

Victor Pântea

HEPATITELE VIRALE C, B ȘI D ACUTE ȘI CRONICE

PARTICULARITĂȚILE CLINICE, EPIDEMIOLOGICE,
IMUNOLOGICE, EVOLUTIVE ȘI DE TRATAMENT

816.36
P25

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

Pântea Victor

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

14.00.10- BOLI INFECȚIOASE

701234

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

cd

Chișinău – 2011

616.36-002-036.11/12-08

A 616-097

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

Autorul:

Victor Pânteă

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

Recenzenți:

Constantin Andriuță

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

Ion Țăbâră

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

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

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

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

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

300 ex.

ISBN 978-9975-9976-4-5

616.36-002-036.11/12-08

A 616-097

ISBN 978-9975-9976-4-5

CUPRINS

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

Capitolul I

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

Capitolul II

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

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

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

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

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

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

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

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

Capitolul III

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

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

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

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

Capitolul IV

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

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

Capitolul V

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

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

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

Capitolul VI

Eficacitatea tratamentului cu hepatito-Liz, imuheptim, imupurin, citomix, guna liver, interferon gamma în hepatitele virale cronice C, B și D	69
---	----

6.1. Hepatito-Liz în tratamentul bolnavilor cu hepatite virale cronice B și C	69
6.2. Tratamentul pacienților cu hepatite cronice virale C și B cu imuheptină	71
6.3. Tratamentul cu imupurină la bolnavii cu hepatită virală C cronică	72
6.4. Tratamentul combinat (citomix + guna liver + interferon gamma) în hepatitele cronice virale B, C și mixte B + C	74
6.5. Tratamentul cu citomix în hepatita virală C cronică	79

Recomandări pentru medicina practică	83
--	----

Bibliografie	84
--------------------	----

Summary	97
---------------	----

Резюме	99
--------------	----

LISTA ABREVIERILOR

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

CUVÎNT ÎNAINTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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