

ARTICOL DE CERCETARE

## Rata markerilor hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă: studiu prospectiv, comparativ, descriptiv

Alina Jucov<sup>1\*</sup>, Svetlana Țurcan<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Disciplina gastroenterologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 09.05.2017  
Data acceptării spre publicare: 05.06.2017

### Autor corespondent:

Alina Jucov, doctorandă

Disciplina gastroenterologie, Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
str. Nicolae Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025  
e-mail: alinamogildeamed@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rata markerilor infecției virale cu hepatită B și hepatită C la pacienții cu colită ulcerativă din Republica Moldova nu a fost, deocamdată estimată.

### Ipoteza de cercetare

Se presupune că infecția cu hepatitele virale B și C se întâlnește mai frecvent la pacienții cu colită ulcerativă, comparativ cu populația generală și că infecția virală are o influență negativă asupra evoluției colitei ulcerative.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Pentru prima dată a fost evaluată rata infecției cu hepatitele B și C la pacienții cu colită ulcerativă în regiunea cu o răspândire înaltă a bolilor hepatice, în special, de genă virală. A fost studiat impactul infecției virale hepatice asupra evoluției clinico-paraclinice a colitei ulcerative.

### Rezumat

**Introducere.** În țările Europei de Est, prevalența hepatitelor virale B și C la pacienții cu boală inflamatorie intestinală (BII), în general, și cu colită ulcerativă (CU), în particular, variază în diferite regiuni, deocamdată fiind insuficient studiată. Scopul studiului a fost calculul prevalenței hepatitelor virale B și C la pacienții diagnosticați cu colită ulcerativă din Republica Moldova – regiune endemică pentru ambele infecții virale.

RESEARCH ARTICLE

## Rate of viral hepatitis B and C markers in patients with ulcerative colitis: prospective, comparative, descriptive study

Alina Jucov<sup>1\*</sup>, Svetlana Turcan<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 09.05.2017  
Accepted for publication on: 05.06.2017

### Corresponding author:

Alina Jucov, PhD fellow

Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
29, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025  
e-mail: alinamogildeamed@gmail.com

### What is not known yet, about the topic

The rate of markers of hepatitis B and hepatitis C viral infection in patients with ulcerative colitis in the Republic of Moldova was not yet assessed.

### Research hypothesis

It is assumed that viral hepatitis B and C infection occurs more frequently in patients with ulcerative colitis compared to the general population. Viral infection has a negative influence on the development of ulcerative colitis.

### Article's added novelty on this scientific topic

For the first time, the rate of hepatitis B and C infection was evaluated in patients with ulcerative colitis in the region with a high prevalence of liver diseases, especially viral liver diseases. The impact of viral liver infection on the clinical and paraclinical evolution of ulcerative colitis has been studied.

### Abstract

**Introduction.** In Eastern European countries the prevalence of viral hepatitis B and C in patients with intestinal inflammatory bowel disease (IBD), in general, and ulcerative colitis (UC), in particular, varies in different regions and is currently insufficiently studied. The purpose of the study was to calculate the prevalence of viral hepatitis B and C in patients diagnosed with ulcerative colitis in the Republic of Moldova – an endemic region for both viral infections.

**Material și metode.** Studiul, de tip prospectiv, a inclus 230 de pacienți care sufereau de CU (63% femei), cu vârste cuprinse între 18 ( $43,6 \pm 14,3$ ) și 81 de ani. Subiecții fiind recrutați consecutiv, în Spitalul Clinic Republican, în anul 2015. Pentru screeningul hepatitelor virale, au fost testați markerii virusului hepatitei B (VHB): HBsAg, anti-HBc și markerii virusului hepatitei C (VHC) – anti-VHC. În cazul markerilor virali pozitivi, au fost examinați ADN-VHB și/sau ARN-VHC. Grupul de control a inclus 66283 de donatori de sânge din același an.

**Rezultate.** Infecția activă și post-infecția cu virusul hepatitei B au fost prezente la 20,4% din pacienții bolnavi de CU: infecție activă (HBsAg + anti-HBc, cu un nivel al ADN-VHB detectabil) – 4,3%; infecție ocultă (izolat anti-HBc) – 10,0% și postinfecție (anti-HBc + anti-HBs + ADN-VHB negativ) – 3,9%. În grupul de control, anti-HBc a fost identificat în 36% cazuri, mai frecvent decât la bolnavii de CU ( $p < 0,001$ ), însă markerii infecției active cu VHB au fost identificați la doar 1,35% dintre pacienți, semnificativ mai puțin față de cei bolnavi de CU ( $p < 0,001$ ). Infecția cu VHC (anti-VHC pozitivi) a fost prezentă la 3,9% din persoanele bolnave de CU și la toți a fost prezentă hepatita activă, cu niveluri de ARN-VHC detectabile. În grupul de control, anti-VHC a fost depistat la 0,7% dintre donatori ( $p < 0,001$ ).

**Concluzie.** Prevalența hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă din Republica Moldova – regiune endemică pentru ambele infecții virale – este semnificativ mai mare, comparativ cu grupul de control. Screeningul hepatitelor virale B și C este necesar la pacienții cu BII din zonele endemice. Bolnavii de BII sunt expuși unui risc major de infectare cu virusurile hepatice și necesită vaccinare și măsuri mai stricte de profilaxie a infecției virale nosocomiale.

**Cuvinte cheie:** colită ulcerativă, infecție cu virusul hepatitei B, infecție cu virusul hepatitei C, boli hepatice.

## Introducere

Colita ulcerativă (CU) reprezintă o afecțiune cronică inflamatorie idiopatică, ce se caracterizează prin inflamație difuză a mucoasei colonului, cu implicare a rectului și răspândire ulterioară în direcție proximală. CU este o boală mediată imun, de etiologie necunoscută, cu o evoluție progresivă, asociată cu manifestări sistemice, ceea ce necesită un tratament permanent de întreținere și are un impact nefavorabil asupra calității vieții pacientului.

Colita ulcerativă și boala Crohn constituie un grup de boli inflamatorii intestinale (BII). Conform datelor statistice oficiale ale Centrul Național de Management în Sănătate, în Moldova, în ultimii 5-7 ani, se atestă o tendință de creștere a incidenței BII [1]. Dacă media de incidență pe republică în anii 1998-2008 a constituit 3,7 cazuri la 100000 populație, atunci în perioada 2009-2015, această medie a constituit 4,7 cazuri. Tendința de creștere este mai semnificativă în rândurile populației urbane. Incidența medie a BII în Chișinău, în anii 2007-2011, a constituit 2,9 cazuri la 100000 populație, iar în 2012-2015 – deja 6,1 cazuri la 100000 populație. Astfel, incidența BII s-a majorat de două ori.

**Material and methods.** The prospective study included 230 patients with UC (63% females) aged between 18 and 81 ( $43.6 \pm 14.3$ ) years. Subjects were consecutively recruited in the Republican Clinical Hospital in 2015. HBsAg, anti-HBc markers and hepatitis C (HCV) – anti-HCV marker were tested for viral hepatitis screening. In case of positive viral markers, HBV DNA and/or HCV RNA were tested. The control group included 66283 blood donors from the same year.

**Results.** Active infection and post-infection with hepatitis B virus were present in 20.4% of patients with UC: active infection (HbsAg + anti-HBc with a detectable HBV DNA level) – 4.3%; occult infection (isolated anti-HBc) – 10.0% and post-infection (anti-HBc + anti-HBs + negative HBV DNA) – 3.9%. In the control group, anti-HBc was often identified – in 36% of cases, more frequently than in patients with UC ( $p < 0.001$ ), but active HBV infection markers were identified in only 1.35% of patients, significantly less than in those with UC ( $p < 0.001$ ). HCV infection (positive anti-HCV) was present in 3.9% of patients with UC and all had active hepatitis with detectable levels of HCV RNA. In the control group, anti-HCV was detected in 0.7% of donors ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The prevalence of viral hepatitis B and C in patients with ulcerative colitis in the Republic of Moldova – an endemic region for both viral infections – is significantly higher compared to the control group. Screening of viral hepatitis B and C is necessary in patients with IBD in endemic areas. Patients with IBD are at a high risk of infection with liver viruses and require vaccination and more stringent measures to prevent nosocomial viral infection.

**Key words:** ulcerative colitis, hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, liver diseases.

## Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory idiopathic disease characterized by diffuse inflammation of the colonic mucosa, involving the rectum and its subsequent spread proximally. UC is an immune-mediated disease of unknown etiology with a progressive evolution associated with systemic manifestations, requiring permanent maintenance therapy and has an adverse impact on the quality of life of the patient.

Ulcerative colitis and Crohn's disease constitute a group of inflammatory bowel diseases (IBD). According to the official statistical data of the National Center for Health Management in the Republic of Moldova, there has been a tendency of increased incidence of IBD over the past 5-7 years [1]. If the incidence rate in the republic between 1998 and 2008 constituted 3.7 cases per 100,000 population, then between 2009 and 2015 it was 4.7 cases. The tendency of growth is more significant among the urban population. The average incidence of IBD in Chisinau between 2007 and 2011 was 2.9 cases per 100,000 population, while between 2012 and 2015 it was 6.1 cases per 100,000 population. Thus, the incidence of IBD increased twice.

Actualitatea problemei cercetate este determinată, de asemenea, de faptul că boala respectivă este frecvent asociată cu manifestări sistemice, extraintestinale și cu alte patologii de genă imună. Manifestările extraintestinale și bolile asociate sunt raportate cu o frecvență cuprinsă între 6% și 47%, în funcție de durata bolii, ceea ce influențează considerabil calitatea vieții și mortalitatea în rândul pacienților cu BII [2]. Patologia ficatului constituie una dintre cele mai frecvente asociații în BII, fiind întâlnită la 10-15% din pacienți [3, 4]. Conform datelor autorului Bambha K., colangita sclerozantă primară (CSP) este mai frecvent diagnosticată în CU, comparativ cu boala Crohn (BC). Aproximativ 2,4-7,5% din cazurile de CU sunt asociate cu colangita sclerozantă primară [5].

### Material și metode

Cercetarea s-a desfășurat în Departamentul de medicină internă al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza Spitalului Clinic Republican, secția Gastroenterologie. În studiul dat, de tip prospectiv, au fost incluși, consecutiv, pacienții cu colită ulcerativă care au fost tratați ambulatoriu sau staționar în anul 2015. Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” a avizat pozitiv protocolul studiului la data de 03.05.2015 prin procesul-verbal nr. 51. Înainte de înrolarea participanților în studiu, a fost obținut consimțământul lor informat. Pentru fiecare pacient inclus în studiu, a fost completat un formular tipizat (standardizat) de înregistrare a datelor.

La toți pacienții, diagnosticul de colită ulcerativă a fost confirmat după criteriile recomandate de ECCO [19].

Gradul de activitate al CU (severitatea recidivei) a fost determinat conform clasificării modificate Truelove & Witts (Tabelul 1), recomandată de ECCO [19].

**Tabelul 1.** Gradul activității colitei ulcerative după Truelove & Witts.

Indicator	Gradul activității		
	Ușor	Moderat	Sever
Defecații pe zi	<4	≥4, <i>dacă</i>	≥6, <i>dacă</i>
Puls, bpm	<90	≤90	>90, <i>sau</i>
Temperatură, °C	<37,5	≤37,8	>37,8, <i>sau</i>
Hemoglobină, g/l	>115	≥105	<105, <i>sau</i>
VSH, mm/oră sau	<20	≤30	>30, <i>sau</i>
Proteină C-reactivă, mg/l	valori normale	≤30	>30

Extinderea procesului patologic a fost evaluată conform clasificării Montreal, 2005 [20], care include: proctita (extinderea inflamației conform tabloului microscopic, limitată la rect), colita pe stânga (extinderea inflamației distal de flexura lienală), colita extensivă (răspândirea inflamației proximal de flexura lienală).

Prezența și caracterul patologiei ficatului s-au confirmat prin datele de laborator și cele instrumentale. Sindromul citolitic a fost analizat prin dozarea alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST); sindromul colestatic – prin dozarea bilirubinei cu fracțiile sale, a fosfatazei alcaline și gamaglutamiltranspeptidazei; sindromul hepatopriv – prin dozarea protrombinei și albuminei serice. Pentru precizarea

The novelty of the problem being investigated is also related to the fact that the disease is frequently associated with systemic and extra intestinal manifestations, and other immune diseases. The extra intestinal manifestations and associated diseases are reported with a frequency ranging from 6% to 47%, depending on the disease duration, which greatly influences the quality of life and mortality among patients with IBD [2]. Liver disease is one of the most common associations in IBD, and it occurs in 10-15% of patients [3, 4]. According to Bambha K., primary sclerosing cholangitis (PSC) is more commonly diagnosed in UC than in Crohn's disease (CD). Approximately 2.4-7.5% of UC cases are associated with primary sclerosing cholangitis [5].

### Material and methods

The research was conducted in the Department of Internal Medicine, Gastroenterology unit, within the Republican Clinical Hospital, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova. The patients with ulcerative colitis treated in the out-patient or in-patient departments in 2015 were consecutively included in the prospective study. The Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* SUMPh endorsed the study on May 3, 2015, by minutes no. 51. Prior to enrolling participants in the study, their informed consent was obtained. For each patient included in the study, a standardized data entry form was completed.

In all patients, the diagnosis of ulcerative colitis was confirmed by the criteria recommended by ECCO [19].

The activity degree of UC (severity of relapse) was determined according to the modified Truelove & Witts classification (Table 1) recommended by ECCO [19].

**Table 1.** Degree of activity of ulcerative colitis by Truelove & Witts.

Index	Degree of activity		
	Mild	Moderate	Severe
No. of bowel movements per day	<4	≥4, <i>if</i>	≥6, <i>if</i>
Pulse, bpm	< 90	≤90	>90, <i>or</i>
Temperature, °C	<37.5	≤37.8	>37.8, <i>or</i>
Hemoglobin, g/l	>115	≥105	<105, <i>or</i>
ESR, mm/hour	<20	≤30	>30, <i>or</i>
C-reactive protein, mg/l	normal range	≤30	>30

The extent of the pathological process was evaluated according to the Montreal classification, 2005 [20], which includes: proctitis (extent of inflammation according to the macroscopic picture, limited to the rectum), left colitis (extension of inflammation distally to the colic flexure), and extensive colitis (spread of inflammation proximally to the colic flexure).

The presence and character of the liver disease were confirmed by laboratory and instrumental data. The cytolytic syndrome was analyzed by assessment of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST); the cholestatic syndrome was assessed by bilirubin fractions, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltranspeptidase; hepatoprive syndrome was evaluated by prothrombin and serum albumin.

gradului de afectare hepatică, au fost aplicate examinarea ultrasonografică și, după indicații, USG-Doppler a sistemului portal și/sau fibroscan.

Pentru screening-ul infecțiilor cu virusuri hepatice, au fost examinați markerii virali: HBsAg, anti-HBcor, anti-VHC. La subiecții serologic pozitivi, pentru precizarea fazei și activității infecției, a fost utilizată examinarea ADN VHB și/sau ARN VHC. La pacienții cu HBsAg sau cu anti-VHC, a fost aplicat testul cantitativ, iar la cei cu anti-HBcor – testul calitativ.

Grupul de comparație l-au constituit 66283 de donatori de sânge din Republica Moldova, din anul 2015. Datele despre frecvența depistării markerilor virali la donatorii de sânge, care au fost echivalentul populației generale, au fost colectate prin contractul de colaborare cu Centrul Național de Transfuzie a Sângelui.

Materialul acumulat a fost analizat statistic, prin metodele de analiză descriptivă și corelațională, utilizând criteriul Fisher exact și criteriul  $\chi^2$ .

## Rezultate

În total, în studiu au fost incluși 230 de pacienți cu colită ulcerativă confirmată: 145 (63%) femei și 85 (37%) bărbați, cu vârsta cuprinsă între 18 și 81 de ani (vârsta medie –  $43,6 \pm 14,3$  de ani).

La cei 230 de bolnavi de CU, anti-HBcor izolat sau în combinație cu alți markeri ai hepatitei virale B, s-a determinat foarte frecvent – la 47 de pacienți (20,4%), adică, fiecare al 5-lea pacient a avut contact cu infecția VHB (Tabelul 2). La donatorii de sânge, frecvența depistării anti-HBcor a fost de 35,7% ( $p < 0,001$ ).

**Tabelul 2.** Frecvența depistării markerilor hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă.

Markerii hepatitelor virale	Grupul de studiu (n=230)	Populația generală (n=66283)	p
Anti-HBcor, în general	47 (20,45%)	23696 (35,70%)	<0,001
Anti-HBcor, izolat	23 (10,0%)	-	NA
Anti-HBcor + anti-HBs	14 (14,0%)	-	NA
HbsAg	10 (4,30%)	901 (1,30%)	<0,001
ADN VHB	11 (4,80%)	-	NA
Anti-VHC	9 (3,90%)	449 (0,70%)	<0,001
ARN VHC	9 (3,90%)	-	NA

Notă: test statistic aplicat – criteriul  $\chi^2$ .

Anti-HBcor izolat a fost depistat la 23 bolnavi (10,0%), iar în combinație cu anti-HBs – la 14 bolnavi (6,1%). Acești indicatori elucidează, foarte probabil, proporția pacienților cu o infecție ocultă și starea după o infecție anterioară cu VHB, respectiv.

HBsAg a fost depistat la 10 (4,3%) pacienți, fiind mai des întâlnit decât la grupul de control (1,3%,  $p < 0,001$ ). La toți acești 10 pacienți, concomitent, s-a detectat anti-HBcor, date ce sunt caracteristice pentru infecția cronică cu VHB. Prezența infecției virale B active la acești pacienți a fost confirmată prin testul pozitiv al ADN VHB, la toți fiind determinat un grad diferit de viremie în sânge.

To determine the degree of liver impairment, the ultrasound examination and, as indicated, the USG-Doppler of the portal system and/or fibroscan, were applied.

For the screening of viral liver infections, the following viral markers were examined: HBsAg, anti-HBcor, anti-HCV. In positive serological subjects, HBV DNA and / or HCV RNA were examined to identify the phase and activity of the infection. In patients with HBsAg or anti-HCV, the quantitative test was applied, while in those with anti-HBcor – the qualitative test was used.

The group of comparison was composed of 66283 blood donors from the Republic of Moldova (2015). The data on the frequency of viral markers detected in blood donors that were equivalent to the general population were collected through a collaboration agreement with the National Blood Transfusion Center.

The accumulated material was analyzed statistically by the descriptive and correlational analysis methods, using the exact Fisher's test or  $\chi^2$  criterion.

## Results

Overall, 230 patients with confirmed ulcerative colitis were enrolled in the study: 145 (63%) women and 85 (37%) men, aged between 18 and 81 years (mean age –  $43.6 \pm 14.3$  years). In 230 patients with UC, anti-HBcor isolated or in combination with other markers of viral hepatitis B was very common – in 47 (20.4%) patients that is every fifth patient had contact with HBV infection (Table 2). In blood donors, the detection rate of anti-HBcor was 35.7% ( $p < 0.001$ ).

**Table 2.** Frequency of detection of viral hepatitis B and C markers in patients with ulcerative colitis

Viral hepatitis markers	Study group (n=230)	General population (n=66283)	p
General anti-HBcor	47 (20.45%)	23696 (35.7%)	<0.001
Isolated anti-HBcor	23 (10.0%)	-	NA
Anti-HBcor + anti-HBs	14 (14.0%)	-	NA
HbsAg	10 (4.3%)	901 (1.3%)	<0.001
HBV DNA	11 (4.8%)	-	NA
Anti-HCV	9 (3.9%)	449 (0.7%)	<0.001
HCV ARN	9 (3.9%)	-	NA

Note: applied statistical test –  $\chi^2$  criterion.

Isolated anti-HBcor was detected in 23 patients (10.0%) and in combination with anti-HBs – in 14 patients (6.1%). These indicators most likely elucidate the proportion of patients with an occult infection and a condition after a previous HBV infection, respectively.

HBsAg was detected in 10 (4.3%) patients, more commonly than in the control group (1.3%,  $p < 0.001$ ). In all of these 10 patients, anti-HBcor was detected concomitantly; these data being characteristic of chronic HBV infection. The presence of active viral B infection in these patients was confirmed by the positive HBV DNA test; all of them being determined to have a different degree of viraemia in the blood.

La cei 230 de bolnavi de CU investigați, anticorpi la virusul hepatitei virale C s-au depistat la 9 pacienți (3,9%), frecvența fiind de 5 ori mai mare, comparativ cu grupul de control (0,7%,  $p < 0,001$ ). Toți pacienții pozitivi la anti-VHC au avut testul pozitiv și la ARN VHC în sânge, fapt ce confirmă prezența unei infecții cronice active.

## Discuții

Asocierea dintre CU și bolile hepatice virale este mai puțin studiată. Rata markerilor VHB și VHC la pacienții cu BII variază foarte mult în funcție de regiune și anii de studii.

Lucrările științifice efectuate în acest domeniu în Europa, până în anul 2000, au elucidat faptul că răspândirea hepatitei virale la bolnavi afectați de CU este mai mare, comparativ cu datele privind populația generală. Astfel, cercetătorul Biancone L. și coaut., în publicația din anul 2001, au determinat că frecvența depistării anti-HBcor la 162 de bolnavi de CU a constituit 11,5%, fiind mai înaltă comparativ cu grupul de control – 5,1% (Tabelul 3).

Alte studii recente, efectuate în Europa de Vest, au elucidat că frecvența depistării markerilor hepatitei virale B la bolnavii care suferă de CU nu diferă de indicatorul din populația generală [7, 9, 10]. Astfel, studiul multicentric, cross-sectiional, efectuat în Spania, a relevat că frecvența de depistare a HBsAg

In 230 investigated patients with UC, viral hepatitis C virus antibodies were detected in 9 patients (3.9%), the frequency being 5 times higher compared to the control group (0.7%,  $p < 0.001$ ). All anti-HCV positive patients tested positive for HCV RNA in the blood, confirming the presence of an active chronic infection.

## Discussion

The association between UC and viral liver disease is less studied. The rate of HBV and HCV markers in patients with IBD varies greatly depending on the region and the years of studies.

The research carried out in this field in Europe before 2000 elucidated that the prevalence of viral hepatitis in patients with UC is higher compared to the general population data. Thus, Biancone L. *et al.*, in 2001, determined that the rate of detection of anti-HBcor in 162 patients with UC was 11.5%, it being higher compared to the control group – 5.1% (Table 3).

Other recent studies carried out in Western Europe have elucidated that the frequency of detection of viral hepatitis B markers in patients with UC does not differ from the general population indicator [7, 9, 10]. Thus, the cross-sectional multicenter study carried out in Spain showed that the detection rate of HBsAg in patients with ulcerative colitis was 0.8% – an

**Tabelul 3.** Frecvența raportată a detectării hepatitelor virale la pacienții cu colită ulcerativă.

**Table 3.** Reported frequency of viral hepatitis detection in patients with ulcerative colitis.

Autori / Authors	Anul / Year Țara / Country	Eșantion / Study group	Rata pacienților cu test pozitiv (%) / Patients' rate with positive test (%)		
			HBsAg	Anti-HBcor total	ADN VHB
<i>Europa / Europe</i>					
Biancone L. <i>et al.</i> [6]	2001 Italia / Italy	PG <sup>†</sup> (n=250) CU <sup>‡</sup> (n=162)	0,5 0,6	5,1 11,5	- -
Loras C. <i>et al.</i> [7]	2009 Spania / Spain	PG CU (n=928)	<1,0 0,8	≈10,0 8,0	- -
Chevaux J. <i>et al.</i> [8]	2010 Franța / France	PG CU (n=63)	<1,0 1,59	<10,0 12,6	- -
Katsanos K. <i>et al.</i> [9]	2010 Grecia / Greece	PG BII <sup>#</sup> (n=482)	3,0 2,3	- -	- -
Papa A. <i>et al.</i> [10]	2013 Italia / Italy	PG CU (n=117)	<1,0 0,8	≈12,0 7,7	- -
Morisco F. <i>et al.</i> [11]	2013 Italia / Italy	PG CU (n=646)	<1,0 2,63	≈12,0 -	- 0,5
<i>America Latină, Asia / Latin America, Asia</i>					
Tolentino Y. <i>et al.</i> [12]	2008 Brazilia / Brasil	PG CU (n=74)	3,0 5,4	7,9 23,0	- 0
Kim E. <i>et al.</i> [13]	2013 Coreea / Korea	PG (n=1020) CU (n=272)	4,4 3,3	35,9 35,2	- -
Huang M. <i>et al.</i> [14]	2014 Shanghai / Shanghai	PG CU (n=317)	5,5 5,7	27,6 41,6	- 1,4
He Y. <i>et al.</i> [15]	2015 China / China	PG CU (n=226)	13,8 16,8	30,8 30,1	- -
Chan H. <i>et al.</i> [16]	2016 China / China	PG CU (n=221)	7,0 5,0	- -	- 4,3

Notă: <sup>†</sup> – populația generală; <sup>‡</sup> – colită ulcerativă; <sup>#</sup> – boală inflamatorie intestinală.

Note: <sup>†</sup> – general population; <sup>‡</sup> – ulcerative colitis; <sup>#</sup> – inflammatory bowel disease.

la bolnavii cu colită ulcerativă a constituit 0,8% – indicator similar cu datele din populația generală (<1%). În acest studiu nu diferă nici frecvența de depistare a anti-HBcor, fiind de 8%, iar în populație constituind aproximativ 10% [7].

Date contradictorii au fost obținute în diferite studii efectuate în Italia. Papa A. și coaut. (2013) au efectuat, înainte de tratamentul imunosupresiv, screening-ul markerilor hepatitei virale B la 117 pacienți și au depistat HBsAg la 0,8%, anti-HBcor – la 7,7% dintre pacienți [10]. În populația generală, acești indicatori au fost chiar mai mari – aproximativ 1% și 12%, respectiv. Alt studiu din Italia, mai voluminos, publicat în anul 2013, a demonstrat un rezultat opus [11]. La 646 de bolnavi de CU, incluși în cercetare, HBsAg a fost diagnosticat mai frecvent (2,6%) decât în populație (1%). La 0,5% din bolnavi, a fost depistată hepatita B activă cu ADN VHB pozitiv.

O tendință similară a fost observată și în America Latină. În studiul efectuat de brazilieni, frecvența depistării HBsAg la bolnavii afectați de CU a fost semnificativ mai mare, în comparație cu datele din populația generală: 5,4% și 3%, respectiv [12]. O diferență mai mare a fost determinată în prevalența anti-HBcor, aceasta constituind 23,0% la bolnavi și 7,9% – în populație. Republica Moldova face parte din zonele endemice pentru hepatita virală B. Din aceste considerente, prezintă un interes deosebit studiile efectuate în regiunile cu prevalență înaltă de răspândire a virusului hepatitei virale B. Un studiu retrospectiv, asemănător, a fost efectuat de Huang M. și coaut. în Shanghai și publicat în anul 2014 [14]. La 317 bolnavi de CU, frecvența depistării anti-HBcor a constituit 41,6% – un indice foarte mare, semnificativ mult mai mare, comparativ cu datele din populația generală – 27,6%. Frecvența depistării HBsAg la pacienții cu colită ulcerativă (5,7%) nu a fost diferită de cea din populație (5,5%). Cercetările din ultimii ani din alte regiuni ale Chinei și Coreei nu au arătat diferențe semnificative în depistarea frecvenței detectării markerilor hepatitei virale B la bolnavii de CU și în populația generală [13, 15, 16].

Studiile privind prevalența ADN VHB sunt unice și informația, deocamdată, este insuficientă [11, 12, 14, 16]. Frecvența detectării ADN viral în sânge fluctuează de la 0,5%, în cercetarea italiană, până la 4,3% în cea din China. Efectuarea studiilor în acest domeniu este extrem de importantă, deoarece numai depistarea ADN VHB în sânge permite diferențierea infecției active de infecția ocultă și de starea de post-infecție.

Investigațiile în domeniul răspândirii virusului hepatitei virale C la bolnavii cu BII sunt mult mai rare și contradictorii. Rezultatele cercetărilor, efectuate în Italia, în diferite perioade de timp, diferă foarte mult (Tabelul 4). Într-o cercetare anterioară, efectuată de Biancone L. [6], frecvența depistării anti-VHC la bolnavii de CU a constituit 0,6%, fiind semnificativ mai joasă, comparativ cu grupul de control – 5,1%. Iar în studiul efectuat de Bargiggia S. *et al.* [17] și publicat cu patru ani mai târziu, frecvența depistării anti-VHC la pacienții cu colită ulcerativă a fost de 10,9%; în alt studiu, din anul 2013, prevalența raportată a anti-VHC a fost de 4,5% [11], fiind semnificativ mai mare decât în populația Italiei ( $\approx 2,5\%$ ). În aceeași perioadă, în studiul efectuat de Papa A. (2013) [10], în Italia, s-a demonstrat că răspândirea anti-VHC la bolnavii cu BII este chiar mai joasă decât în populație. De asemenea, la cei 117 pacienți

indicator similar cu datele din populația generală (<1%). În acest studiu, frecvența de depistare a anti-HBcor nu diferă, fiind de 8%, iar în populație constituind aproximativ 10% [7].

Controversial data were obtained from different studies carried out in Italy. Papa A. *et al.*, performed the screening of viral hepatitis B markers prior to immunosuppressive treatment in 117 patients and detected HBsAg in 0.8%, anti-HBcor – in 7.7% of patients [10]. In the general population, these indicators were even higher – about 1% and 12%, respectively. Another comprehensive study conducted in Italy, published in 2013, showed an opposite result [11]. In 646 patients with UC included in the research, HBsAg was diagnosed more frequently (2.6%) than in the general population (1%). Active hepatitis B with positive HBV DNA was detected in 0.5% of patients.

A similar trend has also been observed in Latin America. In the Brazilian study, the frequency of HBsAg detection in patients with UC was significantly higher, compared to the general population data: 5.4% and 3%, respectively [12]. A larger difference was determined in the prevalence of anti-HBcor, representing 23.0% in the patients and 7.9% in the general population.

The Republic of Moldova is part of the endemic areas for viral hepatitis B. For these reasons, studies carried out in regions with a high prevalence of viral hepatitis B virus are of particular interest. A similar retrospective study was conducted by Huang M. *et al.* in Shanghai and published in 2014 [14]. In 317 patients with UC, the frequency of anti-HBcor detection was 41.6% – a very high index, significantly higher than that of the general population – 27.6%. The frequency of HBsAg detection in patients with ulcerative colitis (5.7%) was not different from that in the general population (5.5%). Recent research from other regions of China and Korea has shown no significant differences in the frequency of detection of viral hepatitis B markers in the patients with UC and the general population [13, 15, 16].

Studies on the prevalence of HBV DNA are unique and the information is insufficient [11, 12, 14, 16]. The frequency of viral DNA detection in blood fluctuates from 0.5% in the Italian research up to 4.3% in the Chinese research. Carrying out studies in this area is extremely important because only HBV DNA detection in blood allows the active infection to be distinguished from the occult infection and post-infection status.

Investigations into the spread of viral hepatitis C virus in patients with IBD are far rarer and contradictory. The results of the research conducted in Italy at different times vary widely (Table 4).

In a previous study carried out by Biancone L. [6], the frequency of anti-HCV detection in patients with UC was 0.6%, significantly lower than the control group – 5.1%. In the study conducted by Bargiggia S. *et al.* [17], and published four years later, the incidence of anti-HCV detection in patients with ulcerative colitis was 10.9%, while in another study performed in 2013, the prevalence of anti-HCV was 4.5% [11]; it being significantly higher than in the Italian population ( $\approx 2.5\%$ ). At the same time, in the study conducted by Papa A. [10] in Italy, in 2013, it was shown that the spread of anti-HCV in patients

**Tabelul 4.** Frecvența depistării hepatitei virale C la bolnavii de colită ulcerativă.  
**Table 4.** Frequency of viral hepatitis C detection in patients with ulcerative colitis.

Autori / Authors	Anul / Year Țara / Country	Eșantion / Study group	Rata pacienților cu test pozitiv (%) / Patients' rate with positive test (%)	
			Anti-VHC	ARN VHC
<i>Europa / Europe</i>				
Biancone L. et al. [6]	2001	PG <sup>†</sup> (n=250)	5,1	-
	Italia / Italy	CU <sup>‡</sup> (n=162)	0,6	-
Bargiggia S. et al. [17]	2005	-	-	-
	Italia / Italy	CU (n=211)	10,9	-
Papa A. et al. [10]	2013 Italia / Italy	PG	≈2,5	-
		CU (n=117)	0,0	-
		BII <sup>#</sup> (n=301)	1,3	0,33
Morisco F. et al. [11]	2013 Italia / Italy	PG	≈2,5	-
		CU (n=646)	4,5	-
Loras C. et al. [7]	2009 Spania / Spain	PG	≈2,5	-
		CU (n=928)	1,3	-
Chevaux J. et al. [8]	2010 Franța / France	PG	<2,0	-
		CU (n=63)	1,6	-
Katsanos K. et al. [9]	2010 Grecia / Greece	PG	0,5	-
		BII (n=482)	0,8	-
<i>Asia / Asia</i>				
Huang M. et al. [14]	2014 Shanghai / Shanghai	PG	0,4	-
		CU (n=317)	0,3	0,0

Notă: <sup>†</sup>- populația generală; <sup>‡</sup>- colită ulcerativă; <sup>#</sup>- boală inflamatorie intestinală.

Note: <sup>†</sup>- general population; <sup>‡</sup>- ulcerative colitis; <sup>#</sup>- inflammatory bowel disease.

cu colită ulcerativă, Papa A. nu a depistat niciun caz de hepatită virală C. Datele asemănătoare privind faptul că răspândirea infecției virale C la bolnavii de CU este mai mică, comparativ cu populația generală, au fost obținute în studiul multicentric al grupului de cercetare, condus de Loras C, efectuat în Spania [7] și în cercetarea din Franța [8]. Rezultatele cercetărilor realizate în Grecia și China, publicate în anii 2010-2014, au arătat că prevalența anti-VHC la bolnavii de CU și în populația generală este similară [9, 14].

Așadar, răspândirea infecțiilor cu VHB și VHC la bolnavii cu BII diferă semnificativ, regional. Frecvența acestor infecții la pacienții din Europa de Vest este similară cu datele generale din populație; în acest context, experții nu consideră bolnavii de CU și BC ca grup de risc pentru hepatitele virale [18]. Situația este alta în regiunile endemice pentru hepatita virală B, la care se referă și Republica Moldova. În aceste regiuni, sunt necesare investigații suplimentare, iar rezultate obținute sunt foarte importante pentru elaborarea ghidului național și celui regional pentru screening-ul hepatitelor virale B și C la pacienții cu boală inflamatorie intestinală.

Așadar, în acest studiu, a fost constatat un nivel înalt de răspândire al hepatitelor virale active B și C la bolnavii de CU, care depășește semnificativ indicele din populația generală. Datele noastre confirmă veridicitatea altor rezultate, efectuate din zonele endemice ale hepatitelor [12, 14, 17]. Această situație ne dictează includerea bolnavilor de CU în grupele de risc al infecției cu VHB și VHC.

with IBD is even lower than in the general population. In addition, in 117 patients with ulcerative colitis, Papa A. did not detect any cases of viral hepatitis C.

The research conducted by Loras C. in Spain [7] and France obtained similar data in the multicenter study, regarding the lower spread of viral C infection in patients with UC compared to the general population [8]. The results of the research conducted in Greece and China, published in 2010-2014, showed that the prevalence of anti-HCV in patients with UC and the general population is similar [9, 14].

Thus, the spread of HBV and HCV infections in patients with IBD significantly differs regionally. The frequency of these infections in patients in Western Europe is similar to general population data. In this context, experts do not consider patients with UC and CD as a risk group for viral hepatitis [18]. The situation is different in the endemic regions for viral hepatitis B, to which the Republic of Moldova also refers. Additional investigations are needed in these regions, and the results obtained are very important for the development of the national and regional guide for the screening of viral hepatitis B and C in patients with intestinal inflammatory disease.

Therefore, in this study, a high level of viral hepatitis B and C spread was detected in patients with UC, significantly exceeding the index of the general population. Our data confirm the veracity of other outcomes from the endemic regions of hepatitis [12, 14, 17]. This situation dictates the inclusion of patients with UC in the risk groups of HBV and HCV infection.

## Concluzii

- 1) Nivelul răspândirii diferitor forme de infecție cu VHB în rândul bolnavilor de colită ulcerativă din Republica Moldova este foarte mare – 20,4%; la 4,3% dintre pacienți se depistează infecția cronică activă.
- 2) Printre bolnavii de CU, infecția cronică cu VHC este diagnostică mai frecvent, comparativ cu populația generală: 3,9% și 0,7%, respectiv.
- 3) Bolnavii de CU din Republica Moldova se includ în grupul de risc pentru hepatitele virale B și C; în acest context, toți pacienții ar trebui să fie testați la markerii virali și să beneficieze de vaccinare, conform indicațiilor.

## Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interes.

## Contribuția autorilor

AJ, SȚ au inițiat studiul, elaborând designul cercetării. AJ a colectat materialul primar. Analiza statistică a materialului și perfectarea manuscrisului a fost efectuată de AJ, SȚ. Manuscrisul final a fost aprobat de ambii autori.

## Referințe / references

1. Taras E., Țurcan V., Țurcan S. Creșterea indicilor epidemiologici ai bolilor inflamatorii intestinale în Republica Moldova. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. Chișinău, 2015; 4 (61): 22-24.
2. Vavrika S., Brun L., Ballabeni P. *et al.* Extra intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Disease*, 2015; 21: 1982-1992.
3. Țurcan S. Colita ulceroasă. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina. Chișinău, 2012, 192 p.
4. Jucov A., Țurcan S. Dinamica frecvenței și spectrului patologiei hepatice la pacienții cu colită ulcerativă pe parcurs de 15 ani în Republica Moldova. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. Chișinău, 2016; 4 (68): 16-18.
5. Bambha K., Kim W., Talwalkar J. *et al.* Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1364-1369.
6. Biancone L., Pavia M., Del Vecchio Blanco G. *et al.* Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2001; 7: 287-294.
7. Loras C., Saro C., Gonzalez-Huix F. *et al.* Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009; 104: 57-63.
8. Chevaux J., Nani A., Oussalah A. *et al.* Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for non vaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010; 16: 916-924.
9. Katsanos K., Tsianos V., Zois C. *et al.* Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C in Western Balkans: a referral centre study and review of the literature. *J. Crohns Colitis*, 2010; 4: 450-465.
10. Papa A., Felice C., Marzo M. *et al.* Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents. *J. Crohns Colitis*, 2013; 7: 113-119.
11. Morisco F., Castiglione F., Rispo A. *et al.* Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and

## Conclusions

- 1) The level of spread of different forms of HBV infection among patients with ulcerative colitis in the Republic of Moldova is very high – 20.4%; 4.3% of patients are diagnosed with active chronic infection.
- 2) Chronic HCV infection is more frequently diagnosed among patients with UC compared to the general population: 3.9% and 0.7%, respectively.
- 3) People with UC in the Republic of Moldova are included in the risk group for viral hepatitis B and C; and in this context, all patients should be tested for viral markers and receive vaccination as directed.

## Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflict of interest.

## Contribution of authors

AJ, ST initiated the study, elaborating the research design. AJ collected the primary material. The statistical analysis of the material and the manuscript compiling were carried out by AJ and ST. The final manuscript was approved by both authors.

12. Tolentino Y., Fogaca H., Zaltman C. Hepatitis B virus prevalence and transmission risk factors in inflammatory bowel disease patients at Clementino Fraga Filho university hospital. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14 (20): 3201-3206.
13. Kim E., Cho K., Kim E. *et al.* Prevalence of hepatitis B viral markers in Korea patients with inflammatory bowel diseases: ineffective antibody formation in young patients. *J. Crohns Colitis*, 2013; 7, suppl. 1: S77.
14. Huang M., Xu X., Shen J. *et al.* Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study. *J. Crohns Colitis*, 2014; 8: 282-287.
15. He Y., Xu P., Chen Y. *et al.* Prevalence and influence of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015; 8 (5): 8078-8085.
16. Chan H., Wong V., Wong G. *et al.* Prevalence of hepatitis B and clinical outcomes in inflammatory bowel disease patients in a viral-endemic region. *BMC Gastroenterol.*, 2016; 16: 1-8.
17. Bargiggia S., Thorburn D., Anderloni A. Is interferon-alfa therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005; 22 (3): 209-215.
18. Rahier J., Ben-Horin S., Chowers Y. *et al.* European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*, 2009; 3: 47-91.
19. Dignass A., Eliakim R., Magro F. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis. *J. Crohn's and Colitis*, 2012; 6 (10): 965-990.
20. Silverberg M., Satsangi J., Ahmad T. *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.*, 2005; 19 (Suppl A): 5-36.