sarcina
- Vîrsta <18 ani
- Consumatorii de droguri
- Hipersensibilitate la IFN

#### **Efecte adverse ale terapiei cu IFN:**

- După injectarea Peg- INF pot apărea simptome asemănătoare gripei, ușor de controlat cu paracetamol, cu tendință de a se atenua după 4 - 6 săptămâni de tratament.
- Efectele clinice posibile: oboseala severă, depresie, iritabilitate, tulburări de somn, reacții la nivelul tegumentelor și dispnee
- Efecte adverse severe:
  - Reacții autoimune
  - Infecții bacteriene
  - Boli interstițiale pulmonare
  - Neuroretinită
  - Aplazia măduvei osoase
  - Trombocitopenie idiopatică
  - Convulsii
  - Tratamentul are efect teratogen, de aceea este obligatorie contracepția în timpul tratamentului și 24 săptămâni după el.

**Notă.** Cele mai multe dintre aceste efecte sunt ușoare sau moderate și pot fi controlate. Sunt mai exprimate pe parcursul primelor săptămâni de tratament, apoi regresează. În mialgii și sindromul pseudogripal se utilizează paracetamol, în depresii se solicită consultația psihoterapeutului.

#### **Terapia în hepatita cronică virală B în viitor:**

##### **I. Dezvoltarea altor membri ai claselor terapeutice actuale:**

- Interferoni:
  - IFN lambda
  - IFN gama
- Analogii nucleozidici:
  - LB 80380
  - Acyclic Diaminopyrimidine
  - Nucleozide Fosforate PMEOP – DAPym

##### **II. Dezvoltarea altor abordări antivirale în HCVB:**

- Inhibitori de intrare
- APOBEC3 cytidin – deaminazele
- abordări terapeutice directe împotriva cccADN
- Derivații inhibitorilor de glucozidază
- hetero- aryl-dehidro-pyrimidinele (HAP)
- fenil pripenamidele
- nitazoxanida
- RNAi (RNA interference)

## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Hepatita cronică virală C (HCVC) constituie o problemă majoră de sănătate publică. Prevalența globală a acestei afecțiuni este estimată la 3 % (variind între 0,1-5% în diferite țări). La nivel mondial există aproximativ 170 - 200 mln. de purtători cronici de virus hepatic C, dintre care 3,2 mln. în SUA, 17,5 mln. - în Europa, 11 mln. - în America de Sud, 28 mln. - în Africa, 16 mln. - în Orientul Mijlociu, 83 mln. - în Asia și 0,8 mln. în Australia și Oceania (28, 51, 96, 126, 177, 223, 262, 300).

### Patogenie

**Ciclul de replicare al VHC.** Locul major de replicare a VHC sunt hepatocitele. Existența unor sedii adiționale, extrahepatice, ale replicării virale, în special la nivelul celulelor mononucleare periferice și la nivelul celulelor dendritice, este demonstrată prin evidențierea lanțului negativ de ARN-VHC, produs intermediar al replicării virale, în celulele infectate cu ajutorul tehnicilor de biologie moleculară specifice (reacția de polimerizare în lanț RT-PCR).

Interacțiunea dintre VHC și celulele-țintă cuprinde trei mari procese: intrarea virusului în celule, replicarea și asamblarea/eliberarea noilor virioni formați. Mecanismul de intrare a virusului în celule nu este pe deplin elucidat. Legarea virusului de celulele-țintă implică interacțiunea dintre glicoproteinele anvelopei virale E1 și E2 și receptorii celulari ai virusului C, reprezentați de receptorul pentru lipoproteinele cu densitate redusă (LDLR) și de o proteină a membranei celulare CD81 (tetraspanina). S-a demonstrat că proteina E1 poate interacționa cu LDLR, în timp ce E2 se pare că se leagă de CD81. Această interacțiune este complexă și implică și alte molecule celulare de suprafață.

După intrarea virusului în celulă are loc decapsidarea sa, urmată de eliberarea ARN-ului viral. ARN-ul genomic este tradus la nivelul reticulului endoplasmic rugos ca un precursor polipeptidic unic, clivat ulterior în 10 proteine structurale și funcționale. Prima treime a poliproteinei codifică proteinele structurale, reprezentate de proteina capsidară C (core), de proteinele anvelopei virale E1, E2 și de o proteină cu funcție necunoscută P7. Restul poliproteinei codifică proteinele nestructurale NS2, NS3 (protează, helicază), NS4A, NS4B, NS5A și NS5B (ARN-polimeraza-ARN-dependentă) cu rol în replicarea virală. Proteinele NS3-NS5B formează un complex de replicare în cadrul căruia are loc sinteza lanțului negativ de ARN, folosind drept model lanțul pozitiv de ARN. Lanțul negativ nou format servește în calitate de matrice pentru sinteza unor noi lanțuri pozitive de ARN. Acestea din urmă reacționează cu multiple copii ale proteinei core pentru a forma nucleocapsida virală. Formarea particulelor virale are loc la nivelul

reticulului endoplasmic, unde are loc maturarea glicoproteinelor anvelopei virale E1, E2, iar eliberarea virionilor nouformați se face prin fuziunea veziculelor de transport cu membrana celulară.

VHC provoacă leziuni hepatice direct, prin mecanism citopatic, și indirect, mediat imunologic (28,51, 126, 262).

În favoarea mecanismului lezional direct citopatic pledează:

- apartenența VHC la familia Flavivirusurilor, recunoscute pentru potențialul lor citotoxic ridicat (febra galbenă)
- corelația dintre masa virală hepatică infectantă și gravitatea leziunilor hepatice
- prezența corpurilor acidofili și absența infiltratului limfocitar în zonele de necroză hepatocitară
- distribuția pătată a zonelor de necroză
- evoluția paralelă între ALAT și replicarea VHC, independent de prezența infiltratului inflamator
- reducerea paralelă a ARN VHC și ALAT la 4-6 săptămâni de la începerea tratamentului cu IFN, mecanismul lezional indirect, mediat imunologic, este susținut de numeroase date
- s-au evidențiat anticorpi anti-nucleari (ANA), anticorpi anti-mitochondriali (AMA), anticorpi hepato-renali, anti-microzomali (LKM), anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (SLA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA)
- s-au vizualizat agregate limfoide dense cu centri germinativi, celule dendritice și limfocite B activate înconjurate de limfocite T helper și T citotoxice/supresoare activate. Majoritatea limfocitelor T intrahepatice sunt LTC restricționate HLA I față de antigenele VHC
- limfocitele T citotoxice, provenite de la bolnavii cu HCVC, lizează în culturi de celule hepatocitele autologe restricționate HLA I, în timp ce hepatocitele alogene nerestricționate HLA sunt ignorate
- deși răspunsul imun celular limitează temporar efectul citopatic al VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresul leziunilor hepatice ca urmare a persistenței VHC. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către VHC prin intermediul mutațiilor genomice, a particulelor virale defective, a localizărilor extrahepatice

Datele existente până acum în literatură sugerează că interacțiunea virus-gază din timpul fazei timpurii a infecției virale și răspunsul imun celular al limfocitelor T specifice VHC sunt importante pentru evoluția ulterioară a infecției.

Studiile mecanismelor implicate în imunopatogeneza infecției virale C decurg lent din lipsa unor sisteme experimentale necesare. Se cunoaște că

VHC infectează cu greu liniile celulare continue umane și singurul animal, care poate fi folosit pentru a demonstra infecția cu VHC, este cimpanzeul, model experimental scump și care are un sistem imunitar insuficient definit.

O evoluție cronică sau severă a bolii hepatice a fost observată în asociație cu toate genotipurile virale. Genotipul 1b pare a se asocia cu o formă mai severă de boală, iar genotipul 3a cu prezența steatozei hepatice.

Rolul steatozei hepatice drept factor comorbid și de progresie în hepatita cronică C este definitiv statuat. Steatoza hepatică se asociază cu hepatita C în procente variabile, cuprinse între 16-65%, și într-o proporție însemnată de cazuri este severă.

Factorii asociați steatozei în hepatita cronică C sunt raportați la gazdă (indicele de masă corporală, hiperinsulinismul, diabetul zaharat, consumul de alcool, supraîncărcarea cu fier) sau la virus (genotipul și gradul încărcăturii virale).

Există o corelare certă între prezența și gradul steatozei și genotipul 3 al VHC, probabil mediată de acțiunea directă a proteinelor virale: proteina core și NS5A, care interferează cu preluarea celulară și transportul trigliceridelor, asamblarea și secreția lipoproteinelor.

**Un rol important revine și stresului oxidativ**, care exercită un efect citopatic direct. Speciile reactive de oxigen, produse de celulele macrofage activate și alchidele reactive rezultate din peroxidarea lipidică, au o acțiune activatoare asupra celulelor hepatice stelate, pe care le transformă în miofibroblaste, favorizând sinteza de matrice extracelulară, fibroza și ciroza. Reacțiile oxidative favorizează eliberarea din celulele Kupfer a citochinelor profibrogenetice RGF- $\beta$ . Rolul **stresului oxidativ** în hepatita cronică C este documentat atât prin creșterea produșilor de **lipoperoxidare** (malondialdehidă, 8-izoprostanol), cât și prin scăderea capacității antioxidante (scăderea glutationului, seleniului, vitaminelor A, C și E).

**Creșterea stocului de fier intrahepatic, semnalată în hepatita C**, generează de asemenea radicali lipidici și specii reactive hidroxil, care produc lezarea fosfolipidelor membranare, proteinelor și acizilor nucleici.

**HCVC și hepatita autoimună.** Studiul complex serologic viral al pacienților cu patern de HAI a evidențiat asocierea infecției cu VHC la HAI tip 2b.

**Morfologie.** Histopatologia hepatitei cronice C a fost prezentată în numeroase publicații. Trăsăturile infecției cu VHC-sugestive, fără a fi patognomice, sunt reprezentate de inflamație și agregate/foliculi limfoizi în spațiile porte, *piecemeal necrosis* periportal, steatoză, apoptoză, inflamație lobulară și leziuni ale ductelor biliare (51, 177, 223, 262).

Inflamația din spațiile porte este ușoară sau moderată. Uneori inflamația este atât de discretă, încât ridică întrebarea dacă diagnosticul de hepatită poate fi justificat numai pe baze morfologice.

Fenomenul de *piecemeal necrosis* (hepatită de interfață) este discret, fiind uneori dominat de componenta acinară. S-a demonstrat existența unei corelații între producerea de interleukina-12 (IL-12) și leziunile hepatocelulare, ceea ce sugerează rolul IL-12 în patogeneză și în evoluția infecției cu VHC.

Prezența unei hepatite de interfață, chiar discretă, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a unei fibroze progresive, necroza lobulară și inflamația portală nu au aceeași semnificație nefavorabilă. În hepatita cronică C necroinflamația este distribuită relativ omogen, în timp ce în hepatita cronică B ea este heterogenă. Necroza în punți este neobișnuită, dar poate fi observată în decursul episoadelor de activitate histologică. Diferențierea histologică dintre infecția cu VHC și hepatita autoimună poate fi uneori problematică. Puseurile de activitate asemănătoare hepatitei acute la pacienții cu infecție cronică VHC ar putea fi cauzate de modificări ale imunității gazdei, de variabilitatea secvenței nucleotidice a VHC sau de factori hepatotoxici, de exemplu alcoolul.

O trăsătură importantă, fără a fi patognomonică, a hepatitei HVC este prezența unor agregate și a unor foliculi limfoizi în spațiile porte. Foliculii limfoizi par să fie alcătuiți din celule B active. Au fost identificați centri germinali cu rețele de celule dendritice foliculare înconjurate de celule T. Prin tehnici de biologie moleculară s-a constatat că fiecare agregat derivă din proliferarea uneia sau a câtorva celule B „fondatoare”, care nu sunt înrudite cu ele. Limfocitele periportale din jurul acestor foliculi constau în proporții aproximativ egale din celule  $CD_4^+$  și  $CD_8^+$ . În ariile de *piecemeal necrosis* adiacente predomină celulele  $CD_4^+$ , pe când infiltratele parenchimatose constau în deosebi din celule  $CD_8^+$ . Aceasta contrastează cu *piecemealul necrosis* observat în infecția cu VHB, în care predomină celule  $CD_8^+$ . Celulele T citotoxice din ariile *piecemeal necrosis* se asociază cu hepatocite apoptotice, care exprimă antigenul fals și antigenul core al VHC.

Datele preliminare sugerează că activitatea intraacinară și, parțial, *piecemealul necrosis* sunt corelate cu replicarea ARN-VHC în hepatocite și în imunitatea celulară antivirală (limfocitele citotoxice  $CD_8^+$ ). Este improbabil ca modificările din spațiile porte (inclusiv foliculii limfoizi) să fie consecința prezenței virusului; ele ar putea fi epifenomene imunologice, posibil autoimune. O trăsătură caracteristică este activitatea particulară a celulelor inflamatoare sinusoidale și a celulelor Kupfer din sinusoidă, care realizează modelul unui „șirag de mărgelă”, asemănător celui observat în mononucleoza infecțioasă.

Alte trăsături descrise în asociere cu infecția VHC includ o permeație a sinusoidelor de către limfocite, precum și o endotelită. Hepatocitele pot prezenta modificări oncocitare, degenerare balonizată sau formare de corpi Mallory.

**Steatoza**, de obicei de tip macrovezicular, ușoară sau moderată, a fost raportată cu o frecvență variabilă (până la 70%), fiind mai comună decât în celelalte tipuri de hepatite cronice. Steatoza este observată în zona 1 și în zona a 2-a a acinului. Prezența unei steatoze centrale (zona 3) trebuie să ridice întrebarea unei agresiuni toxice suplimentare. S-a constatat că pacienții cu hepatită cronică C și steatoză prezentau concentrații serice mai reduse ale gama-globulinelor și ale imunoglobulinei G și aveau o frecvență mai redusă a anticorpilor antinucleari decât corespondenții lor fără steatoză. Ei aveau, de asemenea, un indice mediu al masei corporale înalt și o frecvență mai ridicată a factorilor de risc pentru steatoză. Pe baza acestor date s-a conchis că steatoza din hepatita C este, îndeosebi, un efect viral și că factorii metabolici dependenți de gazdă pot potența această manifestare. Depunerea grăsimilor se asociază cu o imunoreactivitate redusă și ar putea semnifica o cale patogenetică distinctă (28, 126, 177, 223, 262).

Uneori se observă o **transformare gigantocelulară**, prezentă în 6-30 % din cazuri, dar care interesează o fracțiune mică a hepatocitelor. La nou-născuți a fost descrisă o hepatită cu celule gigante în asociere cu infecția VHC.

Unii autori au descris un material condensat, eozinofilic, de tip Malloxy, în citoplasma hepatocitelor, care este prezent în mod caracteristic – în regiunea periportală.

**Leziunile ductelor biliare** se caracterizează prin tumefiere cu vacuolizare celulară, degenerare nucleară, pseudostratificarea celulelor epiteliale și un infiltrat cu celule mononucleare, mai ales limfocite, dar și plasmocite, și chiar câteva polimorfonucleare neutrofile.

Epiteliul se poate subția, dar leziunile membranelor bazale și ruptura ductelor sunt rare. Deși se poate pierde continuitatea ductelor biliare mici, cu fibroză inelară, VHC nu se asociază cu o ductopenie semnificativă.

Pierderea ductelor biliare este mai pronunțată în cazurile de ciroză. Modificările ductelor biliare sunt însă inconstante, iar valoarea lor în diagnosticul diferențial este discutabilă.

Prezența unei cantități **creștute de fier** a fost observată la pacienții cu HCV chiar în absența consumului de alcool și a transfuziilor sanguine. Într-un studiu făcut pe 72 de pacienți s-a constatat că 37 % prezentau sideroză de gradul 1, 35 % - de gradul 2 și 3% - de gradul 3. Cantitatea de fier acumulată corelează cu gradul inflamației și leziunilor hepatocitare, ceea ce sugerează că hepatocitele lezate reprezintă de fapt sursa fierului acumulat. Prezența fierului colorabil în ficat, și, îndeosebi, prezența sa în spațiile porte, anticipează un răspuns nefavorabil la terapia cu IFN- $\alpha$ . (177)

Mecanismele, care ar putea explica acțiunea fierului în HCVC, au fost sistematizate astfel:



- *efecte posibile nespecifice*: argumentarea stresului oxidativ, peroxidării lipidelor; depleției tiolilor protectori sau a altor factori hepatoprotectori antioxidanți; exacerbării inflamației tisulare mediate imun
- *efecte posibile asupra virusurilor*: creșterea ratei de replicare virală, de mutație virală
- *efecte posibile asupra imunității gazdei*: interferență cu funcția celulelor prezentatoare de antigen, încărcate cu fier, interferență cu imunitatea celulară; inhibiția eficienței de clonare a substraturilor Th și CTL; interferență cu proliferarea și maturarea limfocitelor T; interferență cu liza dependentă de celulele NK a celulelor infectate; interferență cu imunitatea umorală

În consecință, buletinul histopatologic al unei biopsii hepatice de la un bolnav cu HCVC trebuie să cuprindă întotdeauna un comentariu asupra prezenței sau absenței unui exces de fier în hepatocite. Prezența unor **granuloame epitelioid**e, cu sau fără necroză centrală de cazeificare, situate în ariile portale sau în parenchim, a fost observată în 0,5 % din cazurile de HCVC.

**Regenerarea neregulată** este, de obicei, imperceptibilă în hepatita cronică cu VHC. Pe baza expresiei histologice, a pleomorfismului, a anizocitozei și a distribuției pe hartă geografică a hepatocitelor, s-a clasificat regenerarea neregulată în ușoară și severă. Autorii au demonstrat că regenerarea neregulată, severă, în prezența cirozei reprezintă factori semnificativi de risc pentru dezvoltarea unui hepatocarcinom.

Fibroza este, de regulă, discretă și se manifestă în stadiile tardive ale bolii prin punți porto-portale și portocentrale. Fibroza pericelulară este observată numai în ariile de inflamație activă sau în rezoluție. Prezența sa în afara acestor situații trebuie să ridice, din nou, posibilitatea unei agresiuni toxice. Stadiul final, de ciroză, prezintă puține trăsături sugestive pentru infecția cu VHC, exceptând agregatele limfoidale care, de altfel, sunt mai puțin evidente decât în stadiile precoce ale bolii. Utilizând un model statistic s-a constatat că *piecemeal necrosis*, inflamația lobulară, inflamația portală și steatoza corelează direct cu fibroza, sugerând interrelația acestor factori în dezvoltarea fibrozei. (cirozei).

Deși combinația trăsăturilor morfologice nu permite un diagnostic cert de infecție cu VHC, histopatologia este foarte sugestivă, mai ales în cazul unor persoane provenite din grupe cu risc înalt. Diagnosticul definitiv se bazează pe testarea anticorpilor serici sau identificarea ARN-VHC.

Rolul biopsiei hepatice constă în stabilirea gradului și a stadiului bolii într-un anumit moment al evoluției și în excluderea unei boli coincidente. O situație specială este reprezentată de pacienții cu modificări bioptice și anticorpi anti-VHC pozitivi, dar ARN-VHC seric este negativ. În cazul aces-

tei constelații este neclar dacă este vorba despre o hepatită C vindecată sau despre o etapă în care cantitatea de virus din ser nu poate fi demonstrată. La 61% din acești pacienți diagnosticul de hepatită cronică C a putut fi confirmat prin evidențierea ARN-VHC prin RT-PCR în fragmente tisulare incluse în parafină. În toate aceste cazuri a putut fi determinat, prin secvențializare, și genotipul virusului C.

Sensibilitatea înaltă a determinărilor directe din punctatul hepatic fixat și inclus are o relevanță deosebită pentru stabilirea terapiei și pentru diagnosticul diferențial al tipului de virus în hepatitele cu anticorpi negativi, întrucât în faza acută seroconversia poate lipsi, iar răspunsul prin anticorpi este uneori absent în hepatita cronică cu virusul hepatic C.

### **Tabloul clinic.**

**Forma cronică a infecției cu virusul hepatic C.** Manifestările clinice ale hepatitei cronice virale C sunt asemănătoare cu cele ale altor hepatite cronice. Cele mai multe cazuri sunt asimptomatice o lungă perioadă de timp, fiind depistate ocazional, de aceea nu este neobișnuit ca diagnosticul să se stabilească în stadiul de ciroză hepatică. S-a constatat că numai 6 % dintre pacienți au o boală hepatică simptomatică (28, 126, 177, 223, 262):

- astenia și depresia sunt manifestările subiective cele mai frecvent întâlnite
- se semnalează, de asemenea, prezența unei gene dureroase în hipochondrul drept, manifestări dispeptice (anorexie, greață) sau în legătură cu manifestările extrahepatice ale infecției virale C

Semnele obiective aparțin hepatopatiei cronice: hepatomegalie, splenomegalie, iar la pacienții cu boala hepatică avansată - semnele cutano-mucoase sau endocrine ale bolii.

**Manifestările extrahepatice ale infecției cu VHC.** Manifestările extrahepatice au un mecanism autoimun, cu formarea de complexe imune circulante (CIC) din virus și anticorpi specifici, depuse și în alte localizări:

- hematologice (crioglobulinemie mixtă, anemie aplastică, limfoame nonhodgkiniene, trombocitopenie idiopatică)
- renale (glomerulonefrită, nefropatii tubulointerstițiale, sindrom hepatorenal)
- endocrine (hipo- sau hipertirioidism, tiroidită Hashimoto, diabetul zaharat)
- dermatologice (vasculită necrotizantă cutanată, *porfiria cutanea tarda*, lichenul plan, eritem multiform, eritem nodos, malacoplakia, urticarie, prurit izolat)
- oculare și salivare (sialadenită, uveită, ulcer cornean Mooren)
- neuromusculare (neuropatii periferice)
- articulare (artrite reumatoide, artrite/artralgi)
- altele (osteodistrofia hepatică, fibroza pulmonară, vasculită pul-

monară, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom antifosfolipidic, granuloame, hepatite autoimune tip I și II) (36, 126, 177, 223, 262)

### Diagnosticul

1. **Metoda molecular-biologică.** Determinarea ARN-VHC (viremia) prin PCR (polimeraze chain reaction):

- determinarea calitativă a ARN-VHC
- determinarea cantitativă (tehnicile foarte sensibile de tipul amplificării mediate de transcripție au un prag foarte înalt de detecție 5 – 10 UI/ml)

2. **Prin imunofluorescență s-au pus în evidență antigenele VHC în mononucleare și hepatocite.**

3. **Prin ELISA - determinarea antigenului core al VHC.**

4. **Metoda serologică:**

- determinarea anticorpilor față de antigenul cor anti-HVCcore IgM și IgG
- determinarea anticorpilor față de antigenele nestructurale anti-HCV NS3, anti HCV NS4 și anti-HCV NS5, **ultimele două se pozitivează în formele cronice (fiind un indicator veritabil al cronicizării formelor acute)**, determinarea anticorpilor față de antigenele de înveliș anti-HVC envelope

**Biopsiile hepatice** sunt utilizate pentru confirmarea diagnosticului, evaluarea severității bolii (necroinflamatie și fibroză), evaluarea eficacității terapiei și posibilelor procese patologice concomitente. Biopsiile mai pot ajuta la excluderea unor diagnostice alternative, cum ar fi o afecțiune hepatică provocată de consumul de alcool, și la stabilirea stadiului afecțiunii hepatice întâlnite la inițierea tratamentului (177).

**FibroTest – ActiTest** reflectă stadiile fibrozei și gradul procesului necroinflamator confosm sistemului internațional METAVIR, care permite interpretarea rezultatelor într-un mod simplu și universal.

**Fibromax** oferă informații referitor la diagnostic: fibroze hepatice, proces necroinflamator al ficatului, steatoze hepatice, steatohepatite alcoolice la pacienții cu etilism cronic, steatohepatite nonalcoolice la pacienții cu obezitate, rezistența la insulină, hiperlipidemie, diabet. Simpla prelevare de sânge permite determinarea la timp a stadiului fibrozei, controlul evoluției fibrozei hepatice pe tot parcursul tratamentului, precum și urmărirea procesului necroinflamator (177, 262).

**Fibroscan (elastografia)** este un dispozitiv modern, noninvasiv pentru determinarea gradului de fibroză, pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Elasticitatea ficatului poate fi utilizată pentru evaluarea stadiului fibrozei: cu cât ficatul este mai dur cu atât gradul fibrozei este mai ridicat (37, 38, 39, 40, 262).

**Teste biochimice:**

- Indicatorii direcți și indirecti ai sindromului de citoliză (ALAT, ASAT, bilirubina, albumina, protrombina etc).
- Indicatorii sindromului de colestază (fosfataza alcalină,  $\beta$ -lipoproteidele, GGTP, 5-nucleotidaza, colesterolul etc).
- Indicatorii sindromului mezenchimal inflamator (proba cu timol, sublimat,  $\gamma$ -globulina etc).
- Fe seric, ureea, creatinina, glucoză.
- Hemoleucograma, trombocite.

**Evoluție spre ciroză hepatică virală C**

Rata progresiei spre ciroză hepatică a pacienților cu hepatită cronică C este de 5-10 %, într-un interval de 10 ani, și de 20 % după 20 de ani de evoluție, fiind mai scăzută la pacienții tineri și la femei (28, 177, 223, 262). Progresia fibrozei, dezvoltarea cirozei și eventuala apariție a CHC sunt evenimente, care nu au loc în mod linear. Cercetări retrospective, efectuate la bolnavii transfuzați, au evidențiat o evoluție decadală a infecției virale C, cu documentarea morfologică a **hepatitei cronice la 10 ani de la infecția acută, a cirozei la 20 de ani și a CHC la 30 de ani**. Pe loturi mari s-a stabilit o durată medie de evoluție a infecției virale C înainte de dezvoltarea cirozei de 21 de ani, (177).

Determinarea ratei progresului fibrozei, evaluată drept raportul dintre stadiul fibrozei (scorul Metavir) și durata estimată a infecției în ani, a evidențiat o rată medie de progresare a fibrozei de 0,133 unități/an. Dacă fibroza ar evolua în mod linear, atunci evoluția de la un stadiu la altul al fibrozei ar dura în medie 7,5 ani, iar evoluția de la stadiul zero la ciroză ar dura 30 de ani.

Progresul fibrozei este influențat, în mod evident, de o multitudine de factori. Ținând cont de factorii individuali, ritmul de progresare al fibrozei variază în funcție de sex (0,15 unități/an la bărbați și 0,11 la femei), de vârstă (0,09 înaintea vârstei de 20 de ani și 0,33 la pacienții infectați cu vârste mai mari de 50 de ani) și de consumul de alcool (0,17 la marii consumatori, față de 0,13 la neconsumatori) (126, 177, 262).

Luând în considerare acești factori, se estimează că dezvoltarea cirozei se produce în medie în 13 ani la bărbații infectați la vârsta de peste 40 ani și care consumă mai mult de 50 g alcool / zi și în 42 de ani la femeile infectate sub vârsta de 40 de ani și care nu consumă alcool.

Progresul bolii hepatice induse de VHC este modulată de o multitudine de factori: virali, ai gazdei și ecologici. Este discutabil dacă factorii virali au un rol distinct în evoluția spre ciroză, încărcarea virală și genotipul fiind implicate mai curând în răspunsul la tratament. În schimb, factorii gazdei (vârsta de achiziție a infecției, sexul, starea imună și, probabil, factorii ge-

netici (haplotipul HLA-DRB1 conferă susceptibilitate față de infecție) au un rol important.

Dintre cei ecologici, consumul de alcool (>50 g/zi) este unul dintre factorii majori. Prezența concomitentă a infecției virale C și abuzul de alcool determină un risc relativ de 147, în timp ce pacienții cu infecție izolată C au un risc relativ de 9, iar cei cu consum izolat de alcool de 15. Fumatul influențează activitatea necroinflamatoare (126, 177, 262).

Analiza multivariată evidențiază trei factori asociați independent cu progresul fibrozei: vârsta infecției (peste 40 de ani), consumul zilnic de alcool (>50 g/zi) și sexul masculin.

Prin prisma acestor date se pot individualiza trei tipuri de progres al fibrozei, fiecare cuprinzând aproximativ o treime dintre pacienții cu hepatită cronică C: tipul rapid progresiv (evoluția spre ciroză se face, în medie, într-un interval de 20 de ani), tipul intermediar și tipul lent progresiv, relativ stabil (fără evoluție spre ciroză sau cu evoluție foarte lentă, peste 50 de ani).

Printr-o modelare matematică, bazată pe biopsiile obținute de la 2213 pacienți se propune un model nou de progres al fibrozei în hepatita cronică, individualizând rate diferite în patru faze consecutive de evoluție a infecției, cu accelerare după vârsta de 50 de ani. Prima fază, care reprezintă primii zece ani după achiziția infecției, se caracterizează printr-un progres lent sau chiar absent, cu excepția cazurilor în care infecția s-a produs după 50 de ani sau este prezentă concomitent infecția HIV. Faza a doua, care durează în medie 15 ani, se caracterizează printr-un progres lent, dar stabil al fibrozei. Faza a treia, cuprinzând următorii 10 ani, are o rată intermediară a fibrozei, iar cea de a patra - o rată rapidă de progresare a fibrozei. În acest model, intervalul de timp în care se dezvoltă ciroza este apreciat la aproximativ 40 de ani, cu excepția cazurilor la care infecția se produce la o vârstă mai avansată (177).

Evoluția naturală a bolii este influențată însă de posibilitățile terapeutice actuale. Considerând că 20 % dintre pacienții cu infecție acută C se vindecă spontan și la 80 % are loc cronicizarea și ținând cont de rata de progresare a fibrozei în funcție de cele trei tipuri, se poate considera că aproximativ 56 % dintre pacienții, aparținând tipului progresiv rapid și/ sau intermediar, sunt supuși riscului de progresare spre ciroză (28, 126, 177, 223, 262).

Dintre aceștia, prin tratamentul standard IFN și ribavirină, 35 % se vindecă, ceea ce înseamnă că din punct de vedere teoretic, dintr-o cohortă de 100 de pacienți cu infecție acută aproximativ 36 % pot avea o boală progresivă, determinată de HCV, și neresponsivă la tratament. Dacă se reactualizează estimările ținând cont de evoluția în terapie prin introducerea interferonilor pegilați și analogilor nucleozidici, situația devine mai optimistă.

Dezvoltarea cirozei depinde în mod hotărâtor de starea morfologică la evaluarea inițială a pacienților. Indicatorii biologici cu valoare predictivă pentru instalarea cirozei sunt: trombocitopenia, inversarea raportului ALT/AST, creșterea nivelului seric al GGT și FA și creșterile intermitente ale valorii alfa-fetoproteinei (AFP) în fazele de exacerbare a bolii.

Cercetările epidemiologice au stabilit o rată de supraviețuire după instalarea cirozei de 96 % la 3 ani, 91 % la 5 ani și 79 % la 10 ani la cirofici compensați și de 50 % la 5 ani la cirofici decompensați. Rata anuală a mortalității a fost de 1,9 % în primii 5 ani. Riscul anual al decompensării cirozei este evaluat la 3,9 %, fiind reprezentat în ordine de ascită, hemoragii variceale sau asocieri.

Analiza multivariată a identificat ca factori independenți de risc pentru supraviețuire: bilirubinemia, prezența cirozei, vârsta înaintată și trombocitopenia.

### **Evoluție spre carcinom hepatocelular**

Infecția virală C reprezintă unul dintre factorii de risc major pentru CHC. Deși prezența cirozei nu este o condiție obligatorie pentru dezvoltarea CHC la pacienții cu infecție virală C, CHC se dezvoltă pe ficatul cirotic în 90 % din cazuri. Riscul anual de apariție a CHC la pacienții cirofici cu VHC este diferit: în Europa și SUA 1-2%, față de Japonia și Italia, unde se înregistrează 2,6-6,9% (28, 126, 177, 262).

Diferențele marcate în incidența CHC la pacienții cu infecție virală C sunt explicabile nu atât prin mecanisme patogenetice, fond genetic sau factori de mediu diferiți, cât prin diferența timpului de expansiune pentru cele două populații. Având în vedere diferențele de profil epidemiologic dintre cele două zone și faptul că în Japonia CHC raportat la infecția virală C a devenit endemic cu 10-20 de ani înainte, se așteaptă ca în decadele următoare SUA să înregistreze rate similare de morbiditate și mortalitate prin CHC.

Durata medie de evoluție a infecției virale C până la apariția CHC este de 28-29 de ani, factorii independenți de risc fiind reprezentați de: sexul masculin, consumul abuziv de alcool, vechimea infecției, deficitul funcției de sinteză și prezența citopeniilor. CHC în infecția virală C se asociază cu displazia cu celule mici și mutații în domeniul de legare a receptorului protein-chinazei sau genelor CD81. Coinfecția cu virusul B majorează riscul de dezvoltare a CHC, iar coinfecția cu HIV determină apariția CHC după o durată mai scurtă de evoluție a infecției (34, 47, 96, 101, 256).

### **Tratamentul HCVC**

Scopul principal al terapiei hepatitei cronice C este eradicarea virusului, definită prin obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS). Țintele derivate ale tratamentului antiviral sunt: încetinirea progresului fibrozei,

ameliorarea substratului necroinflamator, prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular (CHC) și ameliorarea calității vieții (28, 83, 96).

În funcție de stadiul în care se află infecția virală C, se pot identifica două tipuri de terapii:

- *terapia de eradicare*, având drept scop principal eradicarea infecției, dovedită prin RVS, care se aplică în hepatitele cronice indiferent de stadiul de evoluție și care întrerupe evoluția progresivă a bolii, reduce severitatea inflamației și fibrozei, diminuează *rata de progresare a fibrozei*, abolește infectivitatea și restaurează calitatea vieții
- *terapia supresivă*, aplicată în stadiile avansate de boală și în cazurile în care nu se obține eradicarea virală, ce are drept obiectiv încetinirea progresării bolii, prevenirea sau întârzierea apariției complicațiilor cirozei, scăderea ratei de dezvoltare a CHC și ameliorarea ratei de supraviețuire

Față de alte infecții (HVB, HIV), în care prin tratamentul antiviral se obține doar supresia virală, hepatita C are o situație particulară favorabilă: la peste 50 % dintre pacienți se poate obține, prin mijloace terapeutice actuale, RVS, aceasta reprezentând scopul "ideal" al tratamentului, care echivalează cu vindecarea infecției virale C. La aceasta se adaugă faptul că durabilitatea clearance-ului viral la distanță de 5-12 ani este mai mare de 95 %.

Principalele etape parcurse în tratamentul hepatitei cronice C sunt legate de:

- introducerea monoterapiei cu interferon (IFN) în anul 1986 pentru tratamentul hepatitei non-A non B, de către Hoofnagle (177)
- evidențierea rolului favorabil al prelungirii monoterapiei cu IFN de la 6 la 12 luni sau chiar mai mult
- introducerea tratamentului combinat IFN și ribavirină (RBV) în anul 1998 și evidențierea superiorității tratamentului asociat prin studii multicentrice convingătoare
- introducerea tratamentului cu interferoni pegilați, care prin caracteristicile farmacologice exercită o presiune constantă asupra virusului, pentru a maximaliza supresia virală și a reduce riscul întreruperii efectului

Prin parcurgerea acestor etape s-a asigurat creșterea ratei RVS de la 6 la 61 % pentru hepatitele C, nediferențiate în funcție de genotip sau încărcătura virală, de 54-56 % pentru infecția cu genotipul 1 și de peste 80 % pentru infecția cu genotipurile 2 sau 3.

Sintetizând istoria de peste un deceniu a etapelor parcurse în tratamentul antiviral al hepatitelor cronice, se poate afirma că ameliorarea relației beneficiu/risc se bazează pe două progrese:

- ameliorarea posibilităților de tratament: introducerea de interferoni noi, ajustarea dozelor de ribavirină și dimensionarea duratei tratamentului
- identificarea factorilor de predicție a RVS

### Mijloace terapeutice. Mecanismele de acțiune

**Interferonii.** Infecția virală C a beneficiat de tratament cu toate tipurile de interferoni:

- interferon alfa: 2a (intron A) și 2b (roferon)
- interferon consensus: inergen, IFN-alfacon-1
- interferoni pegilați:  $\alpha$ -2b-12KD (pegIntron) și  $\alpha$ -2a-40KD (pegasys)

Fiecare treaptă a dus la o ameliorare a ratei de răspuns. Terapia cu IFN standard are anumite limite: absorbție rapidă după injectare s.c. și mari fluctuații ale concentrației serice, ceea ce determină o acoperire antivirală inadecvată, sistemică largă, clearance renal înalt și, în consecință, un timp de înjumătățire scurt, de aproximativ 2-5 ore, precum și efecte adverse de tip acut și cronic semnificative.

Principalele progrese realizate în ultimii ani sunt corelate cu introducerea interferonilor pegilați (PEG-IFN), care au mărit semnificativ rata de RVS (28, 96, 177, 262).

Pegilarea IFN determină o ameliorare semnificativă a activității biologice a agentului terapeutic, având drept consecință extinderea timpului de înjumătățire ( $T/2$ ), reducerea clearance-ului, acoperire antivirală mai bună, imunogenicitate redusă, creșterea stabilității chimice și fiziologice, creșterea solubilității și un grad de protecție variabil față de proteoliză, în funcție de produs, ceea ce face posibilă administrarea o singură dată pe săptămână.

Metabolismul PEG-IFN este diferit în timp în funcție de tipul de pegilare. În prezent se află în comerț două tipuri de interferoni pegilați: interferon pegilat  $\alpha$ -2b-12KD și interferon pegilat  $\alpha$ -2a-40KD.

Dimensiunea de 40KD a PEG și legătura stabilă conferă pegasys-ului trei caracteristici distincte de biodisponibilitate: **absorbție susținută, volum de distribuție mic și reducerea clearance-ului, asigurând o supresie virală continuă.**

Diferențele dintre proprietățile chimico-farmaceutice ale celor două preparate au repercusiuni asupra modului de formulare: pegIntronul este furnizat drept pulbere liofilizată, ce se reconstituie cu scurt timp înainte de administrare, în timp ce pegasys, datorită legăturii amidice stabile, este disponibil în calitate de soluție gata preparată.

**Ribavirina (RBV).** Introducerea ribavirinei în tratamentul infecției virale C a reprezentat a doua treaptă care a revoluționat tratamentul bolii. Ribavirina este un analog guanozinic sintetic (1- $\beta$ -D-ribofuranosil-1H-



1,2,4-triazol-3-carboxamidă), care *in vitro* exercită acțiune asupra unor virusuri ADN sau ARN, inclusiv a celor din familia *Flaviviridae*.

Mecanismele de acțiune ale ribavirinei se rezumă la:

- acțiune directă antivirală de inhibiție a VHC-NS5B polimerazei
- acțiune inhibitoare asupra inozin-5'-monofosfat dehidrogenazei (enzimă care limitează sinteza de novo a nucleotidelor guanozinice, producând astfel depleția intracelulară a rezervelor de nucleotide guanozinice și inhibând replicarea virală)
- inhibiția guanilării la nivelul capătului 5'-terminal al ARNm, inhibând formarea "capului viral", structură indispensabilă legării ARNm la nivelul ribozomilor, inhibând sinteza proteinelor virale
- acțiune directă mutagenă asupra ARN-ului
- acțiune imunomodulatoare: restabilește echilibrul dintre activitatea limfocitelor Th1 și Th2 în favoarea limfocitelor Th1, crescând producția de IL-2 și IFN $\gamma$  și scăzând producția de IL-6 și IL-10, în felul acesta potențând activitatea limfocitelor T citotoxice

Fenomenul de inhibiție asupra replicării virale este potențat în prezența IFN, care accentuează cererea intracelulară de nucleotide, ce nu poate fi satisfăcută în prezența RBV. După absorbția din tractul gastrointestinal, RBV este rapid și extensiv transportată intracelular, fenomenul fiind studiat în profunzime la nivelul eritrocitelor. Pentru a deveni activă, RBV este fosforilată intracelular, ribavirin-trifosfatul fiind principalul metabolit. În scopul de a fi exportat din celulă, compusul trifosfatat trebuie defosforilat, procesul nefiind posibil în eritrocite, ceea ce determină acumularea și sechestrarea ribavirinei în hematii.

În absența enzimelor de defosforilare eritrocitare, eliberarea ribavirinei din eritrocite se produce prin hemoliză extravasculară, în principal în splină, iar reducerea timpului de înjumătățire **eritrocitar și apariția anemiei hemolitice s-ar datora efectului RBV asupra respirației oxidative.**

Ribavirina a fost evaluată ca agent antiviral în HCVC cu administrare orală unică. Într-un studiu (96) randomizat dublu orb eficiența tratamentului unic cu ribavirină s-a evaluat prin determinarea valorilor transaminazelor serice, încărcăturii virale, înainte, „în timpul” și la 6 luni după stoparea terapiei, și prin examinarea histologică a ficatului înainte și după tratament. La pacienții tratați cu ribavirină s-a obținut o scădere promptă cu 54 % a nivelurilor serice ale transaminazelor în comparație cu nivelurile de la început de tratament, și doar cu 5 % în lotul martor, normalizându-se la 35% din lotul experimental și nici la unul din lotul martor. Încărcătura virală nu s-a modificat în timpul sau după stoparea terapiei. Biopsiile hepatice au arătat scăderea inflamației și necrozei hepatice la pacienții cu normalizarea transaminazelor. În concluzie, ribavirina are efecte benefice asupra nivelelor serice ALAT și ASAT, și modificărilor histologice la pacien-

ții cu HCVC, dar acestea nu se mențin dacă terapia este întreruptă și nu sunt însoțite de modificări ale viremiei.

**Tratamentul combinat.** Tratamentul combinat IFN standard și RBV a fost până nu demult standardul terapeutic în hepatita virală C pentru pacienții naivi și pentru recăderile după monoterapie. Aceasta a crescut RVS de la 13 %, pentru tratamentul cu IFN în calitate de monoterapie timp de 48 săptămâni, la 41 % pentru tratamentul combinat timp de 48 de săptămâni și de 10 ori la pacienții cu recăderi (de la 4,7 % la 47 %) (28, 96, 177, 182, 184, 202, 204, 205).

Introducerea în terapie a PEG-IFN asociat cu RBV a devenit standardul terapeutic actual în infecția cronică virală C (28, 96, 126, 223, 262).

**Cinetica virală în infecția cu VHC.** Nivelul ARN-VHC în sângele pacienților infectați este rezultatul unui echilibru între producția de virus ( $10^{11}$  –  $10^{13}$  virioni/zi), timpul de înjumătățite al acestora (2-3 ore) și clearance-ul VHC. Turnoverul rapid al VHC explică generarea rapidă a diversității virale și oportunitatea fenomenului de scăpare virală față de supravegherea imună a gazdei și față de tratamentul cu IFN. În același timp există și un turnover înalt al celulelor infectate,  $T/2$  al hepatocitelor infectate fiind între 2,4-4,1 zile și turnoverul zilnic între 13-25 % din celulele infectate. Prin studii de modelare matematică, presupunând că 5-40 % din hepatocite sunt infectate, rezultă că 1,2-10 % din totalul hepatocitelor elimină virusul sau sunt eliminate prin clearance-ul imun și înlocuite zilnic (28, 96, 177, 178). Această balanță sensibilă este modificată de tratamentul antiviral.

Tratamentul cu IFN determină un răspuns virusologic inițial, caracterizat printr-o evoluție în două faze. După o perioadă de latență de 8-10 ore de la injectarea IFN- $\alpha$  se produce o fază de scădere rapidă a ARN-VHC, a cărei mărime este dependentă de doză și de genotipul viral. Această primă fază are o durată de 24-48 de ore și determină o scădere de aproximativ  $0,9 \log_{10}$  UI/ml, reflectând inhibiția directă a producerii intracelulare a VHC și a eliberării sale, precum și inhibiția infectării hepatocitelor neinfectate. Eficiența interferonului standard este de aproximativ 70 %, iar a PEG-IFN > 90%. Rata scăderii încărcăturii virale este cu aproximativ 50 % mai mare pentru genotipurile 2 și 3, față de genotipul 1 (96, 126, 177, 262). Din punct de vedere practic, lipsa răspunsului virusologic, manifestat printr-o scădere de cel puțin  $1 \log_{10}$  UI/ml după 24 ore de la administrarea unei doze test are valoare predictivă pentru eșecul tratamentului antiviral.

Faza a doua a scăderii ARN-VHC începe după 24-48 de ore, este mai lentă și reflectă inhibiția continuă a replicării virale și eliminarea progresivă a celulelor infectate. Ea nu corelează cu doza de IFN și este mai rapidă la pacienții infectați cu genotipul 2 sau 3, decât la cei infectați cu genotipul 1 și la pacienții tratați cu PEG-IFN decât la cei tratați cu IFN standard. Comportamentul individual în faza a doua este variat. Se pot înregistra

trei tipuri de scădere a încărcăturii virale, care corelează cu RVS. Celor trei tipuri de răspuns virusologic inițial le corespund trei tipuri distincte de răspuns virusologic susținut.

Deși rezultatele menționate sunt obținute pe loturi relativ mici, pentru a putea fi generalizate, ele prefigurează o posibilă conduită de predicțibilitate a răspunsului virusologic susținut, în funcție de declinul încărcăturii virale la prima doză sau în primele patru săptămâni de tratament, identificând pacienții cu lipsă de răspuns și evitând nu numai cheltuielile inutile, ci și efectele adverse neplăcute ale tratamentului antiviral.

Practic, răspunsul terapeutic la IFN evoluează în două faze distincte:

- *faza de inducție*, corespunzătoare răspunsului virusologic inițial, în care se produce clearance-ul viral din circulație și inhibarea replicării virale, fiind dependentă de doză
- *faza de menținere*, care începe după 14–28 zile, în care are loc eliminarea celulelor infectate de către sistemul imun al gazdei

La pacienții tratați cu 10 MU IFN $\alpha$ -2b/zi s-a evidențiat o cinetică virală evident influențată de genotip. În primele 1–2 zile de tratament pacienții cu genotip 1 au o scădere medie a încărcării virale de  $1,6 \log_{10}$  copii/ml, față de  $2,9 \log_{10}$  copii/ml pentru cei infectați cu genotipul 2. Diferențele par a fi determinate de eficiența diferită a clearance-ului viral mediat de anticorpi, deoarece există variații ale răspunsului anticorpnic între pacienții infectați cu diferite genotipuri. În același timp, există diferențe ale ratei eliminării celulelor infectate, aceasta fiind de 0,10/zi pentru genotipul 1 și 0,26/zi pentru genotipul 2, probabil datorită diferențelor răspunsului imun al pacienților infectați cu cele două genotipuri (28, 96, 126, 177, 262). Comportamentul diferit în cele două faze are la bază mecanisme patogenetice diferite. Ineficiența primei faze de declin indică rezistența la IFN, în timp ce o primă fază normală și o a doua fază ineficientă indică incapacitatea sistemului imun de a elimina celulele infectate.

### Scheme terapeutice

**Monoterapie cu IFN.** Este în prezent restrânsă la următoarele indicații:

- pacienții cu contraindicații (relative sau absolute) sau cu intoleranță la RBV, talasemie, boli cardiovasculare severe, anemii, insuficiență renală
- transplantați hepatici, coinfecția HIV/VHC cu intoleranță la RBV
- pacienții cu infecție acută virală C
- tratament pe termen lung cu intenție supresivă, pentru a încetini rata de progres a fibrozei la pacienții nonresponsivi

Schema de tratament recomandată este de 3 MU/3 ori pe săptămână, timp de 12 luni, cu determinarea ARN-VHC la 3 luni (177). Tratamentul continuă până la 12 luni la pacienții cu negativarea ARN-VHC la retestarea

după 3 luni de tratament și se întrerupe la cei cu pozitivitatea ARN-VHC. Nu s-a demonstrat că o creștere a dozei de IFN, tratamentul de inducție cu doze mari sau administrarea zilnică ar crește rata de răspuns (177).

**Terapia combinată IFN standard-ribavirină** a reprezentat standardul terapeutic pentru pacienții naivi fără contraindicații la ribavirină și pentru recăderi după monoterapie. Schema de tratament recomandată utilizează interferon standard 3MU/zi 3 zile pe săptămână, asociat cu RBV: 1000 mg/zi pentru pacienții cu greutate corporală <75 kg sau 1200 mg/zi pentru cei cu greutate >75 kg (177, 191, 223). Durata tratamentului este determinată de mărimea încărcăturii virale și de genotip. Răspunsul la tratament se evaluează prin retestarea ARN-VHC după 6 luni de tratament la pacienții cu genotip 1 și nivel înalt al viremiei. Tratamentul se continuă până la 12 luni la pacienții la care ARN-VHC este nedetectabil prin tehnici calitative.

#### **Interferoni pegilați și ribavirină**

**PegIntron și ribavirină.** Eficiență maximă se obține cu dozele de 1,5 mg/kg corp pegIntron odată pe săptămână, asociat cu ribavirină, în doză >10,6 mg/kg corp/zi; greutate corporală < 65 kg: 800 mg/zi; 65–85 kg: 1000 mg/zi și >85kg: 1200 mg/zi. Administrarea PEG-IFN  $\alpha$ -2b 12KD în funcție de greutatea corporală se bazează pe volumul larg de distribuție (aproximativ 20l) față de PEG-IFN  $\alpha$ -2a 40KD (aproximativ 8l).

Durata tratamentului se ajustează în funcție de genotip. Pentru genotipul 1, durata de tratament este de 48 de săptămâni, dacă se obține RV la 6 luni, iar pentru genotipurile 2 sau 3, decizia de extindere a tratamentului la un an, la pacienții ARN-VHC negativi la 6 luni depinde de alți factori de predicție: vârstă >40 ani, sex masculin, fibroză în punte (51, 177, 262).

**Pegasys și ribavirină.** Având în vedere volumul mic de distribuție, doza de PEG-IFN  $\alpha$ -2a 40KD este fixă (180 mg odată pe săptămână), asociată cu ribavirină în doză de 800 mg/zi pentru genotipurile 2 sau 3 și 1000–1200 mg, în funcție de greutatea corporală, pentru genotipul 1.

Durata tratamentului este de 24 săptămâni pentru genotipul 2 sau 3 și 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 și 6 (51, 177, 223).

Tratamentul PEG-IFN și ribavirină a devenit noul standard terapeutic la începutul sec. XXI în hepatitele cronice virale C, prin rata crescută de răspuns și profilul acceptabil de siguranță. Pentru prima dată, prin aplicarea noului standard terapeutic, s-a putut afirma că șansa de vindecare este mai mare decât probabilitatea de eșec.

Înt-o metaanaliză, care a totalizat 72 de trialuri lasper Broc (28, 51, 126, 262), s-a constatat că tratamentul combinat interferon și ribavirina a fost benefic:

- a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea
- a crescut numărul de cazuri cu viremie nedetectabilă atât la pacienții naivi, cât și la cei cu recăderi și nonrespondenți

- a îmbunătățit semnificativ și răspunsul histologic
- a crescut riscul efectelor adverse hematologice, dermatologice, digestive

### Obiectivele tratamentului antiviral în hepatita cronică C

**Primul obiectiv** este eradicarea virusului.

#### Obiectivele adiționale:

- încetinirea progresării bolii (spre ciroză)
- reducerea riscului de dezvoltare a CHC
- ameliorarea histologiei
- creșterea calității vieții
- reducerea manifestărilor extrahepatice
- reducerea riscului de transmitere a virusului

#### Criterii de includere în terapie:

- ALT normale sau crescute
- ARN-VHC detectabil
- Hepatita cronică morfologic, pacienți cu fibroză moderată scor F2 și este prompt pentru cei cu activitatea necroinflamatorie și fibroza scor – F3, F4 - Metavir
- Vârsta  $\leq 65$  ani

#### Scheme terapeutice utilizate:

a) *Terapie combinată* - peginterferon alfa-2a sau peginterferon alfa-2b + ribavirină

- peginterferon alfa-2a 180  $\mu\text{g}$ /săptămână;
- peginterferon alfa-2b 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{spt}$  subcutan

Plus

- ribavirină se administrează câte 15  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$  în genotipurile 1 și 4-6, câte 800  $\text{mg}$  în genotipurile 2 și 3. Pacienții cu genotipurile 2 și 3, cu factorii de risc care pot se micșoreze răspunsul la tratament, primesc ribavirină în doză de 15  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ 
  - 1000  $\text{mg}/\text{zi}$  la o greutate corporală sub 75  $\text{kg}$
  - 1200  $\text{mg}/\text{zi}$  la o greutate corporală peste 75  $\text{kg}$

b) *monoterapia cu peginterferon alfa-2a sau peginterferon alfa-2b* este indicată în caz de contraindicații pentru ribavirină sau reacții adverse la ribavirină.

Durata terapiei:

48 săptămâni pentru genotipul 1 – viremie medie sau înaltă

48 săptămâni pentru genotipul 4 – viremie medie sau înaltă

24 săptămâni genotip 1 – viremie scăzută ( $\leq 600,000$  UI/ml)

24 săptămâni genotip 2

24 săptămâni genotip 3

24 săptămâni genotip 4 – viremie scăzută ( $\leq 600,000$  UI/ml) (51, 126, 223)

Într-un studiu efectuat în Canada, Taiwan, SUA, Australia, Franța, Spania pe un lot de 666 pacienți cu HCVC tratați cu pegasys180  $\mu$ g +copegus 1000–1200 mg, unde s-a obținut RVS durabil sunt prezentate în tabelul 22.

Tabelul 22

**Tratamentul hepatitei cronice virale C cu pegasys și copegus  
la pacienții cu ALAT mărite și ALAT normale**

Tratament	Nr. pacienților	Media, ani	Pacienți cu ARN detectat
ALAT–mărite	666	4,2	5
ALAT–normale	75	3,2	0

Din tabelul 22 constatăm că după o perioadă de urmărire de 4,2 ani, ARN-VHC detectabil a fost depistat numai la 5 din cei 666 de pacienți aflați în studiu. La pacienții cu ALAT normale, pozitivarea ARN-VHC nu a fost depistată (167). Pegasys peginterferon alfa-2a (40KD) este eficient și sigur pentru pacienții care nu au răspuns inițial cu alți interferoni pegilați plus ribavirină.

AASLD (*American Society for the Study of the Liver*) a efectuat un studiu cunoscut ca REPEAT (*REtreatment with PEGinterferon alfa2a in PATients not responding to prior peginterferon alfa2b / ribavirin combination therapy*). În studiu au fost incluși 950 de pacienți randomizați din Europa, America de Nord și America Latină. Scopul a fost de a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu peginterferon alfa 2a în asociere cu ribavirina la pacienții care nu au putut fi vindecați de terapia cu peginterferon alfa 2b (177).

Pe parcursul acestui studiu inovator, combinația de peginterferon alfa 2a în asociere cu ribavirina este administrată de-a lungul unei perioade de 48 sau 72 de săptămâni, cu sau fără o doză de inducție de peginterferon alfa 2a în primele 12 săptămâni de tratament.

**Rezultate semnificative după primele 12 săptămâni:**

- 45 % dintre pacienții cărora li s-a administrat timp de 12 săptămâni combinația standard peginterferon alfa 2a (180  $\mu$ g)+ribavirină au obținut răspuns virusologic precoce, manifestat printr-o viremie nedetectabilă sau scădere semnificativă a încărcăturii virale
- 62 % dintre pacienții cărora li s-a administrat timp de 12 săptămâni o doză din combinația peginterferon alfa 2a (360  $\mu$ g)+ribavirină au obținut răspuns virusologic precoce (manifestat printr-o viremie nedetectabilă sau scădere semnificativă a încărcăturii virale)
- datele de siguranță intermediară demonstrează că schema inovatoare de tratament, timp de 12 săptămâni, cu o doză de inducție de peginterferon alfa 2a 360  $\mu$ g în asociere cu ribavirina, este la fel de bine tolerată ca și doza standard de peginterferon alfa 2a 180

μg în asociere cu ribavirina

Tabelul 23

### Monitorizarea tratamentului la pacienții cu hepatită cronică cu VHC

Obiectiv	Săptămâna de tratament														Săptămâna posttrata- ment			
	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	4	12	24
HLG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ALT,AST	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ARN-VHC	+			+		+			+						+			+
G	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
TSH						+			+			+			+			
RA		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			

**Monitorizarea tratamentului antiviral (inițierea tratamentului antiviral).** Alegerea tipului de tratament antiviral se face individualizat în funcție de particularitatea fiecărui pacient, de genotip, de efectele adverse care pot apare. De asemenea, este importantă experiența medicului curant în alegerea și urmărirea terapiei antivirale care trebuie corelată cu datele publicate în literatură obținute după studii tematice, cu protocol clinic național, ce vizează acest tratament.

Inițierea tratamentului antiviral presupune un bilanț complet al pacientului, anamneza, examen fizic, efectuarea hemoleucogramei complete, probelor biochimice hepatice (ALAT, ASAT, bilirubina, GGTP, albumina, fosfataza alcalina, protrombina), lipidogramei: HDLC, LDLC, trigliceride, β-lipoproteidele, evaluarea funcției tiroidiene: TSH, T3, T4, anti-TPO; probe biochimice renale ( urea, creatinina, acid uric, sumar de urină); statutul imunologic celular și cel umoral; limfocitele T ( CD4, CD8) și B, IgA, IgM, IgG, IgE, complexe imune circulante; anticorpii autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM1; crioglobulinele, Fe seric, glucoza; examenul instrumental: endoscopic, USG organelor abdominale, la necesitate tomografia computerizată standardt, rezonanța magnetică, microradiografia cutiei toracice, biopsia ficatului transcutană "oarbă", transcutană ghidată sub controlul USG sau fibroscan ori fibrotest, pentru evaluarea miniinvazivă a ficatului. Determinarea ARN-VHC (nivelul de viremie) prin PCR în regim real-time, test molecular biologic, care poate detecta cantitatea minimă de ARN-VHC (pâna la 5 UI/ml). Determinarea genotipului VHC se face atât pentru tipul de tratament având în vedere schemele terapeutice distincte în funcție de genotipul identificat, cât și pentru a avea o predilecție asupra răspunsului la tratament. Determina-

rea polimorfismului genetic (CC sau CT sau TT), localizat pe cromozomul 19, legat cu regiunea ce codează IL-28B (sau IFN 83).

Pacienții vor fi testați pentru prezența virusului hepatic B (AgHBs, anti-HBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBc), virusului hepatic D (anti-HVD) și HIV.

Tratamentul poate fi administrat pacienților cu vârsta peste 18 ani cu anti-VHC pozitivi și ARN-VHC detectabil, cu transaminaze normale sau crescute și examen histopatologic al PBH- efectuat în ultimele 12 luni, cu fibroza moderată- scor F2-, și este prompt pentru cei cu activitate necro-inflamatorie și fibroză scor F3, F4- Metavir. Indicațiile pentru pacienții cu forma de hepatită mai puțin gravă se stabilesc individual.

### **Contraindicațiile tratamentului antiviral cu interferon în HCVC:**

*Absolute:*

- depresie necontrolată, psihoze, epilepsie
- boli autoimune
- scorul Child-Pugh B7 și mai mare
- gravitatea sau cuplurile care refuză o contracepție adecvată
- boli concomitente grave, așa ca insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială necontrolată, diabet zaharat necontrolat

Pacienții cu contraindicații absolute nu trebuie să primească tratament antiviral.

*Relative:*

Indicii cercetărilor biochimice, datele de laborator ale sângelui modificate:

- hemoglobina (Hb) < 130 g/l pentru bărbați și Hb < 120 g/l pentru femei
- neutrofile <  $1500 \times 10^6/l$
- trombocite <  $90 \times 10^9/l$
- creatinina serică > 1,5 mg/dl
- cardiomiopatie ischemică pronunțată, boli ale glandei tiroidiene tratate.

**Dinamica virală.** Eradicarea virusului evidențiată prin prezența RVS este durabilă și echivalează cu vindecarea bolii. Datele inițiale, care semnalează faptul că durabilitatea clearance-ului viral la distanță de 5-12 ani este mai mare de 95 %, sunt confirmate de studii recente, care pe un eșanșion mare, cu urmărire medie de 4,1 ani, nu au evidențiat nici o recădere și doar recurență în 0,8 % din cazuri.

Răspunsul terapeutic în infecția cu virusul hepatic C este dependent de numeroși factori: caracteristicile clinico-biochimice ale pacientului și ale virusului, la care se adaugă o categorie importantă de factori dependenți de tratament și de clinicianul care a condus tratamentul.

*Factorii dependenți de pacient:*

- vârsta



- sexul
- rasa
- greutatea corporală
- rezistența la insulină
- asocierea steatozei
- asocierea altor factori nocivi (consumul de alcool)

*Factori dependenți de virus:*

- genotipul
- marimea încărcăturii virale

*Factorii dependenți de tratament:*

- tipul tratamentului (agenții terapeutici, asocierile)
- durata terapiei
- aderența la tratament (regula >80/80/80)
- managementul efectelor adverse;

*Factorii dependenți de medic:*

- gradul de informare
- experiența în domeniu
- capacitatea de comunicare;

*Factorii predictorii ai răspunsului la tratament:*

- încărcătura virală joasă ( $\leq 600.000$  UI/ml)
- genotipul viral (altul decât 1), în special 2,3;
- absența cirozei
- fibroza 1,2 după Metavir
- sexul feminin
- normoponderabilitatea
- infecția recent, la vârsta tânără/adultă (vârsta maladiei)
- infecția nouă/transfuzională

*Factorii de prognostic nefavorabil:*

- viremie mare (după unele studii peste 1000 000 UI/ml, după altele peste 2 000 000 UI/ml)
- genotipul 6
- infecție postranfuzională
- consumul de alcool
- infecția la vârsta avansată

**Tipuri de răspuns la tratamentul antiviral în HCVC:**

- *Răspuns virusologic rapid (RVR)* – ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului
- *Răspuns virusologic timpuriu (EVR) complet* - lipsa RVR, dar ARN nedetectabil la 12 săptămâni.
- *Răspuns virusologic timpuriu (EVP) parțial* - lipsa RVR, ARN-VHC detectabil la 12 săptămâni, dar cu o scădere față de valorile inițiale  $\geq 2\log_{10}$

- *Răspuns virusologic lent (DVR)* - ARN-VHC detectabil la 12 săptămâni, dar cu o scădere față de valoarea inițială
- *Nonresponder (NR)* - răspuns virusologic absent (nul): scăderea ARN-VHC cu  $< 2\log_{10}$  la 12 săptămâni de tratament, menținerea ARN-VHC sub tratament, fără a scădea sub valoarea inițială cu  $> 2\log_{10}$
- *Răspuns virusologic parțial (PR)* - scăderea ARN-VHC pe parcursul tratamentului cu  $> 2\log_{10}$  față de valoarea inițială, dar menținut pozitiv pe toată durata tratamentului
- *Breakthrough (întreruperea efectului)*. Negativarea pasageră a ARN-VHC sub tratament (obținerea EVR), dar cu repositivarea ulterioară - ARN-VHC devine detectabil în cursul tratamentului
- *Răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului (EOT)*. ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului.
- *Răspuns virusologic susținut (RVS)*. Menținerea ARN-VHC nedetectabil în ser la 24 săptămâni de la sfârșitul tratamentului, determinat printr-o metodă cu sensibilitate de cel puțin 50 UI/ml
- *Recădere (Relaps)*. Relapsul se stabilește la bolnavii care finisează tratamentul cu succes (nedeterminarea ARN-VHC la sfârșitul tratamentului), dar la care ulterior apare reactivarea virusului și nu se determină RVS. Pozitivarea ARN-VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului în perioada dintre EOT și 24 săptămâni de la întreruperea lui
- *Recădere*. Reapariția oricăruia dintre semne după anularea terapiei
- *Răspuns biochimic*. Normalizarea nivelului ALAT, ASAT
- *Răspuns histologic*. Scăderea scorului necroinflamator cu mai mult de 2 puncte față de valoarea de start și represiunea sau staționarea fibrozei.

Se individualizează astfel 3 grupe de pacienți în funcție de răspunsul virusologic:

1. Responsivi cu negativarea ARN-VHC: RVPEVR complet și parțial, DVR.
2. Nonrespondenți, la care nu se obține negativarea ARN-VHC în timpul tratamentului: răspunsul nul sau răspuns parțial.
3. Pacienți cu răspuns inițial, dar cu pierderea lui: întreruperea efectului (breakthrough) și recădere.

Cele mai importante predictive ai RVS sunt:

- genotipul VHC (nongenotipul 1)
- polimorfismul genetic (CC VS CT și TT), localizat pe cromozomul 19, legat cu regiunea ce codează IL-28B (sau IFN $\lambda$ 3), mai ales la pacienții cu genotipul 1
- stadiul fibrozei: absența fibrozei în punți sau a cirozei

Alte predictive ale RVS sunt:

- nivelul bazal al ARN-VHC ( $\leq 600.000$  UI/ml)
- doza ribavirinei  $\geq 10,6$  mg/kg și durata adecvată a tratamentului
- factorii "gazdei":
  - IMC-greutatea corporală scăzută ( $\leq 75$ kg)
  - Vârsta (sub 40 ani)
  - Sexul (feminin)
  - Absența rezistenței la insulină
  - Activitatea probelor biochimice hepatice: ALAT (la limita superioară a normei)
  - Lipsa coinfecției cu alte virusuri hepatotrope sau cu HIV (18, 51, 96, 126, 177, 261).

### Polimorfismul IL-28B și răspunsul terapeutic la pacienții infectați cu VHC

IL 28B- gena care codifică interferonul  $\lambda 3$  (IFN- $\lambda 3$ )- formează împreună cu IL 28A și IL 29 un cluster de gene localizat pe cromozomul 19 (19q13). IL28B este situată în amonte și orientată invers față de IL28A; polimorfismul rs 12979860 se găsește în amonte de cele două gene, fiind mai apropiat de IL28B. IFN- $\lambda 3$  aparține familiei IFN- $\lambda$ , împreună cu IFN- $\lambda 1$  și IFN- $\lambda 2$  ce sunt codificate de IL29 și respectiv IL28A. Interferonii  $\lambda$  sunt considerați interferoni de tip 3 și constituie citochine antivirale endogene potente; prezintă de asemenea multe caracteristici în comun cu interferonii tip I. Acțiunile IF- $\lambda$  sunt mediate printr-un receptor unic, IFN- $\lambda$ R, care are o distribuție hepatică mai specifică decât receptorii pentru interferonii tip I ubiquitari. Receptorii prezintă o cale comună de transducție a semnalului prin intermediul Janus-kinazelor și activatorilor de transcripție ( JAK-STAT); aceasta va conduce la activarea intranucleară a genelor stimulate de interferon (13, 53, 75, 76, 164, 234, 235, 248). Studiile au aratat ca IFN- $\lambda$   $\frac{1}{2}$  prezintă in vitro o activitate antivirală împotriva HCV; deși efectul este slab comparativ cu cel al INF-alfa este posibil ca în asociere să exercite un efect sinergic.

Mecanismele biologice prin care polimorfismul IL28B intervine în răspunsul la terapia antivirală și la clearance-ul spontan al virusului nu sunt cunoscute. Pare plauzibilă ipoteza că acesta ar afecta sistemul INF- $\lambda$ . Complexitatea interacțiunii dintre VHC și sistemul imunitar al gazdei sugerează că acest efect ar fi interactiv și s-ar exercita la mai multe niveluri.

Polimorfismul IL28B se prezintă prin următoarele genotipuri (tab.24):

- genotipul IL 28B C/C homozigot
- genotipul IL 28B C/T heterozigot
- genotipul IL 28B T/T homozigot

Pacienții cu genotip IL28B-CC au prezentat o rată a răspunsului RVS

de două ori mai mare, decât purtătorii variantei TT. Rata de clearance spontan al virusului HCV a fost semnificativ mai ridicată la subiecții cu genotip CC.

Tabelul 24

## Rata RVS în funcție de genotipul IL28B

Genotip rs12979860	HCV-Clearance spontan	RVS la o terapie antivirală
CC/C	51,8-53,8%	Cca 55-80%
C/T	27,8-33,0%	Cca 20-40%
T/T	20,8-31,4%	Cca 20-35%

Modul în care acest polimorfism influențează răspunsul imun al organismului la infecție este dependent de secreția de IL28B (Interferon-lambda-3):

- **pacienții cu genotipul IL28B C/C au probabilitate de 80 % de a răspunde la tratamentul antiviral standard.** Această informație poate contribui la creșterea complianței pacienților și la asigurarea suportului necesar pentru continuarea tratamentului atunci când apar reacții adverse care necesită sau nu reducerea dozelor

- **este posibil ca pacienții cu genotipul favorabil C/C să prezinte o rată adecvată de RVS la administrarea tratamentului standard pe o perioadă mai scurtă (24 săptămâni față de 48 săptămâni).** Alternativ, adăugarea de agenți antivirali direcți (DAAV) la pacienți cu genotipul C/C poate contribui și mai mult la reducerea duratei de tratament

- **pacienții cu genotipul 1 VHC, care nu au obținut un RVR, dar care prezintă genotipul favorabil C/C, au șansa de 65 % de eradicare a infecției**

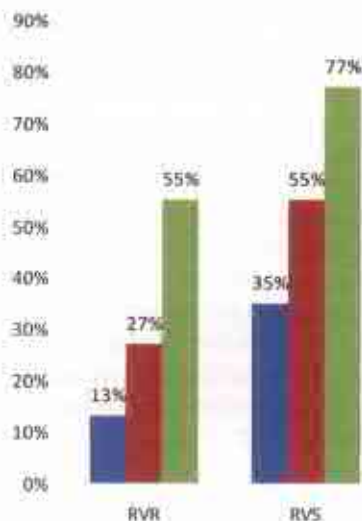
- **genotipul C/C este asociat cu afectarea mai redusă a metabolismului lipidic, reflectată în prevalența mai scăzută a steatozei hepatice, asociată infecției HCV**

- **pe baza datelor disponibile, pacienții care prezintă un genotip nefavorabil ( C/T sau T/T) ar trebui să fie incluși în categoria "dificil de tratat" în același mod ca și alți factori de prognostic negativ (de exemplu, fibroza avansată).** Este posibil ca adăugarea de DAAV să atenueze efectul genotipului asupra SVR; cu toate acestea sunt necesare studii suplimentare pentru confirmarea acestui efect (164, 235, 248)

**Limite și interferențe.** Genotipul IL28B nu are o valoare predictivă pozitivă de 100 % pentru RVS, de aceea nu trebuie utilizat ca factor predictiv unic în stabilirea deciziilor terapeutice. Un studiu recent a demonstrat că riscul de recădere după tratamentul antiviral standard este dependent de viremia reziduală minimă și nu de genotipul IL28B (234). Polimorfismul IL28B nu a fost asociat cu clearance-ul altor infecții virale cronice (HBV sau HIV) (13, 53, 75, 76).

**Importanța negativării ARN-VHC în săptămâna a 4 (RVR) și în săptămâna a 12 (pEVP, cEVP și absența EVP) pentru obținerea RVS a fost demonstrată (55, 126) într-un studiu care a cuprins 569 de pacienți cu HCVC, tratați cu pegasys 180 μg/ săptămână plus copegus 1000/1200 mg/zi timp de 48 săptămâni.**

**Un alt studiu, prezentat în 2012 la ședința EASL de P. Ferenci, a demonstrat încă odată importanța negativării ARN-VHC la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului pe un lot de 2109 de pacienți cu genotipul 1 tratați cu pegasys și ribavirină timp de 48 săptămâni (fig. 15) (126).**



*Fig. 15. Pronosticul RVR înalt pentru obținerea RVS la pacienții cu HCV, genotipul 1 tratați cu pegasys plus ribavirină.*

Din fig. 15 constatăm că cu cât mai mare a fost procentul de negativare a ARN-VHC la 4 săptămâni, cu atât mai mare a fost procentul de obținere a unui RVS (55 VS 77%). Din tipurile de răspuns la tratamentul antiviral constatăm că:

- **ARN-VHC se apreciază până la tratament, peste 4,12,24 săptămâni și din exemplele prezentate RVS este direct proporțional cu viteza dispariției ARN-VHC, cu cât mai repede dispare virusul, cu atât este mai bun RVS (126, 152, 223)**
- **tratamentul infecției cu VHC de orice genotip trebuie să fie întrerupt, dacă după 12 săptămâni ARN-VHC a scăzut cu mai puțin de  $2 \log_{10}$  UI/ml sau dacă peste 24 de săptămâni ARN-VHC este încă detectabil ( $\geq 50$  UI/ml)**

- **la bolnavii cu RVR, cu viremie inițial joasă <400 000-800 000 UI/ml, tratamentul poate fi efectuat:**
  - în genotipurile 1-4, timp de 24 săptămâni
  - în genotipurile 2-3, timp de 12-16 săptămâni
  - dacă sunt predictorii de răspuns negativ (fibroză, ciroză, sindrom metabolic, insulinorezistență), dovezile pentru un tratament de scurtă durată sunt insuficiente
  - pacienții cu EVP (răspuns virusologic timpuriu), când ARN-VHC este detectabil peste 4 săptămâni, dar e nedetectabil peste 12 săptămâni, se tratează timp de 48 săptămâni, independent de genotip și nivelul de viremie până la tratament
  - bolnavii cu genotipul 1 sau cu orice alt genotip cu răspuns virusologic lent (DVR) se tratează 72 săptămâni

#### **Când micșorăm doza sau anulăm tratamentul:**

- doza de pegasys se micșorează dacă neutrofilele scad sub  $750 \times 10^6/l$  sau cantitatea de trombocite este mai mică de  $50 \times 10^9/l$
- tratamentul se întrerupe dacă neutrofilele scad sub  $500 \times 10^6/l$  sau cantitatea de trombocite este mai mică de  $25 \times 10^9/l$  sau apare depresia gravă
- dacă neutrofilele sau trombocitele revin la cifrele precedente, se face tratamentul, dar cu o doză de pegasys redusă
- dacă hemoglobina se micșorează sub 100g/l doza de ribavirină se micșorează temporar până la 200 mg/zi, dacă hemoglobina scade sub 85g/l ribavirina se anulează
- tratamentul trebuie oprit în caz de hepatită fulminantă (ALAT  $\geq 10 \times$  limita superioară a normei, dacă nu era deja prezentă la momentul începerii tratamentului sau în caz de sepsis sever)

#### **Măsurile pentru îmbunătățirea răspunsului la tratamentul anti-viral:**

- respectarea deplină a programului terapeutic ar trebui să fie obiectiv în scopul de a optimiza ratele de RVS
- greutatea corporală peste limita normală influențează negativ răspunsul la PEG-IFN și ribavirină
- reducerea greutății corporale înainte de tratament poate crește probabilitatea RVS
- rezistența la insulină este asociată cu eșecul terapeutic
- în caz de consum cronic de alcool este necesară abținerea
- atunci când hemoglobina scade sub 100 g/l, poate fi administrată eritropoietina recombinată (EPO), în scopul de a evita reducerea dozei de ribavirină sau întreruperea tratamentului
- utilizarea factorilor de creștere granulocitare (filgrastim) poate fi utilă pentru a gestiona neutropenia și astfel pentru a îmbunătăți

- tolerabilitatea. Nu există dovezi că neutropenia din timpul terapiei antivirale este asociată cu episoade mai frecvente de infecție sau că utilizarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare reduce rata de infecții și/sau îmbunătățește ratele de RVS
- trombocitopenia: se sugerează a ține cont de riscul de tromboze ale venei porte la utilizarea agoniștilor receptorilor trombopoetinei (eltrombopag) pentru corecția trombocitopeniei
  - pacienții cu antecedente și/sau semne de depresie ar trebui să fie consultați de un psihiatru înainte de terapie
  - pacienții care vor dezvolta depresie în timpul tratamentului ar trebui tratați cu antidepresive
  - terapia antidepresivă preventivă poate reduce incidența depresiei în timpul tratamentului fără nici un impact asupra RVS (51, 126, 152, 223)

#### **Monitorizarea pacienților cu HCVC posttratament:**

- Pacienții cu HCVC cu RVS trebuie să fie testați la activitatea ALAT, ARN-VHC peste 48 și 96 săptămâni după tratament. Se așteaptă ARN-VHC negativ și ALAT cu valori normale (tab. 23)
- Pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală C cu RVS trebuie să fie cercetați suplimentar la fiecare 6 luni pentru excluderea cancerului hepatocelular (USG, alfa-fetoproteina) și anual pentru evaluarea varicelor esofagiene (FEGDS)
- Pacienții infectați cu genotipul 1, care au suferit eșec la tratamentul cu pegasys + ribavirină nu ar trebui să fie repetați în același regim de terapie. Aceștia pot fi tratați cu o combinație triplă: pegasys + ribavirină + inhibitor de protează (telaprevir sau boceprevir).
- Bolnavii fără RVS după tratament cu pegasys pot fi tratați repetați cu aceeași terapie, dacă ei au indicații urgente pentru tratament sau/și dacă sunt dovezi de terapie neadecvată cu pegasys + ribavirină (doza parțială sau aderentă scăzută în primul curs de terapie antivirală).
- Pacienții infectați cu alte genotipuri decât 1, la care prima terapie cu pegasys cu sau fără ribavirină nu a fost eficientă, pot fi tratați repetați cu pegasys + ribavirină în lipsa altor opțiuni.
- Tratamentul de întreținere cu doze mici de pegasys nu este recomandat

#### **Noi abordări în tratamentul hepatitei cronice virale C**

Schemele de tratament utilizate până în prezent au dezavantajul că nu reușesc să asigure șansa vindecării pentru un număr destul de important de pacienți infectați cu genotipul 1. Acest fapt a constituit o permanentă provocare pentru a cerceta și obține noi scheme de tratament care să aibă o eficiență sporită. Avem șansa ca în prezent o parte din medicamentele antivirale, în special inhibitori de proteaze, acceptați în practica medicală să fie o șansă reală de vindecare pentru pacienți cu eșec anterior la terapia antivirală. În anul 2011 (mai și septembrie) în unele state din lume ca: SUA, Marea Britanie, Germania, Elveția și Franța a fost aprobată tripla terapie cu peginterferon, ribavirină+boceprevir și peginterferon, ribavirină+telaprevir în tratamentul hepatitei cronice virale C.

**Boceprevir** (Victrelis, Merck), un inhibitor al proteazei NS3 a virusului hepatic C, a fost utilizat alături de tratamentul standard cu peginterferon alfa 2b la pacienții naivi cu HCVC genotip 1. A fost studiată eficiența și siguranța, utilizând doza de 800 mg de 3 ori pe zi (fiecare 7-9 ore) timp de 28 sau 48 săptămâni pentru pacienții, care au susținut RVR, s-a obținut RVS în 94 % din cazuri în tratamentul de 48 săptămâni și 82 % - de 28 săptămâni, iar pentru cei cu EVR a obținut RVS în 79 % și, respective, în 29 % pentru același interval de administrare. Rezultatul a fost mult mai bun la pacienții la care s-a făcut 4 săptămâni de inducție cu interferoni și ribavirină. În SUA și Europa au fost aprobate următoarele regimuri de triplă terapie bazate pe interferon, boceprevir și ribavirină (fig.16) (6, 9, 51, 57, 84, 85, 89, 96, 152, 166, 167, 168, 223).

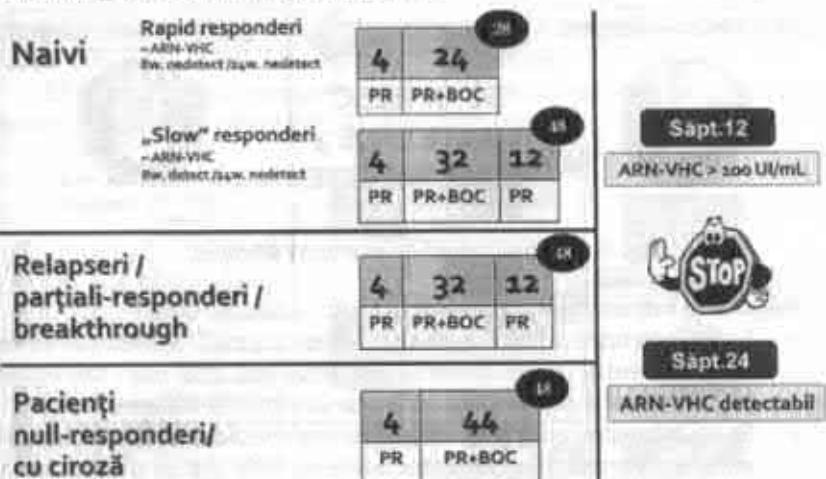
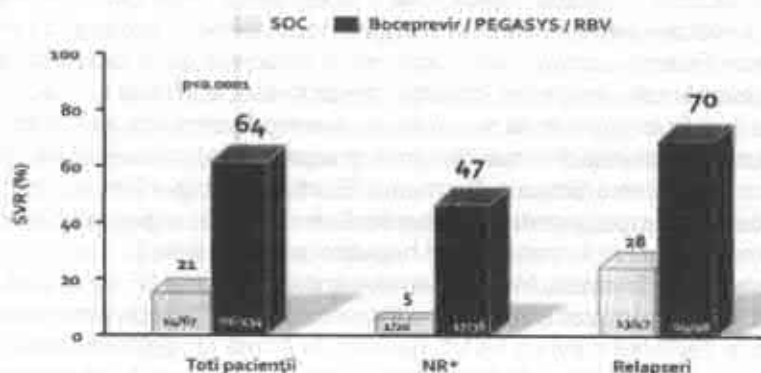


Fig. 16. Regimuri de triplă terapie bazate pe INF+RBV+Boceprevir.



În fig. 17 sunt prezentate rezultatele triplei terapii - Pegasys+RBV+ Boceprevir -, la nonrespondenți și relapseri.



\*NR: scădere cu cel puțin 2log ARN-VHC la săptămâna 12 (EVR)

Fig. 17. Pegasys poate fi prescris și cu boceprevir în tripla terapie în HCV 1,2.

Din fig. 17 se observă că la relapseri s-a obținut RVS în 70 % din cazuri, iar la nonrespondenți la 47% la cei aflați în studiu. În fig. 18 sunt prezentate regulile de întrerupere a terapiei cu boceprevir.



Fig. 18. Boceprevir: reguli de întrerupere a terapiei.

#### Reguli de întrerupere a tratamentului:

- Se va întrerupe administrarea schemei cu cele trei medicamente dacă pacientul prezintă niveluri de ARN-VHC mai mari sau egale cu 100 UI/ml la săptămâna a 12-a de la inițierea tratamentului
- Se va întrerupe administrarea celor trei medicamente dacă pacientul a prezentat niveluri detectabile de ARN-VHC la săptămâna a 24-a de la inițierea tratamentului

Tratamentul cu boceprevir este costisitor- 4000\$ pentru o lună.

**Telaprevir** (Incivek, Vertex, Pharmaceuticals; Incivo, Johnson & Johnson) este un nou inhibitor al proteazei NS3-4A. Administrarea de telapre-

vir împreună cu tratamentul standard cu peginterferon alfa 2A+ ribavirină în doză de 700 mg (2 tablete) de 3 ori pe zi timp de 12 săptămâni, apoi continuând tratamentul numai cu peginterferon și ribavirină timp de 24 sau 48 săptămâni la pacienții naivi cu HCVC a dus la o creștere considerabilă a răspunsului virusologic susținut. Astfel la cei cu RVR 81 % au susținut RVS. Zeuzem, 2011 (277), pe un lot din 663 de pacienți cu HCVC în tripla terapie peginterferon alfa 2a în doză de 180 μg subcutan odată pe săptămână + ribavirină 1000-1200 mg timp de 48 săptămâni, în primele 4 săptămâni cu placebo, iar următoarele 12 (4-16) săptămâni telaprevir în doză de 750 mg de 3 ori în zi, a obținut RVS la 88 % din relapseri, la 54 % din parțial respondenți și la 33% din nul respondenți.

Un alt studiu (10) s-a comparat RVS în tripla terapie comparativ cu tratamentul standard, obținându-se rezultatele prezentate în tabelul 25.

Tabelul 25

**Tripla terapie peginterferon alfa-2a+ribavirină+telaprevir comparativ cu tratamentul stand**

Pacienți	Peginterferon alfa-2a + ribavirină + telaprevir, RVS %	Peginterferon alfa 2a + ribavirină, RVS%
Naivi	79	44
Relapseri	88	24
Nonrespondenți	41	5

Din tabelul 25 constatăm că tripla terapie este net superioară în obținerea RVS în toate grupele de pacienți. Tratamentul cu telaprevir este foarte costisitor- 3300 euro timp de o săptămână.

EASL prezintă următoarele regimuri de triplă terapie bazate pe interferoni, ribavirină și telaprevir (51, 126, 152) (fig. 19).



Fig. 19. Regimuri de triplă terapie bazate pe IFN+Telaprevir+RBV.

În figura 20 sunt prezentate regulile de întrerupere a triplei terapii IFN+Telaprevir+RBV.



Fig.20. Telaprevir: reguli de întrerupere a terapiei.

#### Tratamentul se întrerupe:

- ARN-VHC > 1000 UI/ml la săptămâna a 4-a de la inițierea tratamentului
- ARN-VHC > 1000 UI/ml la săptămâna a 12-a de la inițierea tratamentului
- ARN-VHC detectabil la săptămâna a 24-a de la inițierea tratamentului

RVS cu tripla terapie versus PEG/RBV la pacienți naivi infectați G1 este prezentată în fig. 21 (84, 85).

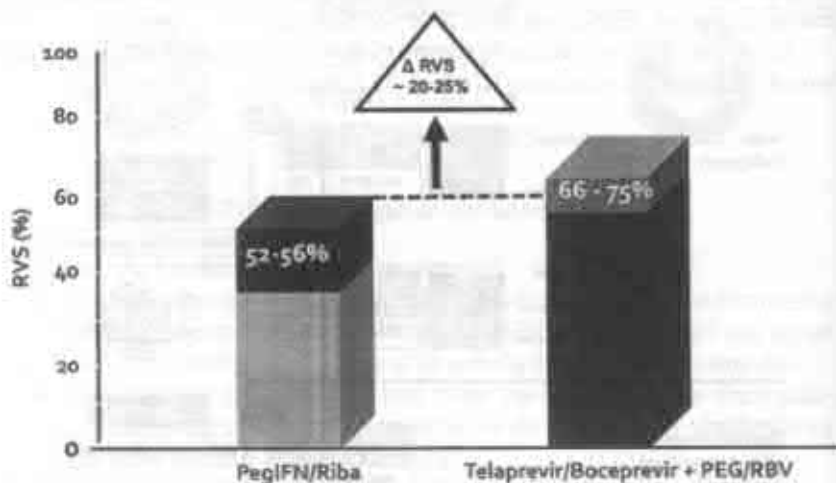


Fig. 21. RVS cu tripla terapie comparativ cu PEG/RBV la pacienți naivi infectați G1.

Din figura 21 observăm că s-a obținut RVS la 66-75 % în tripla terapie comparativ cu tratamentul antiviral standard (52-56 %). RVS cu tripla terapie versus PEG/RBV la pacienții cu eșec anterior infectați G1 este prezentat în fig. 22.

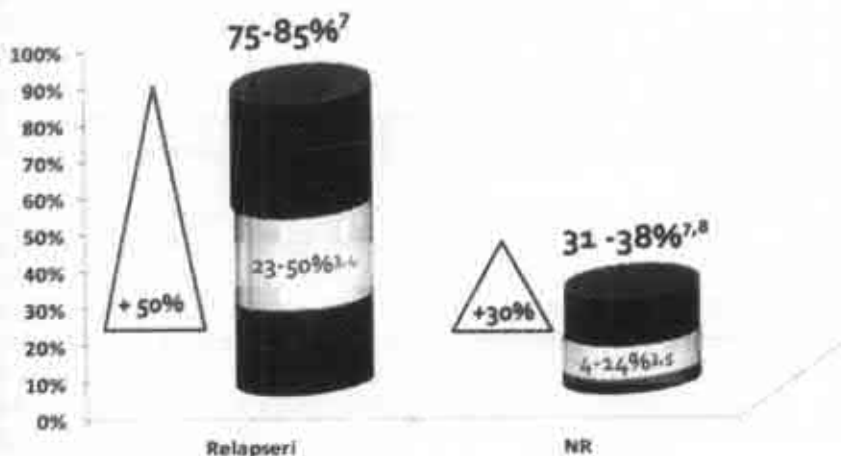


Fig. 22. RVS cu tripla terapie comparativ cu PEG/RBV la pacienții cu eșec anterior infectați G1.

Din fig. 22 constatăm că tripla terapie este foarte eficientă (75-85 % față de 23-50 %, 4-14 %) la pacienții cu eșec anterior la tratamentul antiviral standard.

Lumea medicală este **în permanentă** căutare de noi soluții în tratamentul HCVC și anume:

- să fie cu o eficiență superioară (95-100 % RVS)
- cu eficiență superioară la pacienții cu eșec anterior, mai ales la nonresponderi anterior
- administrarea mai facilă (odată pe zi)
- profil de siguranță mai bun

În decembrie 2013 FDA (*Food and Drug Administration*) din SUA a aprobat în tratamentul HCVC un nou medicament – sofosbuvir, cu administrarea orală. Sofosbuvir este un analog nucleotidic, inhibitor al ARN polimerazei NSSB ARN dependente, fiind aprobat în biterapie cu ribavirină în tratamentul HCVC genotipurile 2 și 3 timp de 12 săptămâni și în triplă terapie cu ribavirină și interferon pegilat la pacienții naivi cu HCVC, genotipurile 1 și 4 timp de 24 săptămâni.

La începutul anului 2014 AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) și IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) au elaborat și

**publicat managementul tratamentului HCVC recomandând** ca tratament de prima linie sofosbuvir și ribavirină cu sau fără interferon pegilat în genotipurile 1 și 6. Tratamentul cu sofosbuvir costă 84 000 \$ timp de 12 săptămâni și 168 000 \$ timp de 24 săptămâni. Sofosbuvir se administrează pe calea orală în doze de 400 mg (1 tabletă) odată în zi în biterapie sau triplă terapie. În monoterapie nu este recomandat. Din datele obținute în 6 trialuri clinice, în care au fost incluși 1947 de pacienți cu HCVC, RVS a fost obținut de la 89 % până la 95 % din pacienții cu genotipul 2 și de la 61 % până la 63 % din pacienții de genotipul 3 tratați cu sofosbuvir și ribavirină, și 89 % RVS în tripla terapie la pacienți cu genotipul 1 timp de 12 săptămâni.

Studiul P7977 – 1231 (FISSION) (69, 70) a evaluat tratamentul cu sofosbuvir + ribavirină (SOF + RBV) timp de 12 săptămâni. 256 de pacienți naivi cu HCVC și sofosbuvir + ribavirină + peginterferon (SOF + RBV + PEG), 243 de pacienți, RVS a fost obținut la 95 % din pacienții cu HCVC genotipul 2 și 56 % cu genotipul 1. În al doilea lot RVS a fost obținut în 78 % din cazurile cu G2 și 63 % - în G3.

În studiul G5-US-334-0110 (NEUTRINO) (70) s-a evaluat tratamentul combinat SOF (400 mg/zi) + PEG (180 μg/spt) + RBV (1000 și 1200 mg/zi) pacienți cu HCVC (327 de pacienți) timp de 12 săptămâni și s-a obținut RVS HCVC G1 (292 de pacienți) – 89 % (GT1a, 92 %, GT1b 82 %) și GT4 (28 de pacienți) – 96 % fără de tratamentul standard, care a fost de 60 % ( $P \leq 0001$ ), relapseri – 9 %.

**Simeprevir** (TMC 435, denumirea comercială – *Olysio, Medivor and Johnson and Johnson's pharmaceutical division Janssen pharmaceutical*) a fost aprobat în tratamentul HCVC G1 în Japonia, SUA și UE, în toamna anului 2013. Simeprevir este un inhibitor de protează NS3/4A, capsule 150 mg. A fost aprobat în tratamentul combinat cu peginterferon și ribavirină și cu alți agenți cu acțiune antivirală directă: daclatasvir și sofosbuvir. Costul tratamentului cu simeprevir pe o durată de 12 săptămâni constituie 65 000 dolarii \$. Simeprevir se administrează cite o capsulă, 150 mg odata în zi. În trei studii randomizate dublu orb, placebo, faza III (C 208, C 216 și HPC 3007) în triplă terapie simeprevir + peginterferon alfa 2a + ribavirină – la pacienții (n=781) cu HCVC G1 s-a obținut RVS la 80 % din pacienții naivi și 70 % - la relapseri (63, 65, 102, 113, 114, 126, 154, 155, 236, 266). În alt studiu (296) se prezintă rezultatele comparative ale tratamentului standard la pacienții naivi, HCVC genotipul 1, peginterferon alfa 2a + ribavirină și triple terapii (tab. 26):

- RBV+BOC+PEG-INFα-2a
- PEG-INFα-2a+RBV+TEL
- PEG-INFα-a+RBV+Sim
- PEG-INFα-2a+RBV+Sofo

Tabelul 26

**Tratamentul standard PEG-INFa-2a comparativ cu tripla terapie: boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir**

	RVS 12	95%	P versus PR
Peginterferon alfa 2a+ribavirină	47%	41-52%	-
Boceprevir+PR	73%	68-77%	0,001
Telaprevir+PR	74%	69-79%	0,001
Simeprevir+PR	76%	70-81%	0,001
Sofosbuvir+PR	83%	79-87%	0,001

Din tab. 26 concluzionăm că cel mai înalt RVS a fost obținut în tratamentul cu sofosbuvir+peginterferon alfa 2a+ribavirină – 83 % și simeprevir – 76 %. Până la momentul înregistrării au fost efectuate 38 trialuri clinice: 7 - faza a III-a, 2 - faza IIb, 2 - faza IIa, 27 - faza I unde au fost antrenati în studiu 2292 persoane, din care 2362 cu HCVC. În aprilie 2014 în SUA FDA a aprobat în tratamentul HCVC încă două medicamente: daclatasvir – inhibitor-NS5A și asunaprevir – inhibitor de protează NS3 (4, 31, 49, 59, 88, 115, 126, 158, 159, 266).

**Studii clinice în desfășurare.** În tratamentul HCVC se dorește un regim terapeutic ideal care ar include:

- *Eficiență:*

- ✓ Toate categoriile de pacienți (inclusiv dificil de tratat)
- ✓ Fără risc de rezistență
- ✓ Durată scurtă
- ✓ Pangenotipică

- *Tolerabilitate:*

- ✓ Fără efecte adverse
- ✓ Fără interacțiuni medicamentoase

- *Compliance:*

- Fără INF, p. o.
- Numar redus de pastile
- Algoritm simplu de administrare
- Costuri mici

Ce va fi în următorii ani? Multiple ținte terapeutice pentru DAA (direct – acting antivirals – acțiune antivirală directă), direcții terapeutice la nivel molecular. Sunt în diferite faze de studiu clinic inhibitorii enzimelor implicale în replicarea virală:

- **Inhibitori de protează NS3/4A (31, 56, 68, 88, 104, 109, 110, 112, 126)**

- Donaprevir
- Faldaprevir (B1 201 335)

- ABT-450
- GS-9451
- GS-9256
- Vaniprevir (MK – 7009)
- MK-5172
- ACH-1625
- VH-985
- CTS-1027

**- Inhibitori nucleoz(t)idici de polimerază NS5 B (3, 54, 56, 126)**

- Mercitabine
- IDX 184
- GS-7977
- GS-938
- INX-189
- ALS-2200
- ALS-2158

**- Inhibitori de polimerază NS5 B, nonnucleoz(t)idici (35, 107, 108, 117, 243)**

- Tegobuvir
- Filibuvir
- Setrobuvir
- B1207 127
- ABT-333
- VX-222
- VX-759
- ABT-072
- BMS-791325
- IDX 375
- GS-9669

**- Inhibitori NS5 A (31, 32, 71, 87, 115, 162)**

- Daclatasvir
- BMS-824393
- CF 102
- ABT-267
- PPI-668
- PPI-461
- GS 5885
- ACH-2928
- MK-8742

**- Inhibitori de cyclophilin B (58, 59, 126, 159)**

- Alisporivir
- SCY-465

**Terapia fără interferoni ("interferon-free") în HCVC.** Există deja multiple studii în desfășurarea cu scheme „INF-free” (3, 106, 109, 110):

- ABT – 450/r + ABV-072 + RBV Studiu PILOT, pacienți naivi G116 IL 28 CC – RVS 12/24 – 91% (101, 109, 112, 126).
- ABT – 450/r + ABT-333 + RBV Studii CO-PILOT, pacienți naivi G1b RVS 12 – 94% (101, 104, 109, 112, 126).
- BI 201335 + BI 207127 ± RBV Studiu SOUND-C2 pacienți naivi G1 RVS12 – 39 – 69%. Subanaliza studiului SOUND-C2 – cirotic – RVS12 – 71% (101, 277)
- Daclatasvir + GS-7977 ± RBV – RVS4 peste 90 % printre pacienții naivi G1 (31, 32, 58, 162).

La săptămâna științifică anuală (Iunie 2014) consacrată maladiilor digestive, directorul Departamentului Hepatologie a Universității din Chicago, Donald M. Jensen, a prezentat rezultatele studiului Ion-1 despre tratamentul HCVC, G1, fără interferoni cu următoarele preparate: sofosbuvir (inhibitor nucleozidic de polimerază NS5B)+ledipasvir (inhibitor NS5A) cu sau fără ribavirină. În studiu au fost incluși 200 de pacienți divizați în 4 brațe: cu durata tratamentului 12 și 24 săptămâni. S-a obținut RVS în 97 și 99 % din cazuri.

**Peg-IFN-α baza terapiei cu 4 medicamente.** Studii recente de faza a II (117, 126, 278) au demonstrat obținerea RVS la 100 % din pacienții cu HCVC, G1 fiind utilizate peg-IFN-α + daclatasvir + asunaprivir + ribavirină. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni. În alte studii (126, 278) de terapie antivirală cu 4 medicamente: tegobuvir + inhibitor de protează NS3/4A + GS-9256 + peg-IFN-α + ribavirină la pacienții cu HCVC, G1, fiind obținut RVS în 94 % din cazuri. Durata tratamentului a fost de 28 zile.

#### **Ameliorarea mijloacelor terapeutice actuale:**

- **utilizarea de interferoni alternativi** sau metode diferite de eliberare (conjugarea cu albumină, pompe de infuzie a IFN pentru menținerea unei concentrații constante, formulări cu eliberare controlată, lipozomi incapsulați, administrare orală de inductori ai sintezei endogene de IFN)
- **medicamente ribavirin-like:** levovirină (L-izomer al ribavirinei, cu avantaj că nu este metabolizat la nivel eritrocitar în mono-, di- sau trifosfați) și viramidină (un pro-medicament, care este convertit in vitro în ribavirină, având avantajul unui timp mai îndelungat de rezidență în ficat și al unei hemolize mai reduse) (177)
- **inhibitori ai inozin-5'-monofosfat-dehidrogenazei (IMPDH)**, enzimă care limitează sinteza de novo a nucleotidelor guanozinei (VH-497); micofenolat mofetil (177)
- **histamina** (acțiune prin blocarea receptorilor H2 ai celulelor fagocitare intrahepatice, cu scăderea producției de radicali liberi de oxigen, prin inhibiția căii NADPH-oxidazei și activitate imunomodulatoare asupra celulelor NK și limfocitelor T) (177)



- **timozina a1** (reconstituirea răspunsului imun prin promovarea maturației celulelor T, restabilirea activității celulelor NK, stimularea producerii de IFN  $\gamma$  și IL – 2 și 3; (177).

#### **Alte abordări terapeutice**

**Nitazoxanid**, un medicament antiviral tiazolidic folosit pentru tratarea infecțiilor parazitare cu *Cryptosporidium parvum* și *Giarda Lamblia* s-a dovedit a avea un efect de inhibiție asupra replicării VHC, efect constant întâmplător la tratarea cryptosporidozei la pacienți cu coinfecție HIV-HVC. Primul studiu de eficiență pentru tratamentul HCVC a fost pacienți infectați cu genotipul 4, cu administrarea de 500 mg x 2/zi timp de 24 săptămâni. S-a obținut RVS la 17,4 % din pacienți cu un profil bun de administrare. Acest rezultat a determinat efectuarea studiului STEALTH-2, randomizat, dublu orb, placebo controlat, de introducere a nitazoxanidului în adiție la tratamentul cu peginterferon+ribavirină la pacienți nonrespondenți G1. Adăugarea de nitazoxanid 500 mg de 2 ori pe zi, timp de 48 săptămâni alături de PEG-INF $\alpha$ -2a 180 mg s/c /săptămână și ribavirină, după un regim de inducție de 4 săptămâni, a determinat o îmbunătățire a ratelor RVR, EVR și RVS la aceasta categorie de pacienți. Cel mai frecvent efect advers a fost diareea ușoară sau moderată (8, 49, 56, 230).

**Vaccinarea terapeutică** reprezintă o alternativă și o noutate în managementul HCVC. Un trial pilot din Belgia a investigat administrarea unui vaccin recombinat din proteina de înveliș E1, la pacienții cu HCVC. S-a observat o regresivitate a fibrozei, deși ARN-VHC nu s-a modificat semnificativ. T. Wedemeyer și colab. (2005) au prezentat rezultatele unui trial multicentric de investigare a vaccinului IC41, care constă din 5 peptide ale VHC plus L – poliarginină – ca adjuvant, administrat la pacienți nonrespondenți. Vaccinul a indus răspuns VHC specific pentru limfocitele TCD4+ și CD8+ și o scăderea a ARN-VHC cu 0,5-1 log<sub>10</sub> (96).

**Tratamentul pacienților cu HCVC genotipul 2 și 3.** Durata tratamentului antiviral PEG-INF/RBV este de 24 săptămâni. Multe studii au demonstrat că durata poate fi redusă până la 12, 14, 16 săptămâni în cazurile RVR. Nonrespondenții HCVC genotipul 2 pot fi retratați cu triplă terapie IFN/RBV/TLV (32, 43, 51, 126).

**Tratamentul pacienților cu HCVC genotipul 4, 5 și 6.** Durata tratamentului antiviral PEG-INF/RBV este de 48 săptămâni. Genotipul 4 este prevalent în Orientul Mijlociu și Egipt – 80 % (aproximativ 34 milioane de oameni), genotipul 5 în Africa de Sud și genotipul 6 în Asia de Sud-Est. (51, 126, 152, 223).

**Tratamentul pacienților relapsari. Relapsul** la tratament combinat pegasys plus ribavirină se atestă la 15-25 % din pacienți (28, 51, 126, 223). Bolnavii cu relaps stabilit după terapia antivirală standard combinată răspund pozitiv la tratamentul repetat în același regim în 32-53 % din cazuri.

După datele majorității trialurilor, persoanele cu genotipul 1, care înainte nu au răspuns la tratament cu pegasys și ribavirină la terapia repetată dau răspuns pozitiv în 4-14 % din cazuri (51, 126, 152, 223).

**Tratamentul nonrespondenților și parțial respondenților.** Una din problemele reale cu care se confruntă clinicienii în prezent este situația pacienților care au eșuat la terapiile antivirale în HCVC. Ei reprezintă peste 40 % din totalul pacienților, în primul rând, cu HCVC genotipul 1b tratați cu interferon și ribavirină, și pentru moment ei reprezintă o mare problemă din punct de vedere al atitudinii terapeuțico-clinice ce necesită a fi clarificată de medicul curant (35, 57, 62, 126, 152, 223).

În ultimii ani s-au desfășurat mai multe studii importante de retratament al pacienților cu eșec anterior, aceste studii aducând câteva concepții clare în legătură cu atitudinea corectă față de această categorie extrem de numeroasă de pacienți. Pacienții, care au eșuat anterior la monoterapia cu interferon standard sau interferon standard + ribavirină, merită să fie retratați, ratele de succes dovădindu-se comparabile cu ratele de RVS obținute la pacienții naivi

- Pentru pacienți nonrespondenți la Peg-INF+ RBV, cele mai bune rate de răspuns au fost obținute cu Peg-INF alfa-2a + ribavirină timp de 72 de săptămâni (RVS 14-16%) – studiul REPEAT (51, 126, 152, 223).
- Cele mai bune rate de răspuns au fost obținute la cei cu recădere (23-50 %) fapt care pare a confirma cost-eficiența retratamentului cu același regim terapeuțic la această categorie.
- Ținând cont de ratele de RVS obținute în triplă terapie cu inhibitor al proteazei NS3 (Boceprevir) și al proteazei NS3-4A 75-85 % la relapsuri, 40-59 % la parțial respondenți și 29-40 % la nonrespondenți, tripla terapie este o șansă reală pentru acești pacienți (6, 13, 277, 278)
- Aprobarea în tratamentul HCVC genotipul 1 a terapiei "interferon-free", pacienții cu eșec anterior vor beneficia de o șansă reală de vindecare, înaltă eficiență, obiectiv care poate fi atins doar la pacienții naivi (3, 106, 109, 110, 126).

**Tratamentul hepatitei cronice cu VHC la pacienții cu coinfecție HIV-VHC.** Pacienții cu infecția mixtă VHC+HIV au un risc crescut de progresare a bolii. Datorită îmbunătățirii supraviețuirii la pacienți HIV determinată de terapia antiretrovirală, este necesară tratarea hepatitei cronice cu VHC la acești pacienți. Monoterapia cu INF, la fel ca și în populația generală, are o eficiență redusă. Terapia combinată INF+RBV a arătat o eficiență și o siguranță similară cu populația generală.

Cel mai mare studiu, care a cuprins 900 de pacienți cu coinfecție HIV+VHC – APRICOT și a fost condus de Torriani și colab. (2004), a apreciat comparativ eficiența pegasys 180 mg/săpt. + copegas 800mg/zi, pegasys

+ placebo, INF $\alpha$ -2a 3 MUI x 3/săpt + RBV 800 mg/zi. 40 % din pacienții din brațul 1 au obținut RVS, 20 % din brațul 2 și 12 % din brațul 3. Pentru pacienții infectați cu genotipurile 2 și 3 rata răspunsului a fost de 62 % față de 29 % în genotipul 1(96, 126).

Pe de altă parte, medicația antiretrovirală înalt eficientă trebuie inițiată cu prudență la pacienți cu infecția mixtă HCVC+HIV, deoarece poate exacerba hepatita, hepato-toxicitatea fiind problema majoră la aceasta categorie de medicamente.

Neutropenia, trombocitopenia și anemia au fost cele mai frecvente reacții adverse la pacienții aflați în studiu. De aceea ar fi binevenit că tratamentul HCVC să fie inițiat înaintea terapiei active antiretrovirale care va fi temporizată pentru o perioadă.

**Tratamentul hepatitei cronice cu virusul hepatic C la dializați.** HCVC este o infecție frecventă la pacienți cu insuficiență renală cronică hemodializați cu o prevalență ce variază de la 10 la 65 % (51, 96, 126, 152, 223). Este cea mai importantă cauză de boală cronică de ficat la acești pacienți, determinând creșterea riscului de moarte la populația dializată, având impact pe menținerea grefei și supravețuirea pacienților după transplant renal.

Tratamentul este asemănător cu cel din populația generală, cu unele particularități:

- Tratamentul antiviral în HCVC la hemodializați se face în monoterapie cu interferoni sub diferite forme – INF standard sau pegilat
- Tratamentul cu ribavirină (copegus, rebetol) este contraindicat
- Perioada pretransplant renal este considerată momentul optim "de aur" pentru tratamentul pacienților cu HCVC la hemodializați
- Pentru toți pacienții, indiferent de genotip, regimul de terapie optim este acela de 48 săptămâni, cel 24 săptămâni fiind insuficient.

## EFECTE ADVERSE ALE TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ ȘI MANAGMENTUL LOR

Incidența în creștere a hepatitei cronice cu virusul hepatic C la nivel mondial reprezintă o provocare continuă pentru îmbunătățirea managementului terapeutic. Este bine cunoscut că tratamentul de elecție este cel antiviral combinat interferoni și ribavirină. Deși noi agenți farmacologici (pegasys, peginterferon) au crescut semnificativ rata răspunsului virologic susținut, amploarea efectelor adverse secundare terapiei combinate: nu diferă foarte mult de cea standard, afectând până la 80% din pacienți. Spectrul foarte variat al efectelor adverse, cuprinde simptome bine cunoscute și descrise în literatura de specialitate (51, 96, 83, 126, 152, 177, 223, 303, 307, 309) sunt prezentate în tab. 27.

Tabelul 27

Reacțiile adverse în timpul tratamentului combinat IFN+ ribavirină, rata reducerilor dozei și anularile de tratament

Reacții adverse	IFN		IFN+ ribavirină	
	24 săptăm. (n=231)	48 săptăm. (n=225)	24 săptăm. (n=228)	48 săptăm. (n=228)
	Procente			
Sindromul pseudogripal	63	67	63	66
Cefalee	62	72	68	70
Stare de rău	7	5	4	11
Mialgii	57	63	61	64
Artralgii	27	36	30	33
Febră	68	46	57	49
Semne gastrointestinale				
Anorexie	16	19	27	55
Dispersie	6	9	14	16
Vomă	10	13	11	9
Greturi	35	33	38	46
Dureri abdominale	17	20	15	14
Semne psihice				
Anxietate	9	13	10	18
Depresie	25	37	32	36
Labilitate emoțională	6	8	7	11
Iritabilitate	19	27	23	32
Insomnie	27	30	39	39
Semne din partea tractului respirator				
Dispnee	9	10	19	18
Faringită	9	10	11	20
Sinuzită	7	14	9	10
Semne dermatologice				
Alopecie	27	28	28	32
Prurit	9	8	21	19
Piele uscată	4	8	8	15
Inflamații la locul infectării	10	14	13	12
Anularea terapiei din cauza oricărei reacții adverse	8	14	8	21
Reducerea dozei din cauza anemiei	0	0	7	9
Reducerea dozei din cauza altor reacții adverse	12	9	13	17

- Sunt incluse reacții adverse întâlnite la cel puțin 10 % din pacienți
- Doza zilnică de ribavirină a fost redusă la 600 mg pentru pacienții cu hemoglobină mai mică de 10g/dl, iar tratamentul cu ribavirină a fost anulat la pacienții cu hemoglobină < 8,5g/dl
- În cazul reacțiilor adverse la interferoni doza a fost micșorată până la 1,5MU. x3/săpt.

Rezultatele studiului IDEAL (256) sunt prezentate în tab. 28. (152)

**Tabelul 28**

**Frecvența efectelor adverse apărute în timpul tratamentului cu PEG-IFN și ribavirină**

Simptome	Peginterferon Alfa-2a și ribavirină (%)	Peginterferon Alfa-2b și ribavirină (%)
Oboseală	66	63
Cefalee	50	42
Greață	42	36
Insomnie	39	41
Frisoane	39	23
Anemie	34	34
Mialgii	27	23
Neutopenie	26	31
Depresie	26	31

Rezultatele studiului IDEAL ne oferă o evaluare completă a celor mai frecvente efecte adverse secundare terapiei antivirale cu PEG-IFN și RBV, și confirmă datele publicate în studiile anterioare. Întreruperea precoce a tratamentului a fost necesară la 13 % din pacienții tratați, iar reducerea dozelor la 43 %.

**Simptomele constituționale**, precum oboseala, cefaleea, febra, mialgiile, artralgiile, sunt cele mai comune simptome determinate de tratamentul cu interferoni și pot fi ameliorate prin administrare, înainte cu 30 minute și după doza de PEG-IFN, de paracetamol 500 mg *per os* și hidratare corespunzătoare.

**Efecte adverse hematologice.** Anemia este determinată de efectul hematopoietic supresiv al PEG-IFN, dar mai important este anemia hemolitică produsă de RBV. Nivelul Hb poate scădea cu până la 3g/dl, astfel încât 9% din pacienții tratați necesită o micșorare a dozei de RBV pentru a menține la un nivel satisfăcător Hb (>10g/dl). Anemia rebelă poate fi corectată cu eritropoietină (40 000 UI s.c./săpt.), care influențează calitatea vieții pacienților, aderența la terapie și, implicit, răspunsul la terapie. În cazurile severe, cu Hb < 8,5g/dl, care nu pot fi corectate după 8 săptămâni cu eritropoietină în doza și frecvența menționată mai sus, doza se va mări până la 60 000 UI s.c./săpt., cu reducerea sau întreruperea temporară a administrării de RBV timp de 4 săptămâni. (256) Deși s-a demonstrat că

reducerea dozei de RBV nu este un factor predictiv negativ al recăderilor, a fost confirmată importanța dozei adecvate în obținerea RVS.

**Neutropenia.** Ghidurile terapeutice recomandă reducerea dozelor de PEG-IFN la un număr mai mic de 750 neutrofile/mm<sup>3</sup> și stoparea sub 500 neutrofile/mm<sup>3</sup>, deși riscul infecțios maxim apare la un conținut sub 100 granulocite/mm<sup>3</sup>. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați săptămânal prin hemoleucogramă și trombocite. Administrarea de filgrastim trei zile consecutiv, premergător administrării de PEG-IFN, poate fi soluția pentru prevenirea reducerii dozelor adecvate (51, 96, 125, 152, 223).

**Trombocitopenia** se prezintă ca o scădere cu 10-50 % a numărului de trombocite, fiind atribuită blocării posttranscripționale a trombocitopeniei sau sechestrării capilare a trombocitelor. În cazurile severe, mediate imun, sunt necesare suprimarea tratamentului și administrarea de trombocite (1, 2, 96, 132, 152, 309).

**Utilizarea de epoietină alfa și beta pentru susținerea terapiei antivirale optime.** Epoietina se administrează dacă Hb scade < 10 g / dl (sau scădere cu mai mult de 2 g în decursul unei săptămâni - de la o administrare la alta) pentru a preveni scăderea Hb sub 10g / dl și în consecință modificarea dozelor de ribavirină. (51, 96, 126, 152, 294). În fig. 23 se prezintă algoritmul de tratament cu epoietină.

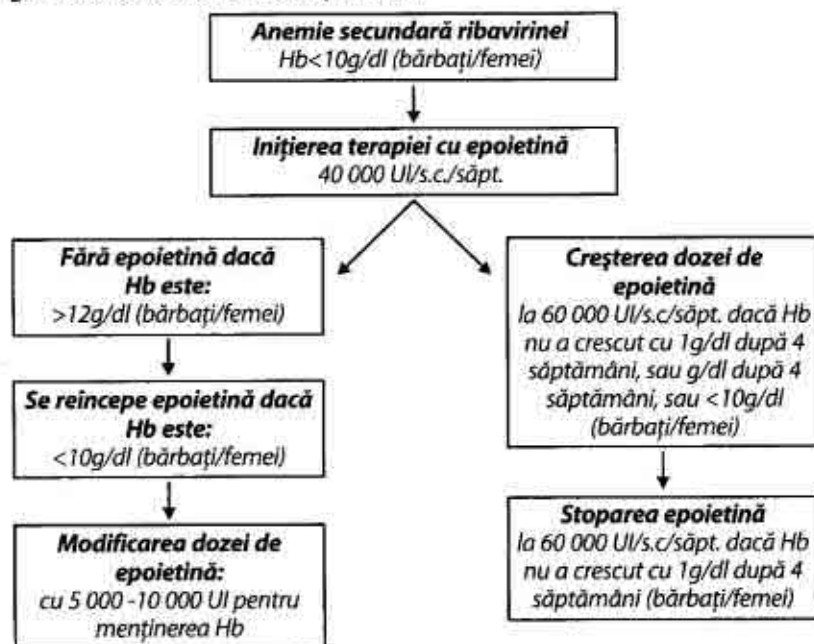


Fig. 23. Schema de tratament cu epoietină.

## TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de filgrastim (neupogen) pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime.

Schema de tratament - doze

1. se începe administrarea de filgrastim  $5\mu\text{g}/\text{kgc}/\text{zi}$  subcutan timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la  $1\,000\text{ mm}^3$  (51, 96, 126, 152, 223):
  - Gr:  $750\text{-}1.000\text{ mm}^3$ :
    - filgrastim  $5\mu\text{g}/\text{kgc}/\text{zi}$  s.c. timp de 3 zile
    - doză întreagă de interferon
  - Gr:  $500\text{-}750\text{ mm}^3$ :
    - filgrastim  $5\mu\text{g}/\text{kgc}/\text{zi}$  s.c. timp de 3 zile
    - reducerea dozei de interferon conform indicațiilor fiecărui produs
  - Gr:  $< 500/\text{mm}^3$ 
    - filgrastim  $5\mu\text{g}/\text{kgc}/\text{zi}$  timp de 3 zile
    - întreruperea interferonului conform indicațiilor fiecărui produs

**Tratamentul trombocitopeniei.** Corectarea trombocitopeniei asociată reacțiilor adverse în tratamentul antiviral cu pegasys și ribavirină în HCVC se efectuează cu eltrombopag până la atingerea nivelului de  $> 100\,000$  trombocite. De regulă, trombocitopenia apare în săptămâna a 4-a de tratament conform studiilor LOCF. Cele mai bune răspunsuri cu eltrombopag au fost obținute cu doza de 75 mg pe zi, în comparație cu placebo și doze de eltrombopag de 30 mg pe zi și 50 mg/zi. (1, 2, 96, 126, 132, 152).

**Monitorizarea** se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

**Simptomele neuropsihice** includ tulburări de cogniție, de dispoziție și personalitate, depresie și chiar tendințe suicidale.

**Depresia**, cea mai severă dintre manifestările psihice, apare la aproximativ 20-30 % din pacienții tratați cu Peg-IFN și RBV. Mecanismul depresiei, ce implică modificări ale sistemului adrenergic, serotoninergic, opioid și neuroendocrin, rămâne încă speculativ. Sulkowski și colab. au raportat o rată de 59 % a evenimentelor psihiatrice pe parcursul terapiei antivirale combinate cu peginterferoni și ribavirină. Depresia severă, cu risc vital, apare la 1-2 % din pacienți. În privința managementului tulburărilor psihiatrice apărute pe parcursul terapiei, clasa SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) este considerată mai eficientă și mai bine tolerată decât anti-depresivele triciclice, mai ales dacă ținem cont de potențarea efectelor cognitive produse de cele din urmă în timpul tratamentului cu IFN. Paroxetina, în doză de 20-50 mg/zi, poate avea un important efect anxiolitic la pacienții cu depresie. (243, 244)

**Boala tiroidiană.** Aproximativ 1-6 % din pacienții tratați cu PEG-IFN dezvoltă patologie tiroidiană pe parcursul terapiei. Creșterea ATPO, adesea anterioară începerii tratamentului dar neinvestigată, pune sub semnul întrebării rolul direct al PEG-IFN în declanșarea tiroiditei antiimune. Pacienții hipotiroizieni necesită însă tratament de substituție concomitent.

**Efecte adverse pulmonare.** Pneumonia interstițională, alveolară, sarcoidoza sau bronșiolita obliterantă sunt cazuri excepționale raportate în timpul tratamentului cu PEG-IFN și RBV. Tusea seacă este însă cel mai frecvent simptom respirator produs de tratamentul cu IFN. *Sarcoidoza și pneumonia bacteriană/virală sunt contraindicații ale tratamentului cu PEG-IFN.*

**Efecte adverse neurologice.** Tulburările senzoriale, neuropatia vasculitică sau autonomă sunt tulburări neurologice rare, asociate tratamentului cu IFN.

**Retinopatia.** Interferonii se pot asocia cu dezvoltarea retinopatiei, Hemoragia subconjunctivală, hemoragia retiniană și scotoamele pot apărea la pacienții tratați cu PEG-IFN, mai ales la cei care asociază diabet. Prin potențarea hipertensiunii intracraniene preexistente, IFN pot contribui la apariția glaucomului.

**Efecte adverse dermatologice.** Hepatita virală cronică C frecvent se asociază cu manifestări extrahepatice, precum crioglobulinemia mixtă, *porfria cutanea tarda* sau lichenul plan. Pacienții cu astfel de manifestări clinice sunt adesea excluși de la tratament ca urmare a exacerbării leziunilor cutanate pe parcursul terapiei cu PEG-IFN. În timpul tratamentului pot apărea leziuni cutanate caracteristice pentru vitiligo sau psoriazis, care pot fi cauza de compliață scăzută la tratament.

**Studiile noastre** (185, 204, 227) asupra unui lot de 84 de pacienți care au beneficiat de tratament antiviral combinat pegasis+copegus pe o durată de 48 săptămâni au evidențiat următoarele reacții adverse:

- *reacții adverse locale:* hiperemie - 17,9 %, edem - 7,5 %, durere - 7,5 %
- *reacții adverse precoce:* febră - 73,2 %, cefalee - 47,3 %, artralgiile - 42,6 %, mialgii - 41,2 %
- *reacții adverse tardive:* scăderea ponderală - 59,7 %, inapetență - 32,1 %, căderea părului - 22,4 %, insomnia - 14,8 %, somnolență - 12,3 %
- *reacții adverse hematologice:* anemie - 31,3 %, leucopenie - 35,8 %, trombocitopenie - 23,9 %

Cazuri severe, cu Hb < 8,5g/dl nu au fost constatate. La 3% din anemiile depistate s-a micșorat doza de copegus până la 600mg, în alte cazuri s-au administrat preparate care conțin Fe.

Neutropenie rebelă a fost depistată la 4 pacienți, la 2 pacienți reducând doza la 135μg, iar la 2 până la 90 mcg. Reieșind din costul mare al neupogenului, la unii pacienți au fost administrate preparate homeopatice cu acțiune imunomodulatorie: citomix și lyphomysot.



În tab. 29 și 30 sunt prezentate reacțiile adverse în tripla terapie PEG-INF $\alpha$ -2a + RBV + telaprevir (tab. 29) + boceprevir (tab. 30) (6, 7, 9, 10, 61, 85, 96, 111, 126, 130, 133, 152, 163, 166, 167, 168, 185).

Tabelul 29

**Reacțiile adverse în tratamentul HCVC G1 în triplă terapie  
PEG-INF $\alpha$ -2a+RBV+ telaprevir**

Reacții adverse	PEG-INF $\alpha$ -2a+RBV (n=493)	PEG-INF $\alpha$ -2a+RBV+ TVL
Erupții	34	56
Oboseală	50	56
Prurit	29	45
Greață	28	39
Anemie	17	36
Diaree	17	36
Vomă	8	13

Din tab. 29 constatăm că reacțiile adverse au fost mai frecvente decât în tratamentul standard PEG-IFN + RBV.

Tabelul 30

**Reacțiile adverse în tratamentul HCVC G1 în triplă terapie PEG-INF $\alpha$ -2b+ribaverină+  
boceprevir**

Pacienți, %	Pacienți naivi		Pacienți relapsari	
	P/R (n=467)	BOC+ P/R (n=1225)	P/R (n=80)	BOC+P/R
Anemie	30	50	20	45
Neutropenie	19	25	10	14
Dispepsie	16	35	11	44
Erupții	19	17	6	16

Din tab. 30 reesă că reacțiile adverse în tripla terapie PEG-IFN $\alpha$ -2b + RBV + Boceprevir atât la pacienții naivi, cât și la relapsari sunt mai frecvente, comparativ cu terapia cu PEG-INF $\alpha$ -2b + RBV.

### Infecția ocultă cu VHC (VHC-Oc)

Noțiunea de infecție VHC-Oc a apărut mai târziu decât conceptul și forma clinică similară a infecției cu VHB, practic prin 2004–2005, la 15 ani de la descoperirea VHC (126, 152, 177).

**VHC-Oc** reprezintă o formă clinico-biologică a infecției cu VHC caracterizată prin absența unuia sau a tuturor markerilor virusologici folosiți în mod curent în diagnosticul acesteia, dar cu persistență a ARN-VHC în ficat și/sau rezervoarele extrahepatice ale virusului hepatitei C.

Rezumând datele din literatură, infecția VHC-Oc este heterogenă și cuprinde până în prezent trei subgrupe (tab 31):

1. Hepatita C ocultă, denumită și criptogenă, reprezentată de pacienți cu creșteri de lungă durată a aminotransferazelor și gama-glutamiltanspeptidazei care nu au anticorpi anti-VHC, iar ARN-ul VHC seric este nedetectabil. **ARN-ul VHC este însă prezent în hepatocite și în mononuclearele circulante din sângele periferic (MCSP)**, unde este pus în evidență prin PCR.
2. Purtătorii „inactivi” de VHC se caracterizează prin prezența anticorpilor anti-VHC, dar cu ARN-VHC nedetectabil în ser și ALT normale. Și, la aceștia, genomul ARN-VHC a fost găsit în hepatocite și MCSP.
3. Infecția VHC ocultă persistentă la pacienții cu hepatită cronică VHC manifestă la care s-a obținut răspuns antiviral susținut la tratamentul antiviral. Aceștia prezintă ALT normale cu anticorpi anti-VHC, ARN-VHC seric este nedetectabil, dar prezent în hepatocite și MCSP.

Aceste trei tipuri oferă posibilitatea existenței unei grupe – infecția VHC ocultă primitivă, și a unui alt grup: infecția VHC secundară. Din datele existente până acum rezultă că hepatitele VHC „criptogene” reprezintă hepatita VHC ocultă primitivă, în care se stabilește un anumit raport gazdă-virus.

Tabelul 31

## Clasificarea infecției VHC-Oc

Tipul de infecție	ARN-VHC seric	Ac anti-VHC	ALT	ARN-VHC hepatic	ARN-VHC MCSP	Semnificație
1. Hepatita C ocultă	nedetectabil	negativ	normale	pozitiv	pozitiv	Infecție ocultă primară
2. Purtători „inactivi” de VHC	nedetectabil	pozitiv	normale	pozitiv	pozitiv	Infecție secundară a răspunsului imun
3. Infecție VHC ocultă persistentă după răspuns susținut la tratamentul antiviral	nedetectabil	pozitiv	normale	pozitiv	pozitiv	Infecție ocultă secundară tratamentului

Infecția VHC ocultă persistentă, care apare la pacienții cu răspuns viral susținut la tratamentul antiviral, poate fi concepută ca o infecție VHC ocultă secundară. În schimb purtătorii inactivi de VHC sunt mai greu de încadrat în tipul primitiv sau secundar de infecție ocultă, deoarece starea

de inactiv poate surveni în continuarea unei infecții VHC manifeste, dar și ca o infecție ocultă „per primam”, în care anticorogeneza se produce.

**Mecanismele infecției oculte VHC.** Dacă mecanismele imunocelulare și umorale ale infecției VHC manifeste sunt mai bine cunoscute, dar nu în totalitate, mecanismele infecției oculte VHC sunt în curs de a fi elucidate. Se iau în considerare următoarele explicații:

- existența unor rezerve extrahepatice, pe care VHC le invadează și în care se replică. S-au găsit lanțurile ARN-VHC negative și pozitive în celulele limfoide: în limfocitele B, T, monocite, celule dendritice la pacienții cu hepatita C. Semnificativ pentru VHC-Oc este dovedirea persistenței și replicării VHC în celulele limfoide mulți ani după clearance-ul spontan al virusului sau după obținerea răspunsului viral susținut prin tratament antiviral. Replicarea VHC în MCSP este dovedită la pacienții cu VHC-Oc și atrage atenția asupra consecințelor epidemiologice ale acestei forme de infecție
- răspunsul celular imun, care permite infecția ocultă. Pacienții cu infecție VHC ocultă au un răspuns celular imun în sângele periferic diferit de cei cu infecție VHC manifestă tradusă prin hepatita cronică C.

**Diagnosticul infecției oculte VHC.** „Standardul de aur” în diagnosticul infecției oculte VHC este punerea în evidență a VHC în hepatocite. Pentru a evita explorarea invazivă prin puncție, biopsie hepatică se caută alternative de diagnostic pentru infecția ocultă cu VHC:

- folosirea unor metode de mare sensibilitate pentru detectarea unei încărcături virale serice foarte mici, cum ar fi tehnica performantă RT-PCR/NAH care evidențiază lanțurile ARN-VHC pozitive (vegetative), dar și pe cele negative (replicative) de 10 echivalenți genomici virali/ml sau 5 UI/ml. Această tehnică presupune două runde de reacție polimerică în lanț (RT-PCR) cu validarea produselor de amplificare prin hibridizarea acizilor nucleici (NAH)
- testarea ARN-VHC în MCSP este pozitivă la 57 % dintre bolnavii fără anti-VHC și ARN-VHC în ser, dar cu ARN-VHC în ficat. Determinarea ARN-VHC în sângele total a demonstrat o sensibilitate foarte redusă

#### **Semnificația clinică a infecției VHC-Oc:**

1. Infecția VHC-Oc nu este egală cu hepatita VHC ocultă, deoarece numai în primul subgrup de infecție ocultă în care și anti-VHC și ARN-VHC din ser sunt negative și genomul viral se găsește în ficat se poate vorbi de hepatita VHC ocultă. Un studiu recent, publicat de o echipă spaniolă, compară aspectele clinice, biochimice și histologice între hepatita VHC ocultă și hepatita VHC manifestă. În hepatita VHC ocultă valorile ALT, AST, gamaglobulinele, alfa fetoproteina, fierul seric sunt semnificativ mai mici

decât în hepatita cronică manifestă. Scorul activității necroinflamatorii este mai redus în forma ocultă față de cea manifestă. **Dar valorile trigliceridelor serice și colesterolului sunt semnificativ mai mari în hepatita VHC ocultă.** Este clar că hepatita VHC ocultă este o formă mai ușoară decât hepatita VHC manifestă, rămânând neelucidată problema alterărilor biochimice secundare infuziilor produse de încărcarea grasă a hepatocitelor, numai virale sau ambelor.

2. Purtătorii „reactivi” cronici de VHC și infecția ocultă VHC postterapeutică. Este demonstrat faptul că după rezoluția spontană sau postterapeutică a unei hepatite **VHC, virusul poate persista în limfocitele circulante indefinit de mulți ani.** Implicațiile patogenice ale acestei infecții oculte nu sunt suficient explicate și datele privind persistența leziunilor necroinflamatorii la pacienții cu răspuns viral susținut la terapia antivirală curentă sunt contradictorii. Există studii, care demonstrează că pot exista leziuni necroinflamatoare lent progresive în infecția VHC-Oc postterapeutică la pacienții cu răspuns viral susținut sau cu rezoluția spontană a hepatitei VHC. În același timp există și studii, care demonstrează că un răspuns susținut la tratamentul antiviral pentru o perioadă de trei ani este însoțit de o ameliorare semnificativă a leziunilor histopatologice și de nedetectarea ARN-VHC intrahepatic.

3. Reactivarea hepatitei virale oculte VHC. Infecția VHC-Oc persistentă după răspunsul viral susținut la tratamentul antiviral are un potențial de reactivare, dacă organismul infectat trece printr-o perioadă de imunodepresie. Se descrie cazul unei paciente la care, după un episod de hepatită acută severă cu valori foarte ridicate ale ALT, s-a obținut, prin tratament cu IFN, rezoluție completă a infecției cu normalizarea ALT și dispariția ARN-VHC din ser. După 8 ani și jumătate, tratamentul cu metilprednisolon intravenos a declanșat o recădere manifestă prin reapariția ARN-VHC seric (267 000 UI/ml) și creșterea excesivă a transaminazelor. În recăderile la această pacientă cu hipergamaglobulinemie subclasa 3 IgG a fost identificat același tip și cvasispecie de virus ca și în primul episod acut. Un studiu mai recent a arătat că reactivarea hepatitei C, inclusiv la pacienții cu răspuns susținut la tratamentul antiviral, se produce, în special, la pacienții cu VHC genotip 2C. Genotipul VHC 2C induce modificări majore în regiunea hipervariabilă HVR1, în care se găsesc epitopii, care reglează răspunsul imun al gazdei.

4. Infecția ocultă VHC și cancerul hepatocelular (CHC): infecția VHC produce CHC în stadiul de ciroză și este recunoscut faptul că degenerarea malignă apare la ciroza VHC într-o rată variabilă, după aria geografică, de la 1,4–3,3 % pe an SUA, la 2,6–6,9 % pe an în Japonia. Există însă mitul că CHC nu se dezvoltă pe ficatul noncrotic și destul de rar după eradicarea completă a VHC, drept urmare a tratamentului antiviral. În studiile citate

În această lucrare, CHC a fost determinată la 2,4-4,2 % dintre pacienții cu eradicare totală a VHC. Explicațiile apariției CHC pe ficat noncirotic și la pacienții cu infecție ocultă VHC ar putea fi următoarele:

- existența unei fibroze avansate la momentul eradicării VHC, împreună cu insule tumorale „subclinice” prezente în ficat la sfârșitul terapiei
- rolul cancerigen al inflamației după tratament neogen al oricărei leziuni inflamatorii. Într-un studiu din 21 de pacienți cu CHC pe ficat noncirotic, numai într-un singur caz nu exista țesut hepatic neinflamat în jurul tumorii
- coinfectia ocultă a VHB la pacienții cu hepatită cronică VHC este mult mai frecventă decât s-a crezut. În studii profunde, coinfectia VHB ocultă a fost prezentă la o treime din pacienții cu infecție VHC. Infecția ocultă cu VHB este însoțită de integrarea genomului viral în genomul gazdei cu declanșarea mutațiilor oncogene în hepatocitele infectate. Se dezvoltă astfel CHC pe ficat noncirotic chiar la pacienții cu hepatită VHC, la care infecția VHC a fost eradicată terapeutic.

**Semnificația epidemiologică a infecției VHC-Oc.** Consecințele epidemiologice ale infecției VHC-Oc nu sunt suficient estimate. Prevalența infecției VHC-Oc este nici pe departe cunoscută în detalii. Dintre cele trei subtipuri de infecție VHC-Oc, numai hepatita VHC-Oc la pacienții cu transaminaze crescute cu anti-VHC negativ și încărcare virală nedetectabilă au o prevalență mai bine cunoscută din studiul Castillo. Rezultă că această formă de infecție VHC-Oc se depistează la 57 % din 100 de pacienți cu hipertransaminazemie de cauză necunoscută, cu markeri virali serici negativi, și la 70% dintre care se găsește ARN-VHC în MCSP.

Prevalența infecției cu VHC oculte la purtătorii inactivi de anti-VHC, precum și la infecția VHC ocultă, persistența după răspunsul susținut la tratamentul antiviral nu este suficient cunoscută, fiind necesare studii mai profunde.

Prevalența infecției VHC oculte la grupurile populaționale cu risc s-a studiat numai la pacienții hemodializați. S-a constatat că 26 din 42 de pacienți (62%) cu transaminaze crescute, dar cu absența markerilor serici, au în MCSP genomul VHC în stare replicativă.

Potențialul epidemiologic al infecției oculte VHC este posibil, după ce s-a demonstrat că ARN-VHC din MCSP este în stare replicativă.

**Tratamentul infecției VHC oculte.** Tratamentul antiviral este motivat în infecția ocultă VHC și deja testat. În tratament au fost incluși 10 pacienți cu transaminaze crescute, ARN-VHC prezent în MCSP și ficat, cu leziuni hepatice necroinflamatoare genotip 1b. S-a administrat peginterferon și ribavirină pentru o perioadă de 24 de săptămâni; pacienții au fost monitorizați încă 24 de săptămâni. La finele tratamentului și a perioadei

de monitorizare normalizarea ALT s-a produs la 80 % și, respectiv, 70 % dintre pacienți, iar ARN-VHC în MCSP nu s-a detectat la 80 % și, respectiv, 70% din cazuri. Răspunsul susținut s-a obținut doar în 30 % din cazuri. La 5 pacienți din 10 s-a efectuat și puncția biopsie hepatică cu determinarea ARN-VHC din țesutul hepatic. În toate cazurile, ARN-VHC a persistat în ficat la sfârșitul tratamentului la valori mai mici decât la începutul acestuia, respectiv  $3,2 \times 10^4$  față de  $2,4 \times 10^5$  copii ARN pe microgram de țesut. Scorul necroinflamator și de fibroză au scăzut față de nivelul bazal. Deși numărul de cazuri tratate este redus, rezultatele raportate sugerează indicația de tratament în hepatitele VHC oculte cu fibroza 2 sau peste 2 (177).

## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D

Hepatita cronică virală D este o maladie inflamatoare a ficatului, determinată de virusul hepatic D în legătură cu infecția cu VHB, cu o durată  $\geq 6$  luni, cu potențial de progresie spre ciroză sau carcinom hepatocelular.

Infecția cu virusul hepatic D greșit este considerată o maladie nouă, virusul hepatic D fiind depistat în a doua jumătate a sec. XX în mostrele bioptice din țesutul hepatic recoltat în anii 30 ai în Brazilia, și în prelevatele de sânge recoltate de la militarii din SUA în anii 1947 și 1967 (292).

**Patogenie.** Asocierea simbiotică VHD VHB face dificilă înțelegerea rolului acestor doi virusuri în patogenia HCVD. Ambii virusi pătrund în hepatocite. Replicarea VHD are loc în hepatocite și experimental în unele celule extrahepatice. Mecanismele patogenice includ efectele citopatice directe și secundare prin modificări imunologice indirecte. Infecția cu VHD modifică biosinteza VHB cu scăderea markerilor serici (cantitatea de ADN-VHB se micșorează ori chiar dispare, Ag HBe nu se mai depistează, scade cantitatea de AgHBs, iar la 2–10% dispare) (177, 242, 274).

Astfel, s-a observat că în mod obișnuit infecția VHD trece de la o fază precoce a viremiei duale VHD VHB la o fază în care există numai viremie VHD și se încheie cu o fază tardivă nonviremică. Pacienții cu perioade lungi de persistență ARN VHD și ADN VHB au o evoluție severă, sugerând că durata viremiei duale influențează semnificativ gravitatea leziunilor hepatice (50, 52, 95).

Variantele genomice VHB influențează patogenitatea VHD. Prin urmare, cazurile AgHBe defective și suprainfectate cu VHD dezvoltă forme blânde de HD. Numeroase studii atrag atenția asupra importanței factorilor legați de gazdă în ceea ce privește forma afectării hepatice. Astfel, calitatea și intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice (50, 52, 95, 151, 156, 157, 199, 242, 303, 305).

Asocierea VHD și VHB se prezintă sub două forme:

- evoluție paralelă a hepatitei B și D (coinfecție), cu 2 creșteri de transaminaze serice care corespund, și evoluție spre vindecare (80 %) (177)
- **suprainfecția cu VHD**, la pacienții cu hepatite cronice B, la purtători de AgHBs cu evoluții clinice severe (12–20 %), cronicizarea fiind semnalată în 70–98 % din cazuri (177).

**Modificările morfologice.** Caracteristica principală a HVDC este agresivitatea histologică, *piecemeal* și *bridging necrosis*-ul, necrozele multifocale fiind întâlnite adesea, prezența modificărilor specifice pentru ci-

roză (arhitectura hepatică este profund alterată, se determină necrozele hepatocitare și fibrogeneza cu formarea de noduli de regenerare și fragmente lobulare înconjurate de benzi de fibroză) (177).

**Tabloul clinic** al HVDC este, de regulă, consecința suprainfecției VHD la un purtător de AgHBs sau hepatită virală cronică B. Manifestările clinice și modificările morfologice nu diferă de cele ale altor hepatite cronice virale, dar, totuși, au o evoluție mai severă în raport cu HVCB. HVDC poate evolua în forme asimptomatice (depistate prin teste de laborator) și manifeste.

**Simptomatologia clinică a formelor manifeste:** slăbiciune generală, inapetență, oboseală, senzație de jenă ori dureri în rebordul costal drept, scăderea ponderală, hepatomegalie, splenomegalie, semne de hipersplenism (anemie, trombocitopenie, leucopenie), icter instabil, edeme în regiunea gambelor, ascită, eritem palmar, steluțe vasculare, hemoragii nazale, gingivale etc. Evoluția ondulatorie cu acutizare multiplă, ascensiune termică 2–3 zile cu frisoane, creșterea icterului. Evoluție rapidă spre ciroză hepatică în 1–2 ani (15 %). Evoluție lentă pe o perioadă de 10–20 de ani la ciroză hepatică, inactivă, bine tolerată, compatibilă cu supraviețuire îndelungată (70 % din cazuri). Remisie a maladiei (15%) (50, 52, 151, 152, 199, 222, 309).

### Diagnosticul de laborator

#### Examenul virusologic:

- ARN-VHD în ser prin PCR și hibridizare
- AgHD în ser și ficat (în ser se depistează rar ori nu se depistează)
- ADN-VHB în ser prin PCR și hibridizare

#### Examenul serologic:

- anti-VHD total (sumar)
- Anti-VHD IgM (absent ori detectabil în acutizare)
- AgHBs (absent în formele oculte ale infecției cu VHB)
- AgHBe (absent sau detectabil)
- Anti-HBcor total (sumar)
- Anti-HBcor IgM (absent ori detectabil)
- Anti-HBe (absent sau detectabil)

**Evoluție. Prognostic.** HC cu VHD evoluează natural în populație cu infecție endemică în două moduri: fie rapid spre ciroză și exit în 1–2 ani (15 % din cazuri), fie lent, pe o perioadă de 10–20 de ani, spre ciroză hepatică inactivă, bine tolerată, compatibilă cu supraviețuire îndelungată (70 % din cazuri). Remisii ale bolii se înregistrează la 15 % din cazuri (151, 152, 177, 222, 292). **Cancerul hepatocelular** pare să aibă frecvența mai mare decât în infecția cu VHB.

**Tratamentul.** Scopul tratamentului constă în eradicarea celor două virusuri B și D (4, 66, 67, 152, 177, 222, 226, 291).



**Obiectivele tratamentului:**

- Supresia replicării VHD, manifestată prin eliminarea virusului hepatic D din ser și ficat
- Eradicarea infecției cu VHB, cu seroconversia AgHBs în anti HBs
- Normalizarea nivelului ALAT în ser
- Reducerea leziunilor necroinflamatorii
- Prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular

În prezent, singurele medicamente împotriva VHD sunt PEG- IFN: pegasys, 180  $\mu\text{g}$  ori/sau pegintron 1,5  $\mu\text{g}$  /kg/corp zi o dată pe săptămână; roferon A ori/sau intron A 9–10 mln. UI/zi o lună, apoi de 3 ori pe săptămână cu o durată 48–72 săptămâni și mai mult (24). Aproximativ 25–40 % din pacienți tratați au RVS posttratament cu ARN-VHD nedetectabil, însoțit de ameliorare biochimică și histologică, în timp ce unii pacienți, de asemenea, pierd AgHBs. Tratamentul cu lamivudină a demonstrat că nu are efect asupra virusului D și nu s-au putut demonstra efecte sinergice cu interferonul (226). Cu toate acestea, ar putea fi luat în considerare tratamentul cu AN la unii pacienți cu replicare activă a VHB, cu niveluri persistente sau fluctuante de ADN-VHB în ser peste 2000 UI/ml (66, 67, 152, 274). Terapiile alternative (ribavirină, suramin, oligonucleotide antisens etc.) necesită încă studii, întrucât nu au demonstrat efecte favorabile sigure. Alte medicamente, cum sunt foscarnetul sau aciclovirul, au chiar efect stimulator asupra replicării VHD. Studii experimentale asupra clevudinei (analog nucleozidic al timinei) dau speranțe spre un viitor mai promițător – clevudina inhibă replicarea ARN-VHD.

**Monitorizarea tratamentului în hepatita virală D cronică:**

- Hemoleucograma la săptămâna 1,2 și 4 și apoi la sfârșitul fiecărei luni
- ALAT, ASAT, bilirubina la 4,8,12,16,20,24,28,32,36,42,48 săptămână
- ARN-VHD la a 4–a săptămână, 12,24,48,72 săptămână de la inițierea tratamentului și apoi la a 6–12–18 și 24 săptămână de la sfârșit de tratament
- Reducerea dozei de peginterferon, dacă apar efecte secundare intolerabile care nu pot fi corectate medicamentos. În cazul utilizării pegasysului, doza poate fi redusă de la 180  $\mu\text{g}$  la 135 și apoi la 90  $\mu\text{g}$  pe săptămână. În cazul utilizării pegintronului (peginterferon alfa-2b) doza poate fi redusă de la 1,5 la 1,0, apoi la 0,5  $\mu\text{g}$ /kg/corp pe săptămână.
- Dacă numărul de leucocite scade mai jos de 500 celule pe  $\text{mm}^3$ , iar a trombocitelor mai jos de 25000 celule / $\text{mm}^3$ , se inițiază tratament cu neupogen sau eltrombopag ca în HCVC ori tratamentul se sistează până la creșterea leucocitelor până la 1000 celule / $\text{mm}^3$ , iar a trombocitelor peste 40 000 celule/ $\text{mm}^3$ .

## TRATAMENTUL NONVIRAL ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE B, C ȘI D

Tratamentul nonviral va fi constituit din: repaus la pat, dietă și medicația convențională.

**Repausul la pat nu este necesar**, fiind suficient un repaus relativ în perioadele de acutizare a hepatitei virale cronice. Repausul relativ constă în adăugarea la cele 7–8 ore de somn a 2 ore de repaus la pat după masa de prânz. Utilitatea acestuia este justificată de faptul că în decubit dorsal scad solicitările metabolice ale ficatului și crește debitul sanguin cu 40 %, punând astfel ficatul în condiții favorabile vindecării și regenerării. În linii generale, dacă nu este vorba de o muncă grea, care să oblige bolnavul la ortostatism prelungit, el este lăsat să-și exercite profesiunea într-un schimb de zi, dar nu cu un orar mai mare de 6–8 ore/zi. Pentru controlul și adaptarea tratamentului acești bolnavi vor beneficia de 2 spitalizări pe an. Sanatoriile Calaraș, Slănic-Moldova, Truscaveț, Olănești, Băile Herculane prin climatul lor neurosedativ, prin apele minerale excelente vor ameliora funcțiile vitale ale organismului.

**Dieta deține un loc** privilegiat în tratamentul hepatitei virale cronice, influențând factorii circulatorii, hormonal, procesele regenerative ale ficatului. Regimul alimentar ce ține de dieta 5 va fi individualizat în funcție de stadiul evolutiv al bolii, starea de nutriție, pofta de mâncare, capacitatea de digestie și, mai ales, afecțiunile asociate (ulcer, pancreatită cronică, colită, diabet zaharat). Se recomandă o dietă complexă, cu un aport normal de proteine și calorii, care să asigure o balanță pozitivă a azotului. Aportul de proteine deține primul loc în regenerarea ficatului. Ele sunt necesare pentru refacerea depozitelor de proteine. Se recomandă 120 g proteine pe zi sub forma proteinelor de origine animală, cu conținut bogat în aminoacizi esențiali. Se preferă carnea de vită slabă, de pasăre (găină), peștele slab (șalău, păstrav, știucă, calcan, mreană). Laptele și produsele lactate sunt deosebit de utile, administrându-se după toleranța digestivă, în primul rând brânza de vaci, iaurtul.

Rația lipidică este absolut necesară, reprezentând singura cale naturală de aport a vitaminelor liposolubile și a acizilor grași nesaturați utilizați în sinteza fosfolipidelor, care intră în structura mitocondriilor și membranelor celulare. Cantitatea de grăsime administrată va fi de 50–75 g/zi sub formă de uleiuri vegetale, unt, smântână.

Regimul alimentar prezentat, cu rații corespunzătoare de carne și brânzeturi proaspete, lapte, ouă asigură un aport suficient de vitamine din complexul B. Pentru celelalte vitamine, ca și pentru potasiu și magneziu, se va asigura întotdeauna un aport de legume și fructe proaspete. Rația alimentară cu glucide va proteja metabolismul hidrocarbonatelor.

**Terapia convențională** va fi indicată în contraindicațiile la tratament antiviral și în imposibilitatea acestui tratament. Se apelează la medicamente "hepatoprotectoare". În ultimii ani s-a constatat că aceste preparate nu schimbă derularea procesului infecțios, nu duc la eradicarea virusului, deci nu posedă proprietăți antivirale, în schimb determină ameliorarea clinică, biochimică și morfologică. Unele hepatoprotectoare posedă proprietăți antioxidante, antitoxice, de stabilizare a membranei celulare, de diminuare a peroxidării lipidelor de către radicalii liberi, de inhibare a formării țesutului conjunctiv. De exemplu: **fosfolipidele** joacă un rol esențial în organismul uman ca elemente structurale ale membranelor și reglatori ai funcțiilor de schimb între compartimentul intra- și cel extracelular, activatori ai sistemelor enzimatică de la nivelul membranelor. Lezarea membranei hepatocitare este constantă în patologia hepatică, determinând afectarea funcțiilor metabolice celulare și reducerea activității sistemelor enzimatică membranare.

**Administrarea de EPL** (*essential phospholipidis*), fosfolipide esențiale, asigură ficatul cu EPL deja sintetizate, care corespund în mod ideal prin structura lor chimică fosfolipidelor endogene și care, din punct de vedere funcțional, pot fi chiar superioare acestora datorită conținutului lor ridicat în acizi grași esențiali. Fosfolipidele esențiale mențin structura celulară a ficatului, intervin la refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, protidic hepatic și funcția detoxicantă a ficatului.

**Silimarina** are proprietăți antioxidante, antiinflamatoare și imunomodulatoare, în calitate de stabilizator de membrană, stimulează regenerarea hepatică, are activitate antifibrotică.

**Acidul ursodezoxiholic** are efect citoprotector asupra sindromului colestatic și imunomodulator.

**Glycyrrhizina** este utilizată în Japonia de peste 20 de ani în tratamentul hepatitelor cronice. Încă din 1977 s-a constatat că glycyrrhizina are efect antiviral pe culturi de *Herpes Simplex*, apoi în 1990 Crance a evidențiat efectul antiviral pe virusul hepatic A. Într-un studiu pe termen lung efectuat în Japonia, pacienți cu HCVC au fost tratați cu Stronger Neo Minophagen C (SNMC), 2 mg soluție Glycyrrhizin, 1 mg cisteină, 20 mg glicină/ml. SNMC a fost administrat câte 100 ml i/v zilnic în primele 8 săptămâni și apoi de 2 ori pe săptămână timp de 2 ani. S-a observat o ameliorare biochimică, cu normalizarea ALAT în 35,7 %. Fața de 6,4 % în lotul martor, și o scăderea a incidenței cirozei și cancerului hepatic.

**Catechinele** (catergen, kanevo) sunt o clasa de flavonide cu acțiune hepatoprotectoare, printre efectele antioxidante incluzând peroxidarea lipidelor și abilitatea de a stimula imunitatea mediată celular.

**Phyosterolii** sunt lipide extrase din plante, similare colesterolului, dar cu o rată de absorbție de 800-1000 ori mai mică decât acesta. Posedă

activitate antiinflamatoare, hipo-colesterolemiantă, de reglare a activității insulinei, imunomodulatoare.

### Hepatoprotectoarele. Clasificarea

- 1. Hepatoprotectoare care conțin fosfolipide esențiale:** Esențiale H, Esențiale forte H, Esel forte, Lipin, Lioliv, Heparon forte capsules.
- 2. Fitohepatoprotectoare:** Silimarin, Silarsil, Carsil, Darsil, Legalon, Leprotec, Sirepar, Hepafil, Silibor, Catergen, Chophytol, Hepabene, Hepatofalc planta, Pacovirina, Heparon, Liv-52, Tycveolum, Bio-R.
- 3. Hepatoprotectoare care conțin aminoacizi:** Heptral (ademetionin), Citrargină (arginină, betaină), Hepa-Merț (ornitin), Metionină (metionină).
- 4. Hepatoprotectoare, care conțin acizi biliari:** acid ursodeoxiholic.
- 5. Hepatoprotectoare sintetice:** citrat de betoină, antral, tiotriazolin, inosin.

Fosfolipide esențiale sunt necesare pentru construcția și funcționarea normală a membranei celulare și a organitelor hepatocitelor. Ele mențin structura celulară a ficatului, intervin în refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, protidic hepatic și funcția detoxifiantă a ficatului, restabilesc și păstrează structura celulară a ficatului și a sistemelor enzimatică fosfolipid-dependente, inhibă formarea țesutului conjunctiv în ficat. Tratamentul începe, de obicei, cu esențiale injectabile, 2–4 fiole (10–20 ml) pe zi (e de dorit ca conținutul fiolelor să se amestece cu sângele pacientului în proporție 1:1) și esențiale forte capsule. După ameliorarea stării pacientului se trece numai la esențiale forte, câte 2 capsule de 2–3 ori pe zi. Durata curei este de 3 luni. La necesitate cura poate fi prelungită sau repetată. E necesar de menționat că fosfolipidele esențiale sunt benefice în hepatitele virale cronice asociate cu steatoza hepatică ori cu factorul toxic (52, 177, 303, 306, 307, 309).

### Silimarina și preparatele, care conțin silimarină

**Silimarina** provine dintr-un grup de flavonoizi, substanțe active ale plantei „armurariu”, cunoscută în publicațiile de specialitate ca *Silybum marianum*, denumirea populară fiind ciulinul- de-lapte (*milk thistle*) sau ciulinul-Sfintei Maria (*Saint Mary's thistle*). Utilizată din antichitate drept remediu natural, este citată de Pliniu cel Bătrân ca un excelent „eliminator de bilă”. Amestecul de flavonide (silibina, izosilibina, silidianina, silicristina) se conține în raport de 3:1:1:1. Silibina este substanța cea mai activă biologic. Silimarina se găsește în concentrație mare în fructul de armurariu și în cantitate mai mică în semințe și frunze. Semințele mai conțin betaină (hepatoprotector) și acizi grași esențiali (cu rol antiinflamator), micșorează sinteza de prostaglandine și leucotriene.

Silimarina, în calitate de **protector hepatic**, se cuplează pe structurile membranare, împiedicând toxinele să penetreze peretele celular, mărește

rezistența acestuia la liza osmotică și inhibă fosfodiesteraza, stabilizând membrana hepatocitului. Silimarina stimulează regenerarea hepatică; are activitate antifibrotică (în acest caz doza recomandată este de 420 mg/zi). Activitatea antioxidantă a silimarinei este de 10 ori mai mare decât a vitaminei E. Silimarina mai are și efecte antiinflamatoare și imunomodulatoare. Doza zilnică este de 300-900 mg, divizată în 2-3 prize. Durata curei de tratament este de 1-3 luni de 2 ori pe an.

**Pacovirina** este un glicozid furostanolic (de origine vegetală) cu acțiune antivirală și imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, nu este toxic și totalmente lipsit de reacții adverse. Mecanismul acțiunii antivirale constă în inhibiția reproducerii intracelulare a virionilor în stadiile inițiale și tardive. Efectul imunomodulator constă în stimularea activității tuturor formelor de limfocite T. Se administrează câte 1 comprimat de 2 ori/zi înainte de mese, timp de 1-3 luni, de 2 ori pe an (177, 183, 184, 192, 222, 223, 260).

**Hepaton.** Amestec de pulbere de plantă *Carica papaya* (conține papaină, similară cu pepsina), vitamina A din pulbere de *Daucus carota*, vitamine din complexul B, microelemente (Zn și Mg) și colină, are acțiune complexă hepatoprotectoare și lipotropă. Se administrează câte 1-3 comprimate pe zi în timpul meselor, timp de 1-3 luni de 2 ori pe an (177, 306).

**Liv 52.** Componentele preparatului posedă acțiune hepatoprotectoare, coleretică, laxativă și diuretică, tonizează tractul gastrointestinal și exercită efect carminativ. Se administrează câte 1-3 comprimate de 3-4 ori pe zi, timp de 1-3 luni, de 2 ori pe an (177).

**Hepabene** conține extract de fumăriță și de rostopască. Alcaloidul din extractul de fumăriță normalizează secreția bilei, exercită acțiune spasmolitică asupra căilor biliare și vezicii biliare. Extractul din rostopască conține silimarină, care posedă proprietăți hepatoprotectoare (mărește proprietățile de detoxificare a ficatului), normalizează metabolismul proteic, inhibă sinteza colesterolului, posedă acțiune antioxidantă și membranostabilizatoare, acțiune antifibrozanță. Se administrează 1 capsulă de 3 ori în zi în timpul mesei cu o mică cantitate de lichid (apă plată). Doza poate fi mărită până la 6 capsule pe zi. Durata tratamentului este de 1-3 luni de 2 ori pe an (177).

**Hepatofalk.** Amestec de extracte uscate de armurariu, rostopască și turmeric. Posedă activitate hepatoprotectoare și antitoxică. Stabilizează membranele hepatocitelor, leagă radicalii liberi datorită structurii sale fenolice, stopează procesul de peroxidare a lipidelor și fosfolipidelor și de distrucție a structurilor celulare, inhibă pătrunderea unor substanțe toxice în hepatocite, stimulează ADN-polimeraza și sinteza albuminelor funcționale și fosfolipidelor, regenerarea hepatocitelor afectate. Mai posedă proprietăți analgezice, spasmolitice de tip papaverinic și coleretice, antiinflamatoare

și bacteriocide față de stafilococ, salmonele și micobacterii. Doza inițială este de 2 capsule de 3 ori pe zi înainte de mese, până la 2 săptămâni, doza de întreținere - 1 capsulă de 3 ori pe zi timp de 1-3 luni. Cura de tratament poate fi repetată după o întrerupere de 1-3 luni (152, 177).

**Chophytol.** Extract din frunze de anghinarie. Posedă efecte antioxidante, coleretice, de detoxificare, ameliorează metabolismul lipidic, proteic și azotic, funcția de filtrare glomerulară, ameliorează diureza, micșorează azotemia. Se administrează 5-10 ml i.m. ori/sau i.v. primele 10 zile apoi se continuă cu 2-3 comprimate de 3 ori pe zi până la mese 1 lună de 2-3 ori pe an (177).

**Tycveolum.** Posedă acțiune hepatoprotectoare, biliferă, antiinflamatoare, dermatoprotectoare, antianterosclerotică, antioxidantă, inhibă hiperplazia prostatei. Se administrează 5 ml extract până la mese ori 4 capsule în timpul mesei ori după mese în 3-4 prize. Durata tratamentului de 6-8 săptămâni. Cura de tratament poate fi repetată (177, 303, 306).

**Phosphogliv.** Conține fosfatidilcholin, produs natural, glicerofosfat de sodium, extras din rădăcină de lemn-dulce. Posedă proprietăți hepatoprotectoare și antivirale. Se administrează câte 10 ml i/v de 2 ori în zi, dimineața și seara, timp de 10 zile, apoi câte 1-2 capsule în 3 prize timp de 1-3 luni (308, 310).

**Stronger Neo-Minophagen C (SNMC).** Conține: glicirizină, glicină, cisteină. Posedă acțiunea imunomodulatoare, antioxidantă, antiinflamatoare, hepatoprotectoare, antivirală și anticancerigenă. Se administrează i/v în doză de 40-60 ml, la necesitate până la 100 ml/zi ori în perfuzii i/v cu soluție fiziologică ori 250ml soluție de glucoză de 5%, timp de 2-8 săptămâni (309, 310).

**Normoliv.** Compoziție: rostopască, anghinarie, păpădie-medicinală, *Curcuma longa*, *Boldo*, *Schisandra chinensis*, *Chionanthus virginicus*, sfeclă, alfalfa, fosfatidil colină, lemn-dulce, ardei iute roșu și bioperin. Posedă acțiune hepatoprotectoare, detoxifiantă, biliferă, antivirală, antiinflamatoare, imunomodulatoare. Se administrează 1 pastilă de 2 ori pe zi în timpul mesei cu puțină apă. Cura de tratament este de 1 lună, la necesitate se repetă (177).

**Bio-R.** Preparatul se obține din alga *Spirulina platensis*. Conține aminoacizi, oligopeptide și microelemente (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr etc.). Posedă acțiune citoprotectoare datorită stabilizării membranelor celulare și lizozomale. Stimulează procesul de regenerare tisulară și imunitatea celulară. Se administrează 5-10mg i/m odată în zi timp de 10-15 zile, apoi câte 1 comprimat de 2 ori pe zi până la mese. Cura de tratament este de 1 lună și poate fi repetată (177).

**Margali** este de proveniență vegetală sub formă de pulbere din urzică, imortelă, pătlagină și romaniță. Manifestă acțiune hepatoprotectoare

și regeneratoare, normalizează indicii biochimici, ameliorează funcția ficatului de excreție a bilei, mărește cantitatea totală de limfocite T, restabilește echilibrul helperilor și supresorilor, activează sistemul Y-interferon, ameliorează fagocitoza. Se administrează câte o lingură înainte de mese (cu apă) de 3 ori/zi, timp de 6 săptămâni. La necesitate cura terapeutică poate fi prelungită (177).

**Hepaphyl.** Compoziție: phyllanthus amarus-praf, curcuma longa-extract. Posedă proprietăți

antivirale (preponderent asupra virusului hepatic B), hepatoprotectoare, antiinflamatorie. Se administrează 2-3 capsule în 3 prize înainte de mese sau în timpul mesei. Durata tratamentului 1-4 luni. Cura de tratament poate fi repetată (177, 309).

**Choliver.** Compoziție: pulbere ce *Curcuma longa*, extract de *Cynara scolymus*. Posedă proprietăți hepatoprotectoare, detoxifiante, colestetice, coleretice, antiinflamatoare, micșorează nivelul colesterolului în sânge, corpiilor cetoni și ureei în sânge, reglează procesele de digestie, diureza. Se administrează câte 1-2 comprimate de 3 ori/zi până la mese timp de 1 lună. Cura de tratament poate fi repetată (177, 309).

**Riboxină** (inosină). Derivat purinic (nucleozid), precursor al ATP. Crește activitatea unei enzime ale ciclului Krebs, stimulează procesele metabolice de oxido-reducere și sinteza nucleotidelor, dilată vasele coronariene, manifestă acțiune anabolizantă la nivelul miocardului. Preparatul se administrează intravenos în injecție lentă, inițial 10 ml și la o toleranță bună se crește doza până la 20 ml de 1-2 ori pe zi timp de 10-15 zile, apoi *per oral* 600-800 mg/zi divizată în 3-4 prize timp de 1-3 luni. Cura de tratament poate fi repetată (177, 222, 223, 303, 306, 309).

**Betaină** (Citrat de betaină). Se administrează câte 1-2 lingurițe (3-6 g) la 1 pahar de apă plată în 3 prize până la mese timp de 1 lună. Cura de tratament poate fi repetată. Se prescrie în hepatitele virale cronice asociate cu steatoza hepatică (152, 177).

**Antral** (antranilat de aluminiu). Se administrează câte 200 mg de 3 ori în zi după mese timp de 1 lună. Se prescrie în hepatitele virale cronice asociate cu steatoză hepatică (177).

**Tetrazolin.** Se administrează câte 2 ml i.m. în 2-3 prize ori/sau în perfuzie intravenoasă cu soluție fiziologică de 250 ml primele 5 zile, apoi 1-2 comprimate în 3 prize timp de 20 zile (177).

### Preparate administrate în hepatitele virale cronice care evoluează cu sindromul de colestată și formele colestatice

**Choludexan** (Acid ursodeoxicolic 300mg). Este un constituent normal al bilei umane, formează complexe cu acizii biliari, reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției lui intestinale, sintezei hepatice și excreției biliare. Mărește solubilitatea colesterolului în bilă

prin formarea cu Cl a unor cristale lichide. Reduce indicele litogen al bilei, crescând concentrația acizilor biliari în ea. Dizolvă parțial sau total calculii colesterolici biliari. Manifestă efect coleretic și hepatoprotector. Se administrează câte 10-15 mg/kg/zi într-o priză, înainte de somn, în afecțiunile cronice ale ficatului doza se divizează în două prize, cu durată până la 6 luni. Pentru dizolvarea calculilor biliari se administrează de la 6 luni până la 2 ani. Dacă peste 12 luni de tratament dimensiunile calculilor nu scad, tratamentul poate fi sistat! (177, 152, 222, 223, 303, 306, 309)

**Heptral** (ademetionină). Este un hepatoprotector cu acțiune anti-depresantă. Posedă proprietăți de detoxificare, regenerare, antioxidante, antifibrozante. Se administrează i.m. sau/ori i.v. în doze de 400-800 mg/zi (1-2 flacoane) 2-3 săptămâni, apoi terapie de întreținere *per oral* 800-1600 mg/zi (2-4 comprimate) timp de 2-4 săptămâni, după mese (micul dejun și prânz) (177, 152, 222, 223, 306, 309).

**Miocardin** (L-carnitin+acizi grași). L-carnitin participă la transportul acizilor grași din citoplasmă în mitocondrii, unde are loc  $\beta$ -oxidarea acestora până la acetyl-CoA și eliberarea unei cantități mari de energie sub formă de ATP. Posedă proprietăți metabolice, antihipoxice, regeneratoare, antiischemice. Se administrează *per os* cu 30 de min înainte de mese câte o fiolă (10ml) de 2-3 ori/zi timp de 1-2 luni. Doza pediatrică: copii de 0-3 ani - 0,5-1 ml de 2-3 ori/zi; de 3-6 ani - 1 ml de 2-3 ori/zi; de 6-12 ani - 2-3ml de 2-3 ori/zi.

### **Preparate administrate în hepatitele virale cronice cu afectarea preponderentă a sistemului nervos (encefalopatie)**

**Sargenor** (aspartat de arginină) este un stimulator al metabolismului proteic, asigurând un aport de aminoacizi necesari sintezei proteinelor; intervine în sinteza creatininei, actinei și miozinei, în special la legătura dintre excitația nervoasă și contractia musculară; stimulează sinteza de hormoni la nivel hipofizar; stimulează metabolismul energetic, intervenind în ciclul Krebs, facilitând formarea de ATP și producerea de energie; menține nivelul glicemiei în limite normale în cursul efortului muscular, diminuând cantitatea de acid lactic și orientând metabolismul energetic spre calea aerobă; posedă proprietăți antitoxice, intervenind în ciclul ureei și diminuând concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic, glucidic și lipidic. Indicații terapeutice: hepatoprotector, anti-astenic, tonic și energizant. Se administrează câte 2-3 fiole pe zi. Fiolele (a câte 5 ml) se administrează diluate în puțină apă, de preferință înainte de mese. Durata unei cure de tratament este limitată la 15 zile. Cura de tratament poate fi repetată (177).

**Hepa-Merz.** Hepatoprotector (intervine în sinteza ureei din amoniac, ameliorează funcția de detoxificare a ficatului, micșorează nivelul amoniacului în plasmă). Compoziție: L-ornitină-L-aspartat. Un pliculeț se dizolvă în 200 ml apă plată și se administrează imediat după preparare 1-2



pliculețe de 1–3 ori pe zi. Perfuzie intravenoasă. Se administrează în doze de 20 g până la 40 g în 24 ore. Viteza de administrare este de 5 g în 1 oră. **Adsorbenți ai acizilor biliari (enterodez, polifepan, enterosgel, cărbune medical)** vor fi utilizați ca și în formele cu colestază și colestatice ale hepatitelor virale acute (177).

#### **Preparate cu efect antioxidant, imunomodulator, hepatoprotector**

**Polijen.** Preparat complex- 39 componente active, dintre care, extract de ginseng, lăptișor de matcă, bioelemente, vitamine, minerale. Efecte clinice: antioxidant, imunomodulator, antiinflamator, hepatoprotector, ameliorează microcirculația, îmbunătățește structura pielii și o întinerește, stimulează funcția reproductivă, fortifică și mărește potența, sporește cantitatea de spermatozoizi activi și intensifică spermatogeneza, acțiune sedativă. Doze și mod de administrare: adulților- câte 1 capsulă în zi sau peste o zi timp de 2-3 săptămâni; copiii peste 12 ani- câte 1 capsulă peste o zi după micul dejun timp de 3 săptămâni.

**Preparate cu efect antifibrozant.** Preparate cu acțiune antifibrotică sunt: fosfolipidele esențiale, ursofalc, vitamina E, interferonii și analogii nucleozidici, silimarina, prostaglandina E (177, 222, 223, 303, 309).

**Pentoxiflina** blochează receptorii purinergici (adenozinergici), inhibă fosfodiesteraza și duce la acumularea de AMP ciclic. Relaxează musculatura netedă a vaselor sangvine, ameliorează irigația țesuturilor, crește elasticitatea hematiilor, reduce vâscozitatea sângelui și agregția placentară. Se administrează câte 400 mg (forma retard) în 1–2 prize ori/sau 100–200 mg de 3 ori pe zi cu o durată de 1–3 luni, 1-2 ori pe an (177, 222, 223, 303, 306, 309).

#### **Preparate cu efect imunomodulator, imunostimulator și inducitori de interferon**

Timozina alfa 1, timalina, timoptin, timactid, amixină, cicloferon. Posologia acestor remedii va fi aceeași ca și în formele trenante ale hepatitelor virale acute (177, 303, 306, 309).

#### **Preparate cu efect detoxifiant, hepatoprotector și corecția aminoacizilor prin perfuzie intravenoasă**

Se vor administra: soluție de glucoză de 5%, soluție de clorură de sodiu de 0,9%, soluție ringer lactat, lactosol, acesol, dextran-40, hepasol, hepasteril, arginină-sorbitol, aminoplasmal-hepa, albumină 5–10–20%. Cantitatea de soluții administrate în perfuzie intravenoasă nu va depăși 500 ml timp de 10 zile, de 2 ori pe an (177, 222, 223).

#### **Preparate hemostatice (în prezența sindromului hemoragic)**

Se va administra etamzilat de sodiu, vitamina K, gluconat de calciu, acid aminocapronic. Dozele și modalitatea de administrare sunt ca și în hepatitele virale acute (177, 222, 223).

### Preparate cu efect antifibrinolic

Gordox, contrical, trasilol. Dozele și modalitatea de administrare sunt ca și în hepatitele virale acute (177, 222, 223).

### Preparate entomologice

Un interes deosebit în ultimii ani prezintă preparate entomologice care, prin componența lor lipoproteică și polizaharidică, pot fi considerate drept compuși cu un potențial imunostimulator, hepatoprotector, antiinflamator și antioxidant. Tratamentul complex cu preparate entomologice al pacienților cu hepatite cronice de etiologie diferită a contribuit la ameliorarea simptomatologiei clinice, la diminuarea semnificativă a activității transaminazelor, fosfatazei alcaline, gama-glutamintranspeptidazei (21, 48, 189, 193, 197, 214, 216, 217, 304).

**Imuheptin.** Posedă acțiunea imunomodulatoare, antiproliferativă, hepatoprotectoare, antioxidantă și antivirală. Preparatul amplifică procesele de detoxicare și crește activitatea proceselor metabolice în ficat. Componentele preparatului sunt donatori de radicali, care se utilizează la sinteză sau sunt substraturi necesare activității hepatocitelor pentru cuplarea produselor toxice rezultate din metabolism. Datorită cantităților mari de antioxidanți hidrosolubili, inhibă peroxidarea lipidelor, fapt ce duce la micșorarea lizării membranelor hepatocitelor. Aceasta acțiune poate fi favorizată de cuplarea de radicalilor liberi din țesutul ficatului. În hepatocitele afectate fosfolipidele contribuie la stabilizarea membranei lizozomilor și prevenirea componentelor intracelulare, de exemplu „a transaminazelor”, se administrează *per os* câte o capsulă 150mg x 2 ori /zi după mese dimineața și seara timp de 3-6 luni (48, 177, 179, 196, 217, 304).

**Imupurin.** Posedă acțiunea imunomodulatoare, antiproliferativă și antivirală. Contribuie semnificativ la procesele regeneratoare și de ameliorare a funcțiilor specifice ale organelor, la modelarea sistemului imun cu creșterea rezistenței organismului la diferite noxe endo- și exogene. Posedă capacitatea de formarea a interferonului. Stimulează reactivitatea imunologică și rezistența generală a organismului, normalizează indicii sistemului T-limfocitar, stimulează producerea de anticorpi, limfocine, normalizează alți parametri ai imunității celulare. Normalizează raportul dintre limfocitele T și B, sporește activitatea fagocitară a neutrofilelor. Se administrează *per os* câte o capsulă 150 mg x 2 ori/zi după mese timp de 3-6 luni. În calitate de imunomodulator în tratamentul complex al maladiilor infecțioase și inflamatoare, în cazurile cu imunitatea scăzută timp de o lună (48, 177, 179, 304).

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Afdhal N, Dusheiko G, Giannini EG, et al. Final results of enable 1, a phase 3, multicenter study of eltrombopag as an adjunct for antiviral treatment of hepatitis c virus-related chronic liver disease associated with thrombocytopenia. *Hepatology* 2011;54:1427A- 28A.
2. Afdhal NH, Dusheiko G, Giannini EG, et al. Final Results of ENABLE 1, a Phase 3, Multicenter Study of Eltrombopag as an Adjunct for Antiviral Treatment of Hepatitis C Virus-Related Chronic Liver Disease Associated With Thrombocytopenia. *Hepatology* 2011; 54:1427-8.
3. Ali S, Leveque V, Le Pogam S, et al. Selected replicon variants with low-level in vitro resistance to the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor PSI-6130 lack crossresistance with R1479. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4356-69. (Abstract)
4. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:116-22. (Abstract)
5. Asselax T., Marcellin P. Secindwave INF – based triple therapy for HCV genotype 1 infection: simeprevir, faldaprevir and sofosbivir. *Liver inf.*, 2014, 34 (Suppl 1), 60-68.
6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17. (Abstract)
7. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. HCV respond-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus pegintron (pegintron alfa-2b) / ribavirin. *Hepatol* 2010a;52:S430.
8. Bacon BR, Shiffman ML, Lim JK, et al. Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide plus peginterferon and ribavirin in HCV genotype 1 naive patients: week 12 sustained virologic response rate. *J Hepatol* 2010b;52:S463.
9. Barnard RJ, Zeuzem S, Vierling J, Sulkowski M, Manns M, Long J. Analysis of resistance-associated amino acid variants in non-SVR patients enrolled in a retrospective longterm follow-up analysis of boceprevir phase 3 clinical trials. *Hepatology* 2011;54:164.
10. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, et al. Activity of telaprevir monotherapy or in combination with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in

- treatment-naïve genotype 4 hepatitis-C patients: final results of study C210. *Hepatology* 2010;52:5719.
11. Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P, et al and the EPHN collaborators. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. *Virology* 2009;Jul 20;390:64-70. (Abstract)
  12. Boesecke C, Vogel M. HIV and hepatitis C co-infection: acute HCV therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6:459-64. (Abstract)
  13. Bronowicki, JP, Hezode, C, Bengtsson, L et al. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. *J Hepatol* 2012;56:5430-5431.
  14. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-490.
  15. Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2449-2457.
  16. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
  17. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207-1217.
  18. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46-55.
  19. Bzowej NH, Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.
  20. Brevet de invenție. /FC/05.0/A/1/P. Metodă de revaccinare a copiilor contra hepatitei virale B/ Vrînceanu+Bebeș Angela, MD; Spînu Constantin, MD; Pîntea Victor, MD. Solicitant titular; Centrul Național Științifico+Practic de Medicină Preventivă al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, MD. Hotărîre nr. 6453 din 2010.04.28.
  21. Bacinschi N. Farmacologia preparatelor entomologice și utilizarea lor rațională. Teza de doctor habilitat în medicină, Chișinău, 2013, 274 p.
  22. Boccaccio V., Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals. *Liver Int.*, 2014, 34 (Suppl. 1), 38-45.

23. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levee: a guide to sustained response to peginterferon alfa2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *S. Hepatology*, 2009; 49 (4): 1141-50.
24. Castelnau C, Le GF, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44: 728-735.
25. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-520.
26. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011;49:871-930.
27. Castraveț Irina. Aspecte evolutiv-cronice și optimizarea conduitei sarcinii și nașterii la gravidele cu hepatită cronică B. teza de doctor în medicină, Chinău, 2012, 154 p.
28. Căruntu Florin Alexandru. hepatitele virale B și C. Actualități, București, 2007, 278 p.
29. Cornberg M, Hadem J, Herrmann E, et al. Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: a randomized openlabel pilot study. *J Hepatol* 2006;44:291-301. (Abstract)
30. Cote-Martin A, Berger K, Cartier M, et al. HCV NS3 and NS5B variants that emerged in patients with virologic breakthrough and relapse from the phase II SOUND-C2 trial investigating interferon-free BI 201335 and BI 207127 therapy. *Hepatology* 2012;56:576.
31. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012;55:742-8.
32. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2011, in press. (Abstract)
33. Cheinquer, H, Shiffman, M, Zeuzem, S et al. The outcome of 24 vs 48 weeks of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin on sustained virologic response rates in patients infected with genotype 2 or 3 hepatitis C virus who do not achieve a rapid viral response: the N-CORE study. *Hepatology*, 2008, 56:Abstract: A156.

34. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-20. (Abstract)
35. Cooper C, Lawitz E, Ghali P, et al. Antiviral activity of the non-nucleoside polymerase inhibitor, VCH-759, in chronic hepatitis C patients: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple dose study. *Hepatology* 2007;46:5864.
36. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. Médecine* 2000;79:47-56. (Abstract)
37. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, 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.
38. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759-764.
39. 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.
40. Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455-465.
41. Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
42. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: The German guidelines for the management of HBV infection. *Z Gastroenterol*. 2011; 49: 871-930.
43. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35-42. (Abstract)
44. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010;116:343-53. (Abstract)

45. Deterding K, Gruener N, Wiegand J, et al. Early Versus Delayed Treatment of Acute Hepatitis C: The German Hep-Net Acute Hcv-iii Study - a Randomized Controlled Trial. *J Hepatol* 2009;50:S380-S380.
46. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-891.
47. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
48. David Ludmila. Corecția farmacologică a dereglărilor metabolice la bolnavi cu steatohepatită non-alcoolică. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2011, 145 p.
49. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, et al. An interferon-free, ribavirin-free 12-week regimen of daclatasvir (DCV), asunaprevir (ASV), BMS-791325 yielded SVR4 of 94% in treatment naive patients with genotype (GT) 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Hepatology* 2012;56:LB-3.
50. EASL. Monothematic conference. Programme and abstracts. Delta hepatitis. Istanbul, Turkey, September 24-26, 2010, 165 p.
51. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011, V. 55. N.2, 20 p.
52. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012 V. 57, 19.1, p. 167-185.
53. Fattovich G, Covolo L, Bibert S, et al. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1162-72. (Abstract)
54. Feld JJ, Jacobson I, Jensen DM, et al. Up to 100% SVR4 rates with ritonavir-boosted danoprevir (DNVr), mericitabine (MCB) and ribavirin (R) +/- peginterferon alfa-2a (P) in HCV genotype 1-infected partial and null responders: results from the Matterhorn study. *Hepatology* 2012;56:231.
55. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterol* 2008;135:1561-7. (Abstract)
56. Fevery B, Süsser S, Lenz O, Cloherty G, Perner D, Piccio G, Sarrazin C. Comparison of two quantitative HCV RNA assays in patients treated with a protease inhibitor-based therapy: Implications for response guided therapy. *J Hepatol* 2012; 56:44.

57. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. High sustained virologic response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Hepatol* 2011;54:S541-S542.
58. Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFN alpha 2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. *Hepatol* 2009;49:1460-8. (Abstract)
59. Flisiak R, Pawlotsky JM, Crabbe R, Callistru PI, Kryczka W, Häussinger D. Once daily alisporivir (Debio025) plus pegIFNalpha2a/ribavirin results in superior sustained virologic response (SVR) in chronic hepatitis C genotype 1 treatment naïve patients. *J Hepatol* 2011;54:24.
60. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: final results of study C209. *J Hepatol* 2010;52:S27.
61. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011;141:881-9.e1. (Abstract)
62. Fridell RA, Wang C, Sun JH, et al. Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in Humans: In Vitro and In Vivo Correlations. *Hepatology* 2011, in press. (Abstract)
63. Fried MW, Poordad F, Zeuzem S, et al. Safety and tolerability of simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon a-2a and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (Phase IIb PILLAR and ASPIRE Trials). *Hepatology* 2012;56:563.
64. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
65. Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:S25-S31.
66. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44:536-539.
67. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Longterm benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-1749.



68. Gane E, Pockros P, Zeuzem S, et al. Interferon-free treatment with a combination of mericitabine and danoprevir with or without ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1-infected patients. *J Hepatol* 2012;56:555-6.
69. Gane E, Stedman C, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus. *The New England journal of medicine* 2013;368:33-44.
70. Gane E, Stedman C, Hyland RH, Sorensen RD, Symonds WT, Hindes R. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus ribavirin in patients with HCV genotypes 1, 2, and 3: The ELECTRON trial. *Hepatology* 2012;56:306.
71. Gane E, Stedman CA, Hyland RH, et al. Electron: once daily PSI-7977 plus RBV in HCV Gt1/2/3. *J Hepatol* 2012;56:438-9.
72. 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. (Abstract)
73. Ghanu MG, Strader DV, Thomas AS, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2009, 49: 1335-74.
74. Grebely J, Matthews GV, Dore GJ. Treatment of acute HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011a;8:265-74. (Abstract)
75. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M, et al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:1216-24. (Abstract)
76. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M, et al; ATAC Study Group. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52:1216-24. (Abstract)
77. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–1129.
78. Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Chuang WL, et al. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 2011;54:531.
79. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676–684.
80. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-onchronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774–780.

81. Grigorescu M., Pascu O., Stanciu C. Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale. Cluj-Napoca, 2007, 208 p.
82. Gish RG, Chang TT, Lai CL. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg positive patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepatology* 2010;17(1): 16-22.
83. Hanafiah, KM, Groeger, J, Flaxman, AD et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to hepatitis C virus seroprevalence. *Hepatology* 2012;doi: 10.1002/hep.26141. [Epub ahead of print].
84. Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology* 2011. [Epub ahead of print] (Abstract)
85. Hezode C, Dorival C; Zoulim F, et al. Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in 497 cirrhotic non responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) in real-life setting. *Hepatology* 2012; 56 (suppl): 217A.
86. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50. (Abstract)
87. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. BMS-790052, a NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1 or 4 patients: phase 2b A1444010 study interim week 12 results. *Hepatology* 2011;54:115.
88. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir, an NS5A Replication Complex Inhibitor, Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve HCV-Genotype 1 or 4 Patients: Phase 2b COMMAND-1 SVR12 Results. *Hepatology* 2012;56:553.
89. Hezode, C, Dorival, C, Zoulim, F et al. Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in 455 cirrhotic non responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) in real-life setting. *Hepatology* 2012;56:Abstract: A51.
90. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130-141.
91. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.

92. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Threeyear efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–143.
93. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215–1221.
94. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321–4333.
95. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73–85.
96. Ioniță-Radu Florentina. Hepatita cronică cu virus C. Ghid de diagnostic și tratament. Buzău, 2010, 199 p.
97. Jacobson I, Sulkowski MS, Gane E, et al. VX-222, telaprevir and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic hepatitis C: results of the ZENITH study interferon-free regimen. *Hepatology* 2012;56:308.
98. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, et al. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. *J Hepatol* 2011a;54:S542-S543.
99. Jensen DM, Wedemeyer H, Herring RW, et al. High rates of early viral response, promising safety profile and lack of resistance-related breakthrough in HCV Gt 1/4 patients treatment with RG7128 plus pegIFN alfa-2A (40kD)/RBV: planned week 12 interim analysis from the propel study. *Hepatology* 2010;52:S360.
100. Janssen HL, Van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
101. Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep* 2010;9: 260–269.
102. Jou D.M. Pockors P.S. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert. opin. Pharmacother.*, 2013, 14 (18), 2581-1589.
103. Khatrab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ, et al. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol* 2011;54:1250-62. (Abstract)
104. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 and ribavirin achieves SVR12 rates (observed data) of 99% in treatment-naïve patients and in

- 93% in prior null responders with HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2012;56:LB-1.
105. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-16. (Abstract)
  106. Lange CM, Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012, in press.
  107. Larrey D, Lohse AW, de Ledinghen V, et al. Rapid and strong antiviral activity of the nonnucleosidic NS5B polymerase inhibitor BI 207127 in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin. *J Hepatol* 2012;57:39-46.
  108. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Once-daily PSI-7977 plus peg/RBV in treatment-naïve patients with HCV GT1: robust end of treatment response rates are sustained post-treatment. *Hepatology* 2011;54:113.
  109. Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, et al. 12-week interferon-free regimen of ABT-450/R, ABT-072, and ribavirin was well tolerated and achieved sustained virologic response in 91% treatment-naïve HCV IL28B-CC genotype-1-infected subjects. *J Hepatol* 2012;56:7.
  110. Lawitz EJ, Hill JM, Marbury T, et al. A Phase 1, randomized, placebo-controlled, three-day, ascending-dose study of GS-9451, an NS3/4A protease inhibitor, in genotype 1 hepatitis C patients. *Antiviral therapy* 2012, in press.
  111. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008;49:163-69. (Abstract)
  112. Lawitz E, Poordad F, Kowdley K et al. A 12-week interferon-free regimen of ABT-450r, ABT-072 and ribavirin was well tolerated and achieved sustained virological response in 91% of treatment-naïve HCV IL28B-CC genotype-1 infected patients. *J Hepatol* 2012;56:S7.
  113. Lenz O, de Bruijne J, Vijgen L, et al. Efficacy of re-treatment with TMC435 as combination therapy in hepatitis C virus-infected patients following TMC435 monotherapy. *Gastroenterology* 2012;143:1176-8 e1-6.
  114. Lenz O, Fevery B, Vigen L, et al. TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a/ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1: virology analysis of the Pillar study. *Hepatology* 2011;54:985.
  115. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, et al. Sustained virologic response in chronic HCV genotype (GT) 1-infected null responders with combination of daclatasvir (DC; NS5A inhibitor) and asunaprevir (ASV; NS3

- inhibitor) with or without peginterferon alfa-2a/ribavirin (PEG/RBV). *Hepatology* 2012;56:230.
116. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-24. (Abstract)
  117. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E. Quadruple therapy with BMS-790052, BMS-650032 and Peg-IFN/RBV for 24 weeks results in 100% SVR12 in HCV genotype null responders. *J Hepatol* 2011;54:536.
  118. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
  119. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
  120. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
  121. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
  122. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591-1599.
  123. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
  124. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415-421.
  125. Lok AS, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
  126. Mauss Stefan, Bery Thomas, Rockstroh Jürgen, Sarrazin Chritoph, Wendemeyer Heiner. *Short Guide to Hepatitis C*. Flying Publisher, 2013 Edition, 174 p.

127. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:401-412.
128. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-59. (Abstract)
129. Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, et al. A 72-Week Treatment Duration with Peginterferon Alfa-2a (40kd) (Pegasys®) Plus Ribavirin (Copegus®) Has a Favorable Risk:Benefit Ratio in Non-Responders to Pegylated Interferon Alfa-2b (12kd) Plus Ribavirin: Findings of the Multinational Repeat Study. *Hepatology* 2008;48:1147A-1147A.
130. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir Is Effective Given Every 8 or 12 Hours With Ribavirin and Peginterferon Alfa-2a or -2b to Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459-68 (Abstract)
131. Marcellin P, Gish RG, Gitlin N, et al. Safety and efficacy of virmidine versus ribavirin in vizer2: randomized, double-blind study in therapy-naive hepatitis C patients. *J Hepatol* 2010;52:32-8. (Abstract)
132. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-36. (Abstract)
133. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38. (Abstract)
134. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2002;123:1061-69. (Abstract)
135. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011;54:1538-46. (Abstract)
136. Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, et al. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:822-32. (Abstract)
137. Meyer DF, Tobias H, Min AD, et al. Retreatment of patients nonresponsive to pegylated interferon and ribavirin with daily high dose consensus interferon. *Hepat Res Treat* 2010; 537: 827.
138. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:17-21
139. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De LV, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-247.
140. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive

- chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
141. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455
  142. Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, 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;50:1084–1092
  143. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A.
  144. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169–2179.
  145. Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GKK, Farci P, et al. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alfa-2a ± lamivudine: results of 5-year post-treatment follow up. *J Hepatol* 2009;50:S336.
  146. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.
  147. Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183–1188.
  148. Marcellin P, Heathcote EJ, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinou KM. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg\_ chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2011;54:480A.
  149. Margotti M, Lok AS, Hussain M, Cursano C, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145–1153.
  150. Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, Chuang WL, Lau GK, Peng CY, et al. Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B – very potent antiviral efficacy but risk of peripheral

- neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010;52:S6-S7.
151. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48:2022-2029.
  152. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rock-Stroh Jurgen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Hliner. *Hepatology*, 2012, Third edition, 547 p.
  153. Marcellin P., Piratvisuth T., Brunetto Mr. et al. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control 6 months post-treatment and subsequent HBsAg clearance in HBsAg-negative hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2a (Pegasys). *Hepatology Int.* 2010;4>151. abstract PP209.
  154. Maekawa S., Enomoto S. Once-daily simeprevir in combination with pegylated-interferon and ribavirin > a new horizon in the era of direct-acting antiviral agent therapy for chronic hepatitis C. *Journal Gastroenterology*. 2014, 49(1), 163-164.
  155. Manss M.P., Marcellin P., Poordad F.P. et al. Simeprevir (TMC 435) with peginterferon (ribavirin for treatment of chronic HCV Genotype -1 infection in treatment-naïve patients, results. *EASL*, 2013, The Netherlands A. 1413.
  156. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53:834-840.
  157. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-720.
  158. Pawlotsky JM, Flisiak R, Rasenack J, et al. Once daily alisporivir interferon-free regimens achieve high rates of early HCV clearance in previously untreated patients with HCV genotype 2 or 3. *Hepatology* 2011;54:1074.
  159. Pawlotsky JM, Sarin SK, Foster G, Peng CY, Rasenack J, Flisiak R. Alisporivir plus ribavirin achieves high rates of sustained HCV clearance (SVR24) as interferon (IFN)-free or IFN-add-on regimen in treatment-naïve patients with HCV GT2 or GT3: Final results from VITAL-1 study. *Hepatology* 2012;56:309.
  160. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, et al and the PROACTIVE Study Group. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450-8. (Abstract)
  161. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, et al. Similar SVR rates in IL28b cc, ct or tt prior relapser, partial or null-responder patients treated with telapre-



- vir/peginterferon/ribavirin: retrospective analysis of the realize study. *J Hepatol* 2011a;54:S6-S7.
162. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *The Lancet infectious diseases* 2012;12:671-7.
  163. Pol S, Roberts SK, Andreone P, et al. Efficacy and safety of telaprevir-based regimens in cirrhotic patients with hcv genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure: subanalysis of the realize phase III study. *Hepatology* 2011b;54:374A-375A.
  164. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al. I128b polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis c genotype 1 treated with boceprevir (boc) combination therapy. *J Hepatol* 2011;54:S6-S6.
  165. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:45-53.
  166. Poordad F, McCone J, Bacon B, et al. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2B/ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype (G) 1: SPRINT-2 final results. *Hepatol* 2010;50:S402.
  167. Poordad F, McCone JJ, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206. (Abstract)
  168. Poordad, F, Bronowicki, JP, Gordon, SC et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012;143:608-18.e1-5.
  169. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H, et al. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487-90. (Abstract)
  170. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferonalpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688- 94. (Abstract)
  171. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405-415.
  172. Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:102-110.
  173. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic

- hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65–S70.
174. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology Int* 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].
175. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Mialhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010;53:1006–1012.
176. Petta S., Calogero C. Optimizing treatment duration in chronic hepatitis C on the basis of virological response. *Hot topics in viral hepatitis*. 2010, V.G., 15.16, p. 23-30.
177. Pântea V. Hapatitele virale acute și cronice. *Actualități*. Chișinău, 2009, 224 p.
178. Pântea V., Spănu C., Cojuhari L., Cebotarescu V. Hepatita Virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vîrstă tînărar și medie. Chișinău, 108p.
179. Pântea V. Hapatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament. Chișinău 2011, 104 p.
180. Pântea V., Cojuhari L. Decelarea ARN-VHC și spectrului anti-HVC-teste de referință în diagnosticul HVC acute . În : *Arta Medica. Materialele Congresului II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg. Ediție special*. Chișinău, 2008, N° 3 (30), p. 144-148.
181. Pântea V., Plăcintă Gh., Cojuhari L., Cebotarescu V. Considerații privind un caz de hepatită virală E. În: *Analele științifice, ediția a XIV-a, volumul 3, problem actuale în medicina internă. Zilele Universității 16-18 octombrie, chișinău, 2013*, p 728-731.
182. Pântea V., Plăcintă Gh., Cojuhari L., Cebotarescu V., Iarovoi L., Melnicenco O., Talmaci T., Culiuc N. Eficacitatea tratamentului antiviral în hepatita cronică virală C. În: *Sănătate public, economie și management în medicină. Congresul III Național de Gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională. Asociația medical hepatic*. Chișinău, 2013, N5 (50), p 137-139.
183. Pântea V., Cebotarescu V., Cojuhari L., Dmitriev O. Managementul hepatitei virale C acute. *Sănătatea publică, Economie și Management în medicină*. Chișinău 2012, p 26-27.
184. Pântea V, Cojuhari L., Cebotarescu V., Iarovoi L., Jimbei P., Smeșnoi V. Eficacitatea tratamentului antiviral în hepatita acută virală C. *Sănătate public, Economie și Management în medicină*. Chișinău 2012, p. 31-33.

185. Păntea V. Efecte adverse ale terapiei antivirale în hepatita virală C cronică și managementul lor. Sănătatea publică, Economie și Management în medicină. Chișinău 2012, p. 34-37.
186. Păntea V. Tratatamentul hepatitei virale B cornice cu Baraclude (entecavir). Sănătatea publică, Economie și Management în medicină. Chișinău 2012, p. 38-43.
187. Păntea V., Cojuhari L., Cebotarescu V., Smeșnoi V., Moraru L., Jîmbei P. Noi posibilități de diagnostic în hepatita virală C acută. Sănătatea publică, Economie și Management în medicină. Chișinău 2012, p. 48-50.
188. Păntea V., Cojuhari L., Iambulatova O. Aspecte clinice și diagnostic ale hepatitei virale C. În: Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu" Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universității consacrate celor 15 ani de la proclamarea Independenței Republicii Moldova. Ediția VII. Chișinău, 2006, p. 403-406.
189. Păntea V. Tratatamentul hepatitelor cornice virale C și B cu Imuheptină. În: Analele Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universității consacrate celor 15 ani de la proclamarea Independenței Republicii Moldova. Ediția VII. Chișinău, 2006, p. 54-57.
190. Păntea V., Moraru L., Jîmbei P. Tratatamentul hepatitei cornice virale B cu Intron A. În: Analele Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Volumul 3B. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universității consacrate jubileului 60 ani ai învățămîntului medical superior din Republica Moldova. Ediția VI. Chișinău, 2005, p. 336-340.
191. Păntea V., Moraru L., Jîmbei P. Tratatamentul hepatitei cornice virale C cu Intron A. În: Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Volumul 3B. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universității consacrate jubileului 60 ani ai învățămîntului medical superior din Republica Moldova. Ediția VI. Chișinău, 2005, p. 340-343.
192. Păntea V., Cojuhari L., Holban T., Spănu C. Tratatament 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.
193. Păntea V., Tcaciuc E., Smeșnoi V., Nigierleanu A. Entomological drugs in the treatment of chronic viral hepatitis B, C and D. În: Archives of the Balkan Medical Union, volume 48, number 3- supplement, september 2013, p. 264-266.
194. Păntea V., Plăcintă Gh., Cojuhari L., Cebotarescu V. Actual viral hepatitis E clinical case history. În: Archives of Balkan Medical Union, volume 48, number 3- supplement, september 2013, p. 267 - 268.
195. Păntea V., Cojuhari L. Particularitățile epidemiologice și de diagnostic în hepatita virală C acută la pacienții de vîrsta tînără și medie. Epide-

- miologia și microbiologia. În: *Materialele Congresului VI al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova*. Vol.II. Chișinău, 2008, p.167-169.
196. Pântea V., *Tratamentul cu Imupurină în hepatita cronică virală C*. Conferința a VI-a infecționiștilor din Republica Moldova. În: *Actualități în patologia infecțioasă*. Chișinău, 2006, p. 57-59.
197. Pântea V., *Tratamentul cu Entoheptină în hepatitele cronice C, B și D*. Conferința a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova. În: *Actualități în patologie infecțioasă*. Chișinău, 2006, p. 52-54.
198. Pântea V., *Tratamentul hepatitelor cronice virale C și B cu Imuheptină*. Conferința a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova. În : *Actualități în patologia infecțioasă și parazitărilor*. Chișinău, 2006, p. 54-57.
199. Pântea V. *Tratamentul HVD cronice*. În *Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemănuș”*. Volumul II. Probleme clinico-terapeutice (medicina internă, tradițională, boli infecțioase). Zilele Universității. Ediția IV. Chișinău, 2003, p. 574-577.
200. Pântea V., Andriuța C. *Hepatita acută virală de tip D(delta)*. Conferința a II-a Republicană. În : *Actualități în Gastroenterologie , aspecte terapeutice și chirurgicale*. Chișinău, 2003, p.253 - 258.
201. Pântea V., *Tratamentul cu lamivudină în hepatita cronică virală C AgHBs - AgHBe-*. Conferința a II-a Republicană Actualități în Gastroenterologie, aspecte terapeutice și chirurgicale. În: *Materialele conferinței*. Chișinău, 2003, p. 251-252.
202. Pântea V., Cojuhari L., Cebotarescu V. *Tratamentul hepatitei virale C acute cu Pegasys și Copegus*. În *Revista Română de Boli Infecțioase*. Al XI-lea congres de Boli Infecțioase. București, 2012, vol. XV, nr.3, p 153-154.
203. Pântea V. *Importanța epidemiologică a decelării-anti-HBc coreum în hepatita cronică virală B*. În: *Materialele congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova*. Volumul 2B. *Epidemiologia, Microbiologia, Parazitologia*. Chișinău, 2003, p. 123.
204. Pântea V., Plăcintă Gh., Cojuhari L., Cebotarescu V. *Management of side in treatment of chronic viral hepatitis C with Peginterferon alfa 2a and Ribavirin*. In *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. Volume 21, supplement 4, October 2012. The scientific days the „Prof Dr. Matei Balș” national institute of infectious diseases. 8th Edition. Bucharest. 2012. p. 62.
205. Pântea V., Cebotarescu V. *Tratamentul antiviral în hepatita virală C acută*. În : *revista Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*. Zilele științifice ale institutului național de boli infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” București, 2010, volume XIV supplement number 5, p. 124-125.

206. Păntea V., Cojuhari L. Tratatamentul cu Pegasys și Copegus, tratament de referință în hepatita acută virală C. În: Clujul Medical, Revista de Medicină și Farmacie. Al X-lea Congres Național de boli Infecțioase, Cluj Napoca, România, 2008, vol. LXXXI-Supliment, p 89-90.
207. Păntea V., Holban T., Plăcintă Gh., Deatișen V., Rașcov-Potâng V. Tratatamentul antiviral combinat Pegasys Plus Copegus în hepatita virală C. Un tratament de referință. Al X-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă. În: Rezumate. Iași, România, 2008, p.140.
208. Păntea V., Cojuhari L., Deatișen V. Eficacitatea tratatamentului antiviral în hepatita cronică virală C. Romanian Journal of Hepatology. Program final. În: Volum de rezumate. Al XVIII-lea Congres Național de hepatologie cu participare internațională. București, România, 2008, vol.4, supliment, nr.4, p.57.
209. Păntea V., Cojuhari L. Genotipul VHC la pacienții cu hepatita acută virală C în Republica Moldova. Romanian Journal of Hepatology Official Journal of the Romanian Association for the Study of the liver. În: Programme and abstracts of the XVII th National Congres of Hepatology. Bucharest, România, 2007, vol.3, supliment no. 1, p. 55-56.
210. Păntea V., Cojuhari L. Modificările imunologice în hepatita acută virală C la persoanele de vîrstă tînăra și medie. Romanian Journal of Hepatology Official Journal of the Romanian Association for the Study of the liver. În: Programme and abstracts of the XVII th National Congres of Hepatology. Bucharest, România, 2007, vol.3, supliment no. 1, p.54-55.
211. Păntea V., Cojuhari L. Tratatamentul antiviral combinat în hepatita virală mixtă B+C. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Al 28-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie, Endoscopie Digestivă. În: Rezumate. Sibiu, România, 2007, Volume 16, Supliment 1, 2007, p. 64.
212. Păntea V., Cojuhari L. Hepatita acută virală C. Romanian Journal of Hepatology. Eficacitatea tratatamentului cu Pegasys și Copegus. Program final. În: Volume rezumate. Al XVI-lea congres Național de Hepatologie cu participare internațională. București, România, 2006, p.66.
213. Păntea V. Hepatita cronică virală B ocultă, dificultăți de diagnostic. Romanian Journal Hepatology. Al XVI-lea congres Național de Hepatologie cu participare internațională. Program final. În: Volum de rezumate, București, România, 2006, p. 66-67.
214. Păntea V., Ghicavăi V., Ciuhrii, Tratatamentul hepatitei cronice virale D cu Entoheptin. Romanian Journal of Gastroenterology. The XXVI-th National Symposium of digestive endoscopy. În: abstracts postgraduate

- course oral presentations posters. Timișoara, România, 2005, Volume 14, Supplement 1, p. 162-163.
215. Pântea V. Tratamentul cu Intron A și Lamivudină în hepatita cronică virală D. Romanian journal of Gastroenterology. The XXVI-th congress National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. În: abstracts postgraduate course oral. Timișoara, România, 2005, Volume 14, Supplement 1, p. 163-164.
216. Pântea V., Ghicavăi V., Ciuhrii V. Tratamentul cu Entoheptin în hepatita cronică virală C. Romanian journal of Gastroenterology. Al XV-lea Congres Național de Hepatologie cu participare internațională. Program final. În: Volum de rezumate. București, România, 2005, p. 86-87.
217. Pântea V., Cușnir Gh., Ghicavăi V., Ciuhrii V., Tratamentul cu Imuheptin în hepatita cronică virală C. Romanian journal of Gastroenterology. Al XV-lea congres Național de Hepatologie cu participare internațională. Program final. În: Volum de rezumate. București, România, 2005, p. 87-88.
218. Pântea V. Spănu C., Cușnir Gh., Cojuhari L., Holban T., Deatișen V., Simonov L., Spănu I., Chintea P. Particularitățile clinice, imunologice și optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C. Recomandări metodice. Chișinău, 2006, 32 p.
219. Protocol clinic național. Hepatita virală D acută la adult, Chișinău, 2012, 56 p.
220. Protocol clinic național. Hepatita virală C acută la adult, Chișinău, 2012, 60 p.
221. Protocol clinic național. Hepatita virală B acută la adult, Chișinău, 2012, 60 p.
222. Protocol clinic național. Hepatita cronică virală B la adult, Chișinău, 2012, 70 p.
223. Protocol clinic național. Hepatita cronică virală C la adult, Chișinău, 2012, 56 p.
224. Pântea V. Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, evolutive și de tratament. Referat pentru obținerea gradului științific de doctor habilitat în medicină în baza lucrărilor publicate. Chișinău, 2010, 107 p.
225. Pântea V. Eficacitatea tratamentului cu lamivudină în hepatita virală B cronică. În: Materialele Simpoziului Național de gastroenterology, hepatologie și endoscopie digestivă. Cluj- napoca, 2002, p. 112.
226. Pântea V. tratamentul hepatitei virale delta cronice cu Intron A și Lamivudină. Al XII-lea Congres Național de hepatologie. În: Revista Română de Hepatologie, București, 2003, an.3, vol.3, Nr. 2, pag 65-66.

227. Pântea V, Holban T., Plăcintă Gh., Deatișen V., Potâng-Rașcov V., Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu hepatită cronică C, tratați cu Pegasys și Copegus. Al X-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă. În: Rezumate, Iași, România, 2008, pag.129.
228. Pântea V., Cojuhari L. Particularitățile epidemiologice și de diagnostic în hepatita virală C acută la pacienții de vîrstă tînăată și medie. În: Materialele Congresului VI al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova. Epidemiologia și microbiologia. Chișinău, 2008, p. 167-169.
229. Pântea V., Cojuhari L., Semeniuc S., Iarovi I., Spănu I. Evaluarea pacienților cu VHC acută tratați cu Pacovirină. În: Arta Medica. Materialele Congresului de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg. Ediție Specială. Chișinău, 2008, N.3 (30), p 155-157.
230. Pântea V., Cojuhari L., Cebotarescu V., Tratatamentul cu Pegasys în hepatita virală C acută. În: Arta Medica. Materialele Congresului de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg. Ediție Specială. Chișinău, 2008, N.3 (30), p 152-154.
231. Pântea V., Cojuhari L., Semeniuc S. Dereglările imunologice în HVC acută la pacienții de vîrstă tînăără și medie. În: Arta Medica. Materialele Congresului de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg. Ediție Specială. Chișinău, 2008, N.3 (30), p 148-152.
232. Potâng-Rașcov V., Pantelimonov T., Pântea V., Deatișen V., Rusu I., Meceneanu E. Rezultatele Tratatamentului cu Pegasys și Copegus a unui lot de pacienți cu hepatita virală C cronică. În: Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universității. Ediția IX-a. Chișinău, 2008, p. 345-348.
233. Pântea V., Cojuhari L., Andriuța C., Semeniuc S. Caracteristica clinic și suprevgherea convalescenților după hepatita virală C acută în dependență de vîrstă . . În: Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universității consacrate anului "Nicolae Testemițanu" cu prilejul aniversării a 80 ani de la naștere. Chișinău, 2007, p. 32-36.
234. Rallón NI, Soriano V, Naggie S, et al. IL28B gene polymorphisms and viral kinetics in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with pegylated interferon and ribavirin. AIDS. 2011;25:1025-33. (Abstract)
235. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. Gastroenterology 2010;138:1338-45. (Abstract)

236. Reesink HW, Fanning GC, Farha KA, et al. Rapid HCV-RNA decline with once daily TMC435: a phase I study in healthy volunteers and hepatitis C patients. *Gastroenterol* 2010;138:913-21. (Abstract)
237. Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterol* 2009;136:856-62. (Abstract)
238. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491-498.
239. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006-1011.
240. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493-500.
241. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82-88.
242. Romeo R, Del NE, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De FR, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629-1638.
243. Sulkowski MS, Emanoil C, Asselah T, et al. SILEN-C1: sustained virological response (SVR) and safety of BI 201335 combined with peginterferon alfa 2a and ribavirin (PegIFN/RBV) in treatment-naïve patients with chronic genotype-1 HCV infection. *J Hepatol* 2011;54:27.
244. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, et al. Complete SVR4 rates in treatment-naïve HCV genotype 1a and 1b patients who achieved vRVR with an interferon-free all-oral regimen. *Hepatology* 2012;56:298.
245. Sherman KE, Sulkowski M, Zoulim F, Alberti A. Follow-up of SVR durability and viral resistance in patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir-based regimens: interim analysis of the extend study. *Hepatology* 2011;54:1471.
246. Sherman KE, Sulkowski MS, Zoulim F, et al. Follow-up of svr durability and viral resistance in patients with chronic hepatitis c treated with telaprevir-based regimens: interim analysis of the extend study. *Hepatology* 2011;54:485A-486A.
247. Sarrazin C, Schwendy S, Moller B, et al. Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for



- 24-72 weeks. *Gastroenterology* 2011a;141:1656-64. (Abstract)
248. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011b;54:415-21. (Abstract)
249. Sarrazin C, Teuber G, Kokka R, et al. Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays. *Hepatology* 2000;32:818-23. (Abstract)
250. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;116:326-34. (Abstract)
251. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531-1537.
252. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
253. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009;50:289-295.
254. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251-1257.
255. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *Aids* 2005;19:221-240.
256. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353-367.
257. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658-664.
258. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910-912.

259. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147-159.
260. Spinu I., Spinu C., Pîntea V., Holban T., Chintea P., Scoferfa P., Bîrca L., Cojuhari L., Dumbrava T.-V., Raba T., Iarovi P., Isac M., Cornilov S., Guriev V., Sajen O., Caraus V. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale. Chișinău 2012, 128 p.
261. Sajen O., Guriev V., Spinu C., Pîntea V. Method of children revaccination against hepatitis B. În: European exhibition of creativity and innovation. Eurovent 2013 Catalogue. Iași, Romania. p. 104-105.
262. Streinu-Cercel Adrian. Totul despre hepatitele și virusurile hepatice. Hepatitele A B C D E. București. 2009, 183 p.
263. Trapero-Marugan M., Mereno-Otero R. Re-treatment strategy for chronic hepatitis C patients who have failed prior antiviral therapy. Hot topics in viral hepatitis. 2010. V.G., 1s.16, p. 15-22.
264. Țibuleac Sava. Afecțiuni hepato-biliare la gravide. Chișinău, 2011, 271 p.
265. Tsen TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol* 2013; 48(1):12-21.
266. Jeffrey A. Tise MD, Danice A. Ollendory, MPH, ARM, Steven D. Person, MD, MSC, FKCP. The comparative clinical effectiveness and value of Simeprevir and Sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C in infection. A technology Assessment. Draft report of March 10, 2014. Meeting. Institute for Clinical & Economic Review, 2014. 72 p.
267. Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, 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.
268. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934-1941.
269. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-297.
270. Werner, CR, Egetemeyr, DP, Lauer, UM et al. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: A 12-week pilot study providing safety and efficacy data. *Liver Transpl* 2012;18:1464-1470.

271. Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945–1953.
272. Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Lok D, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
273. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52: 1611–1620.
274. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Deger- tekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322–331.
275. Wiegand J. Treating acute hepatitis C: when and how. *Hot topic in viral hepatitis*. 2010, v.6, 1s. 16, p. 7-13.
276. Zeuzem S, Arora S, Bacon B, Box T, Charlton M. Pegylated interferon-lambda shows superior viral response with improved safety and tolerability versus pegIFN-alfa-2a in hCV patients (G1/2/3/4): merge phase IIB through week 12. *J Hepatol* 2011;54:538.
277. Zeuzem S, Asselah T, Angus P, et al. Efficacy of the Protease Inhibitor BI 201335, Polymerase Inhibitor BI 207127, and Ribavirin in Patients With Chronic HCV Infection. *Gastroenterology* 2011;141:2047-55. (Abstract)
278. Zeuzem S, Buggisch P, Agarwal K, et al. Dual, triple, and quadruple combination treatment with a protease inhibitor (GS-9256) and a polymerase inhibitor (GS-9190) alone and in combination with ribavirin (RBV) or pegIFN/RBV for up to 28 days in treatment naive, genotype 1 HCV subjects. *Hepatol* 2010a;50:5106.
279. Zeuzem S, Buggisch P, Agarwal K, et al. The protease inhibitor, GS-9256, and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C. *Hepatology* 2012;55:749-58. (Abstract)
280. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103. (Abstract)
281. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterol* 2004b;127:1724-32. (Abstract)

282. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004a;40:993-99. (Abstract)
283. Zeuzem S, Soriano A, Asselah T, et al. (IFN)-free combination therapy of the NS3-4A protease inhibitor BI 201335 and the non-nucleoside NS5B inhibitor BI 207127 +/- ribavirin (RBV): Final results of SOUND-C2 and predictors of response. *Hepatology* 2012;56:308.
284. Zeuzem S, Sulkowski M, Lawitz E, et al. Efficacy and Safety of Albinterferon Alfa-2b in Combination with Ribavirin in Treatment-Naive, Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Chc G1) Patients. *J Hepatol* 2009;50:S377-S377.
285. Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterol* 2010b;13:1257-66. (Abstract)
286. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.
287. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443-451.
288. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-1608.
289. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264-1271.
290. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-349.
291. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalcin K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812-816.
292. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749-756.
293. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus

- infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94–103.
294. Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит С: новые парадигмы лечения. *Клиническая гепатология*, 2013, №2, стр. 3-19.
  295. Абдурахманов Д. Т., Морозов В. Г., Никитин И. Г., Богомолов П. О. с соавт. Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, том XXIV, №1, стр. 1-7.
  296. Бурневич Э. З. Симепревивр в комбинации с пегилированным интерфероном-ф и рибаверином в лечении больных хроническим гепатитом, инфицированных HCV1 генотипа: клиническое доосье. *Клиническая фармакология терапия*, №2, 2014, стр. 2-15.
  297. Бакулин И.Г., Хайменова Т.Ю., Сидорова И.О.: Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы. *Терапевтический архив*. 2013, том 85, №2, стр. 114-118.
  298. Жданов К.В., Гусев Д.А.: современные представления о стартовой терапии хронического гепатита В. *Инфекционные болезни*, том 11, №4, 2013, стр. 3-10.
  299. Исаков В.А.: Стратегия лечения хронического гепатита В. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. Русское издание. 2013, №3, стр. 1-3.
  300. Михайлова А.Е.: Гепатит С характеристика факторов определяющих исходы острой и течение хронической фазы болезни. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Казань, 2004, 33 стр.
  301. Никитин И. Г., Байкова И. Е., Гогова А. И., Волынкина В. М., Кисляков В. А., Боцпревич: новые возможности противовирусного лечения хронического гепатита С. *Терапевтический архив*, 2013, том 85, №2, стр. 76-84.
  302. Никитин И. Г., Байкова И. А., Кисляков В. А., Гогова А. И., Волынкина В. М.: нершенные вопросы в лечении хронического гепатита В. *Фарматека* 2013, №14, стр. 1-4.
  303. Подымова С.Д. *Болезни печени. Руководство для врачей*. Москва, 2005, стр. 208-406.
  304. Пынтя В., Ткачук Е., Смешной В., Рошка А., Пэдуре В., Костандаки Н., Килару А., Лесник А., Воскалчук А., Твердохлеб В., Нигуляна А., Рушеску Д., Кирика А.: Клинико-биохимические и иммунологические аспекты у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии при терапии Имупурином

- и Имугептином. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Congresul III Național de Gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională. Asociație medicală hepatec. Chișinău 2013, №5(50), p. 177-182.
305. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н.: Основы клинической гепатологии. Санкт-Петербург 2005, стр. 168-340.
306. Романцев М. Г., Сологуб Т.В., Горячёва Л.Г.: современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии, оценка качества жизни, риск развития исходов заболевания. Санкт-Петербург 2010, 64 стр.
307. Серов В.В., Апросина З.Г.: Хронический вирусный гепатит. 2004, 383 стр.
308. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Санникова И.В., Пасечников В.Д., Тиморенко М.В.: Сравнительный анализ эффективности нуклеозидных аналогов в лечении пациентов с хроническим гепатитом В. Инфекционные болезни 2012, том 10, №2, стр. 1-7.
309. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В.: Инфекционная гепатология. Руководство для врачей. Москва, 2012, стр. 37-248; 396-523.
310. Чернобровкина Т.Я.: Оценка эффективности терапии больных гепатитом С фосфогливом с учетом показателей специфического гуморального иммунитета. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004, 29 стр.