

Mijloace terapeutice. Mecanisme de acțiune

Interferonii

Infecția virală C a beneficiat de tratament cu toate tipurile de interferoni:

- interferon alfa: 2a (intron A) și 2b (roferon);
- interferon consensus: interfergen, IFN-alfacon-1;
- interferoni pegilați: α -2b-12KD (pegIntron) și α -2a-40KD (pegasys).

Fiecare treaptă a adus după sine o ameliorare a ratei de răspuns.

Terapia cu IFN standard are anumite limite: absorbție rapidă după injectare s.c. și mari fluctuații ale concentrației serice, ceea ce determină o acoperire antivirală inadecvată, sistemică largă, clearance renal înalt și, în consecință, un timp de înjumătățire scurt, de aproximativ 2 – 5 ore, precum și efecte adverse de tip acut și cronic semnificative.

Principalele progrese realizate în ultimii ani sunt corelate cu introducerea interferonilor pegilați (PEG-IFN), care au mărit semnificativ rata de RVS.

Pegilarea IFN determină o ameliorare semnificativă a activității biologice a agentului terapeutic, având drept consecință extinderea timpului de înjumătățire ($T/2$), reducerea clearance-ului, o acoperire antivirală mai bună, o imunogenicitate redusă, creșterea stabilității chimice și fiziologice, creșterea solubilității și un grad de protecție variabil față de proteoliză, în funcție de produs, ceea ce face posibilă administrarea o singură dată pe săptămână.

Metabolismul PEG-IFN este diferit în timp în funcție de tipul de pegilare.

În prezent se află în comerț două tipuri de interferoni pegilați, interferon pegilat α -2b-12KD (PegIntron, Schering-Plough) și interferon pegilat α -2a-40KD (Pegasys-Roche).

Dimensiunea de 40KD a PEG și legătura stabilă conferă Pegasys-ului trei caracteristici distincte de biodisponibilitate: absorbție susținută, volum de distribuție mic (între 6 – 14 litri) și reducerea clearance-ului, asigurând o supresie virală continuă.

Diferențele dintre proprietățile chimico-farmaceutice ale celor două preparate au repercusiuni asupra modului de formulare: pegIntronul este furnizat drept pulbere liofilizată, ce se reconstituie cu scurt timp înainte de administrare, în timp ce pegasys, datorită legăturii amidice stabile, este disponibil în calitate de soluție gata preparată.

Ribavirina (RBV)

Introducerea ribavirinei în tratamentul infecției virale C a reprezentat a doua treaptă care a revoluționat tratamentul bolii. Ribavirina este un analog guanozinic sintetic (1- β -D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă), ce in vitro exercită acțiune asupra unor virusuri ADN sau ARN, inclusiv celor, care aparțin familiei Flaviviridae.

Mecanismele de acțiune ale ribavirinei sunt prezumate, presupunându-se:

- acțiune directă antivirală de inhibiție a VHC-NS5B polimerazei;
- acțiune inhibitoare asupra inozin-5'-monofosfat dehidrogenazei (enzimă care limitează sinteza de novo a nucleotidelor guanozinice, producând astfel depleția intracelulară a rezervelor de nucleotide guanozinice și inhibând replicarea virală);
- inhibiția guanilării la nivelul capătului 5'-terminal al mARN, inhibând formarea "capului viral", structură indispensabilă legării mARN la nivelul ribozomilor, inhibând sinteza proteinelor virale;
- acțiune directă mutagenă asupra ARN-ului;
- acțiune imunomodulatoare: restabilește echilibrul dintre activitatea limfocitelor Th1 și Th2 în favoarea limfocitelor Th1, crescând producția de IL-2 și IFN γ și scăzând producția de IL-6 și IL-10, în felul acesta potențând activitatea limfocitelor T citotoxice.

Fenomenul de inhibiție asupra replicării virale este potențat în prezența IFN, care accentuează cererea intracelulară de nucleotide, ce nu poate fi satisfăcută în prezența RBV.

După absorbția din tractul gastro-intestinal, RBV este rapid și extensiv transportată intracelular, fenomenul fiind studiat în profunzime la nivelul eritrocitelor. Pentru a deveni activă, RBV este fosforilată intracelular, ribavirin-trifosfatul fiind principalul metabolit. În scopul de a fi exportat din celulă compusul trifosfatat trebuie defosforilat, procesul nefiind posibil în eritrocite, ceea ce determină acumularea și sechestrarea ribavirinei în hematii.

În absența enzimelor de defosforilare eritrocitare, eliberarea ribavirinei din eritrocite se produce prin hemoliză extravasculară, în principal în splină, iar reducerea timpului de înjumătățire eritrocitar și apariția anemiei hemolitice s-ar datora efectului RBV asupra respirației oxidative.

Tratamentul combinat

Tratamentul combinat IFN standard și RBV a fost până nu demult standardul terapeutic în hepatita virală C pentru pacienții naivi și pentru recăderile după monoterapie. Aceasta a crescut RVS de la 13% pentru tratamentul cu IFN în calitate de monoterapie timp de 48 săptămâni la 41% pentru tratamentul combinat timp de 48 de săptămâni și de 10 ori la pacienții cu recăderi (de la 4,7% la 47%).

Introducerea în terapie a PEG-IFN asociat cu RBV a devenit standardul terapeutic actual în infecția cronică virală C.

Cinetica virală în infecția cu VHC

Nivelul ARN-VHC în sângele pacienților infectați este rezultatul unui echilibru între producția de virus ($10^{11} - 10^{13}$ virioni/zi), timpul de înjumătățire al acestora (2 – 3 ore) și clearance-ul VHC

Turnoverul rapid al HVC explică generarea rapidă a diversității virale și oportunitatea fenomenului de scăpare virală față de supravegherea imună a gazdei și față de tratamentul cu IFN. În același timp există și un turnover înalt al celulelor infectate, T/2 al hepatocitelor infectate fiind între 2,4 – 4,1 zile și turnoverul zilnic între 13 – 25% din celulele infectate. Prin studii de modelare matematică, presupunând că 5 – 40% dintre hepatocite sunt infectate, rezultă că 1,2 – 10% din totalul hepatocitelor elimină virusul sau sunt eliminate prin clearance-ul imun și înlocuite zilnic.

Această balanță sensibilă este modificată de tratamentul antiviral.

Tratamentul cu IFN determină un răspuns virusologic inițial, caracterizat printr-o evoluție în două faze.

După o perioadă de latență de 8 – 10 ore de la injectarea IFN- α se produce o fază de scădere rapidă a ARN-VHC, a cărei mărime este dependentă de doză și de genotipul viral. Această primă fază are o durată de 24 – 48 ore și determină o scădere de aproximativ $0,9 \log_{10}$ UI/ml, reflectând inhibiția directă a producerii intracelulare a VHC și a eliberării sale, precum și inhibiția infectării hepatocitelor neinfectate. Eficiența interferonului standard este de aproximativ 70%, iar a PEG-IFN > 90%. Rata scăderii încărcăturii virale este cu aproximativ 50% mai mare pentru genotipurile 2 și 3 față de genotipul 1.

Din punct de vedere practic, lipsa răspunsului virusologic, manifestat printr-o scădere de cel puțin $1 \log_{10}$ UI/ml după 24 ore de la administrarea unei doze test are valoare predictivă pentru eșecul tratamentului antiviral.

Faza a doua a scăderii ARN-VHC începe după 24 – 48 ore, este mai lentă și reflectă inhibiția continuă a replicării virale și eliminarea progresivă a celulelor infectate. Ea nu se corelează cu doza de IFN și este mai rapidă la pacienții infectați cu genotipul 2 sau 3 decât la cei infectați cu genotipul 1 și la pacienții tratați cu PEG-IFN decât la cei tratați cu IFN standard.

Comportamentul individual în faza a doua este variat. Se pot înregistra trei tipuri de scădere a încărcării virale, care se corelează cu RVS. Celor trei tipuri de răspuns virusologic inițial le corespund trei tipuri distincte de răspuns virusologic susținut.

Deși rezultatele menționate sunt obținute pe loturi relativ mici pentru a putea fi generalizate, ele prefigurează o posibilă conduită viitoare de predictibilitate a răspunsului virusologic susținut, în funcție de declinul încărcării virale la prima doză sau în primele patru săptămâni de tratament, identificând pacienții cu lipsă de răspuns și evitând nu numai cheltuielile inutile, ci și efectele adverse neplăcute ale tratamentului antiviral.

Practic, răspunsul terapeutic la IFN evoluează în două faze distincte:

- faza de inducție, corespunzătoare răspunsului virusologic inițial, în care se produce clearance-ul viral din circulație și inhibarea replicării virale, fiind dependentă de doză;
- faza de menținere, care începe după 14–28 zile, în care are loc eliminarea celulelor infectate de către sistemul imun al gazdei.

La pacienții tratați cu 10 MU IFN α -2b/zi s-a evidențiat o clinică virală evident influențată de genotip. În primele 1–2 zile de tratament pacienții cu genotip 1 au o scădere medie a încărcării virale de 1,6 log₁₀ copii/ml, față de 2,9 log₁₀ copii/ml pentru cei infectați cu genotipul 2. Diferențele par a fi datorate eficienței diferite a clearance-ului viral mediat de anticorpi, deoarece există variații ale răspunsului anticorpilor între pacienții infectați cu diferite genotipuri. În același timp, există diferențe ale ratei eliminării celulelor infectate, aceasta fiind de 0,10/zi pentru genotipul 1 și 0,26/zi pentru genotipul 2, probabil datorită diferențelor răspunsului imun al pacienților infectați cu cele două genotipuri.

Comportamentul diferit în cele două faze are la bază mecanisme patogenețice diferite. Ineficiența primei faze de declin indică rezistența la IFN, în timp ce o primă fază normală și o a doua fază ineficientă indică incapacitatea sistemului imun de a elimina celulele infectate.

Scheme terapeutice

Monoterapie cu IFN

Este în prezent restrânsă la următoarele indicații:

- pacienții cu contraindicații (relative sau absolute) sau cu intoleranță la RBV, talasemie, boli cardio-vasculare severe, anemii, insuficiență renală;
- transplantați hepatici, 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 progresiune a fibrozei la pacienții nonresponsivi.

Schema de tratament recomandată este de 3 MU/3 ori pe săptămână, timp de 12 luni, cu determinarea ARN-VHC la 3 luni.

Tratamentul continuă până la 12 luni la pacienții cu negativarea ARN-VHC la retestarea de la 3 luni și se întrerupe la cei cu pozitivitatea ARN-VHC. Nu s-a demonstrat că o creștere a dozei de IFN, tratamentul de inducție cu doze mari sau administrarea zilnică ar crește rata de răspuns.

Terapie 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.

Durata tratamentului este determinată de mărimea încărcăturii virale și de genotip.

Răspunsul la tratament se evaluează prin retestarea ARN-VHC după 6 luni de tratament la pacienții cu genotip 1 și nivel înalt al viremiei. Tratamentul se continuă până la 12 luni la pacienții la care ARN-VHC este nedetectabil prin tehnici calitative.

Interferoni pegilați și ribavirină

PegIntron și ribavirină. Eficiență maximă se obține cu dozele de 1,5 mg/kg corp pegIntron o dată pe săptămână, asociat cu ribavirină, în doză >10,6 mg/kg corp/zi: – greutate corporală < 65 kg: 800 mg/zi; 65–85 kg: 1000 mg/zi și >85kg: 1200 mg/zi. Administrarea PEG-IFN α -2b 12KD în funcție de greutatea corporală se bazează pe volumul larg de distribuție (aproximativ 20l) față de PEG-IFN α -2a 40KD (aproximativ 8l).

Durata tratamentului se ajustează în funcție de genotip. Pentru genotipul 1, durata de tratament este de 48 de săptămâni, dacă se obține RV la 6 luni, iar pentru genotipurile 2 sau 3, decizia de extindere a tratamentului la un an, la pacienții ARN-VHC negativi la 6 luni depinde de alți factori de predicție: vârstă >40 ani, sex masculin, fibroză în punte.

Pegasys și ribavirină. Având în vedere volumul mic de distribuție, doza de PEG-IFN α -2a 40KD este fixă (180 mg o dată pe săptămână), asociată cu ribavirină în doză de 800 mg/zi pentru genotipurile 2 sau 3 și 1000–1200 mg, în funcție de greutatea corporală, pentru genotipul 1.

Durata tratamentului este de 24 săptămâni pentru genotipul 2 sau 3 și 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 și 6.

Tratamentul PEG-IFN și ribavirină a devenit noul standard terapeutic în hepatitele cronice, prin rata crescută de răspuns și profilul acceptabil de siguranță. Pentru prima dată, prin aplicarea noului standard terapeutic, se poate afirma că șansa de vindecare este mai mare decât probabilitatea de eșec.

Noul "**standard de aur**" în tratamentul hepatitei cronice C este tratamentul combinat cu IFN (pegasys ori peginteron) + copegus (rebetol, ribavirină) pegasys (PEG-IFN – alfa 2a) se administrează în doză standard de 180 micrograme o dată pe săptămână.

Capsulele de copegus 1000 mg/zi la o greutate corporală sub 75 kg și 1200 mg/zi la o greutate corporală peste 75 kg se administrează oral, zilnic, fracționat în două prize (dimineața și seara), concomitent cu mesele.

Situații particulare:

- Ciroza compensată VHC – se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică C

Manifestările extrahepatice fără boala hepatică – sunt de competența specialităților respective.

Bolnavii cu talasemie – pot primi tratament.

Bolnavii cu Hemofilie – pot primi tratament.

Bolnavii dializați – pot primi tratament.

Obiectivele tratamentului antiviral în hepatita cronică C

Primul obiectiv este eradicarea virusului.

Obiectivele adiționale:

- încetinirea progresiunii bolii (spre ciroză);

- reducerea riscului de dezvoltare a CHC;
- ameliorarea histologiei;
- creșterea calității vieții;
- reducerea manifestărilor extrahepatice;
- reducerea riscului de transmitere a virusului.

Criterii de includere în terapie:

- ALT normale sau crescute;
- ARN-VHC detectabil;
- Hepatita cronică morfologic cu scor Metavir: $A \geq 2$ și/sau $F \geq 2$; Ishack $ANI \geq 6$ sau $\text{și} \geq F3$
- Vârsta ≤ 65 ani.

Scheme terapeutice utilizate:

a) Terapie combinată pegasys sau roferon-A+copegus;

- pegasys 180 μg /săptămână;
- roferon-A 3MU x 3/sapt 12 luni

Plus

- copegus (ribavirină)
 - 1000 mg/zi la o greutate corporală sub 75 kg.
 - 1200 mg/zi la o greutate corporală peste 75 kg.

b) monoterapia cu roferon-A sau pegasys 180 μg /săptămână.

Este indicată în caz de contraindicații pentru ribavirină sau reacții adverse la ribavirină

Durata terapiei: 48 săptămâni pentru genotipul 1 – viremie medie sau înaltă;

48 săptămâni pentru genotipul 4 – viremie medie sau înaltă

24 săptămâni genotip 1 – viremie scăzută

24 săptămâni genotip 2

24 săptămâni genotip 3

24 săptămâni genotip 4 – viremie scăzută

Răspunsul la terapie se apreciază:

- biochimic: normalizarea ALT;

- virusologic: scăderea încărcăturii virale (ARN-VHC) cu ≥ 2 log sau sub limita detectabilă la 12 săptămâni

Tabelul 25. Monitorizarea tratamentului la pacienții cu hepatită cronică cu VHC

Obiectiv	Săptămâna de tratament																Săptămâna posttratament		
	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	4	12	24	
HLG	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*	
ALT,AST	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
ARN-VHC	*			*	*	*			*						*			*	
G	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			*	
TSH	*					*			*			*							
RA	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				

ARN-VHC se determină:

- la începutul terapiei;
- la 4 săptămâni de terapie;
- la 8 săptămâni de terapie;
- la 12 săptămâni de terapie;
- la 24 săptămâni dacă nu s-a obținut negativarea viremiei la 12 săptămâni;
- la 24 săptămâni, după terminarea terapiei.
- Dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 săptămâni.
- Dacă la 12 săptămâni ARN-VHC este detectabil, dar a scăzut cu ≥ 2 log față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC. Dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 săptămâni, terapia se stopează. Dacă ARN-VHC este negativ la 24 săptămâni, se continuă tratamentul până la 48 săptămâni.
- Dacă la 12 săptămâni de terapie ARN-VHC a scăzut cu mai puțin de 2 log sau nu a scăzut, terapia se stopează.

Pegasys s-a dovedit eficient la toate categoriile de pacienți, inclusiv la cei considerați "difícil de tratat", RVS obținut fiind superior oricărei terapii actuale.

- Studiile clinice internaționale au demonstrat că pacienții tratați cu pegasys în asocieră cu copegus au obținut cea mai înaltă rată de Răspuns Virusolo-

gic Susținut raportată până în prezent în tratamentul hepatitei Cronice Virale C (66%).

- Pegasys este primul și singurul interferon pegilat, care a obținut o rată de răspuns de peste 50% la pacienții dificil de tratat (genotip 1 sau ciroză), prag nedepășit până acum de nici o terapie antivirală.

- Pegasys asigură:

- un procent mai mare de pacienți cu viremie nedetectabilă la 8 săptămâni, comparativ cu peginterferonul alfa-2b (12 KD);
- o supresie virală semnificativ mai mare la 12 săptămâni.

- Aceasta se traduce și în rate de Răspuns Virusologic Susținut diferite pentru cele 2 produse în genotipul 1: 52% – 60% pentru Pegasys + Copegus și doar 34 – 42% pentru peginterferon alfa-2b + ribavirină.

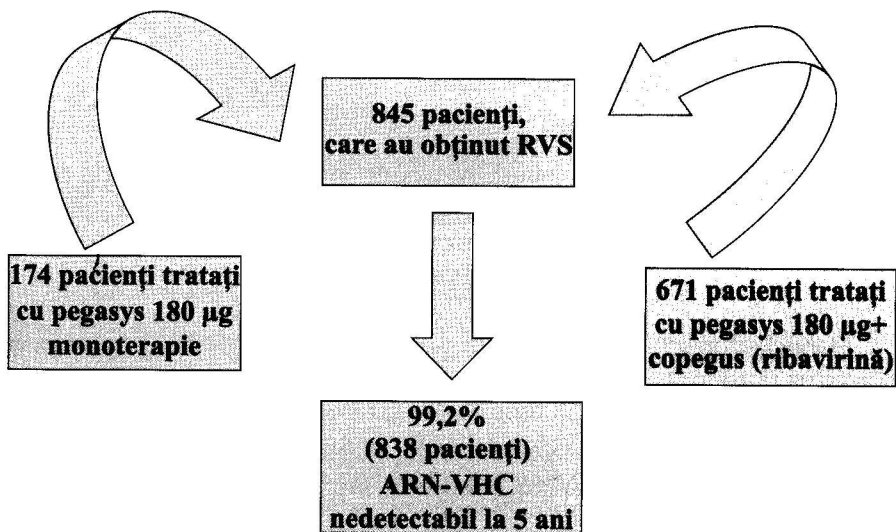
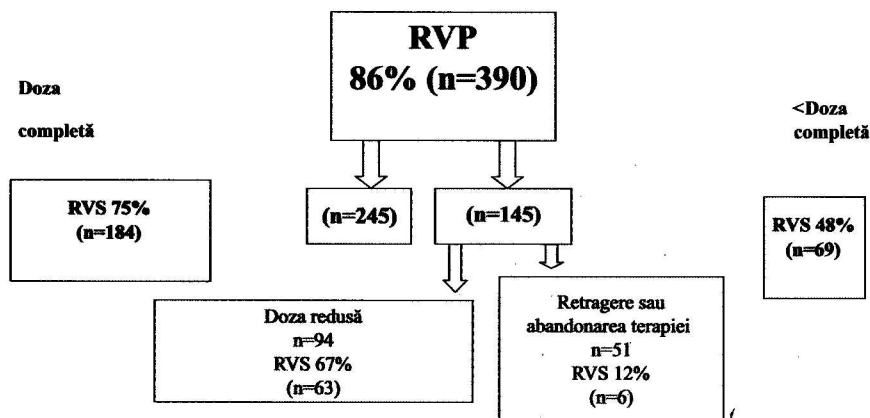


Figura 20. Certitudinea menținerii unei vindecări de durată – pegasys

- 99,2% din pacienții, care au obținut un RVS, au în continuare la 5 ani viremia nedetectabilă.
- Pegasys este singurul interferon pegilat, care a demonstrat, pe o perioadă de 5 ani, menținerea Răspunsului Virusologic Susținut (evaluat la 6 luni după întreruperea terapiei).

În acest fel pacienții tratați cu pegasys au certitudinea menținerii unei vindecări de durată.

● **Săptămâna 12 (n=453)**



Ferenci. AASLD. 2001.

- Pacienții, care obțin un Răspuns Virusologic Precoce (RVP) și mențin doza completă de pegasys și copegus, au șanse de 75% de a se vindeca.

Figura 21. Aderența la tratament reprezintă un factor major, care influențează succesul terapeutic.

Manuela Curescu și Petra Curescu (UMF Timișoara, 2007, RJH) au evaluat și analizat răspunsul virusologic susținut în săptămâna a 72-a la 72 de pacienți cu hepatită cronică VHC tratați timp de 48 săptămâni cu pegasys+copegus. S-a confirmat obținerea unui RVS global de 70% pentru genotipul 1 și sugerează că pacienții tineri cu vârste sub 40 ani ating un RVS de 87%, ce reduce progresiv vârsta stabilindu-se la valori de 61% la vârste peste 51 ani. Bărbații răspund mai bine RVS – 75% decât femeile RVS – 68%.

O viremie inițială mai mare conduce la obținerea unui RVS mai bun (RVS – 75%). Obținerea unui răspuns virusologic precoce complet poate asigura un RVS de 75%, în timp ce un răspuns virusologic precoce parțial micșorează procentul unui RVS la 25%.

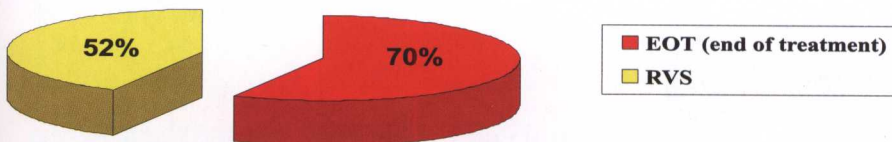
Pegasys peginterferon alfa-2a (40KD) este eficient și sigur pentru pacienții care nu au răspuns inițial cu alți interferoni pegilați plus Ribavirina AASLD (American Society for the Study of the Liver) au efectuat un studiu cunoscut drept RE-

PEAT (REtreatment with PEGInterferon alfa2a in PATients not responding to prior peginterferon alfa2b / ribavirin combination therapy). În studiu au fost incluși 950 pacienți, randomizați din Europa, America de Nord și America Latină. Scopul a fost de a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu Peginterferon alfa 2a în asociere cu Ribavirina la pacienții care nu au putut fi vindecați de terapia cu Peginterferon alfa 2b.

Tabelul 26. RVS durabil într-un studiu efectuat în Canada, Taiwan, SUA, Australia, Franța, Spania
Pegasys+copegus 1000–1200 mg
180 mg

Tratament	Nr. pacienților	Media ani	Pacienți cu ARN detectat
ALAT–mărite	666	4,2	5
ALAT–normale	75	3,2	0

Journal of hepatology, April, 2007



Pegasys 180 mg/săptămână+copegus 800 mg/zi (n=210)

Rate RVS: A vs C: $P < 0,001$; B vs C: $P < 0,001$; B vs A: $P < 0,001$; (Odds Ratio 3,13)

1. Alberti et al. Ann Intern med. 2002. 2. Puoti et al. J. Hepatol. 2002. 3. Zeuzem, S. Et al. "International, multicentre, randomized controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with pegInterferon alfa -2a and ribavirin", AASLD 2003 Boston. 4. Di Bisceglie et al. Hepatology. 2001.

Figura 22. Pegasys – singurul interferon pegilat cu indicație aprobată până în prezent la pacienții cu hepatită cronică cu virus C și transaminaze normale.

Pe parcursul acestui studiu inovator, combinația de peginterferon alfa 2a în asociere cu ribavirina este administrată de-a lungul unei perioade de 48 sau 72 de săptămâni, cu sau fără o doză de inducție de peginterferon alfa 2a în primele 12 săptămâni de tratament.

Rezultate semnificative după primele 12 săptămâni

- 45% dintre pacienții cărora li s-a administrat timp de 12 săptămâni combinația standard peginterferon alfa 2a (180 mcg)+ribavirină au obținut

răspuns virusologic precoce, manifestat printr-o viremie nedetectabilă sau scădere semnificativă a încărcăturii virale.

- 62% dintre pacienții cărora li s-a administrat timp de 12 săptămâni o doză din combinația peginterferon alfa 2a (360 mcg)+ribavirină au obținut răspuns virusologic precoce (manifestat printr-o viremie nedetectabilă sau scădere semnificativă a încărcăturii virale).
- datele de siguranță intermediară demonstrează că schema inovatoare de tratament, timp de 12 săptămâni, cu o doză de inducție de peginterferon alfa 2a 360 mcg în asociere cu ribavirina, este la fel de bine tolerată ca și doza standard de peginterferon alfa 2a 180 mcg în asociere cu ribavirina.

Inițierea tratamentului

Viremie pozitivă

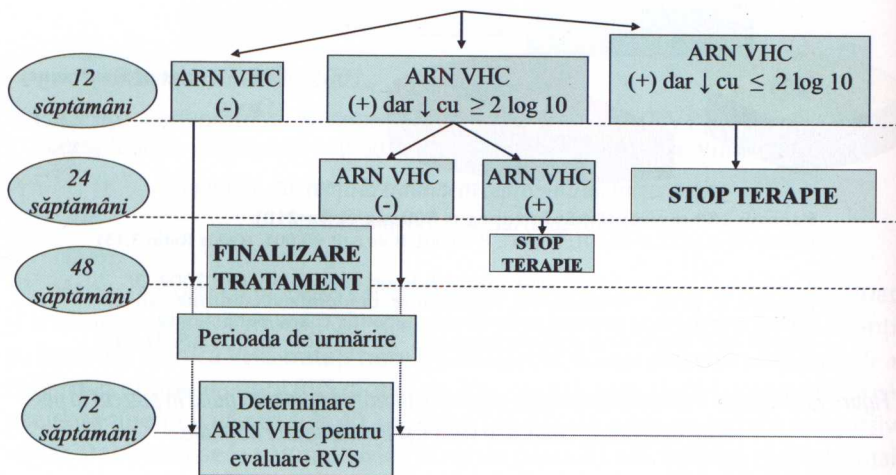


Figura 23. Algoritmul de tratament cu pegasys + copegus în hepatita cronică virală C

Direcții noi de tratament în hepatita cu virusul hepatic C

Ameliorarea mijloacelor terapeutice actuale:

- **utilizarea de interferoni alternativi** sau metode diferite de eliberare (conjugarea cu albumină, pompe de infuzie a IFN pentru menținerea

unei concentrații constante, formulării cu eliberare controlată, lipozomi incapsulați, administrare orală de inductori ai sintezei endogene de IFN)

- **medicamente ribavirin-like:** levovirină (L-izomer al ribavirinei, cu avantaj că nu este metabolizat la nivel eritrocitar în mono-, di- sau trifosfați) și viramidină (un pro-medicament, care este convertit în vitro în ribavirină, având avantajul unui timp mai îndelungat de rezidență în ficat și al unei hemolize mai reduse);
- **inhibitori ai inozin-5'-monofosfat-dehidrogenazei** (IMPDH), enzimă care limitează sinteza de novo a nucleotizilor guanozinei (VH-497); micofenolat mofetil);
- **histamina** (acțiune prin blocarea receptorilor H2 ai celulelor fagocitare intrahepatice, cu scăderea producției de radicali liberi de oxigen, prin inhibiția căii NADPH-oxidazei și activitate imunomodulatoare asupra celulelor NK și limfocitelor T);
- **timozina a1** (reconstituirea răspunsului imun prin promovarea maturității celulelor T, restabilirea activității celulelor NK, stimularea producerii de IFN γ și IL – 2 și 3);
- **amantadina**, amina triciclică cu acțiune antivirală cu eficiență în tripla asociere în tratamentul recăderilor.

Direcții terapeutice la nivel molecular în hepatita cronică C. Inhibitori ai enzimelor implicate în replicarea virală sunt:

- inhibitori ai proteazei NS3;
- inhibitori ai helicazei;
- inhibitori ai ARN polimerazei NS5B ARN-dependente.

În calitate de direcții terapeutice în hepatita cronică C se înscriu:

- Blocarea endocitozei VHC.
- Blocarea sediului intern ribozomal de intrare (IRES).
- Oligonucleotide antisens.
- Ribozomi (unități catalice care clivează ARN-ul viral).

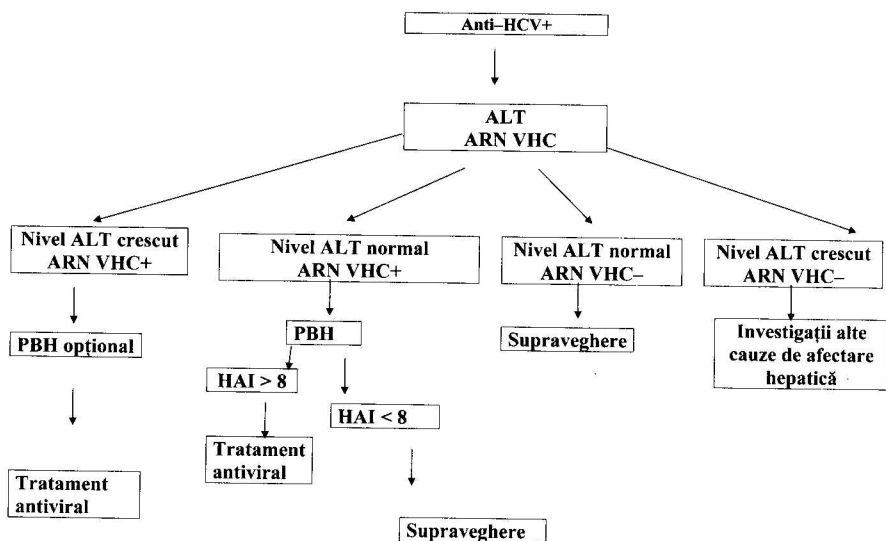


Figura 24. Algoritmul managementului pacienților cu infecție prin VHC

Infecția ocultă cu VHC (VHC-Oc) (după Alexandru C.Oproiu, 2007)

Noțiunea de infecție VHC-Oc a apărut mai târziu decât conceptul și forma clinică similară a infecției cu VHB, practic prin 2004–2005, deci la 15 ani de la descoperirea VHC.

Definiția VHC-Oc: reprezintă o formă clinico-biologică a infecției cu VHC caracterizată prin absența unuia sau a tuturor markerilor virusologici folosiți în mod curent în diagnosticul acesteia, dar cu persistență a ARN-VHC în ficat și/sau rezervoarelor extrahepatice ale virusului hepatitei C.

Rezumând datele din literatură, infecția VHC-Oc este heterogenă și cuprinde până în prezent trei subgrupe:

1. Hepatita C ocultă denumită și criptogenă, reprezentată de pacienți cu creșteri de lungă durată a aminotransferazelor și gamaglutamiltranspeptidazei care nu au anticorpi anti-VHC, iar ARN-ul VHC seric este nedetectabil. **ARN-ul VHC este însă prezent în hepatocite și în mononuclearele circulante în sângele periferic (MCSP), unde este pus în evidență prin PCR.**

2. Purtătorii „inactivi” de VHC se caracterizează prin prezența anticorpilor anti-VHC, dar cu ARN-VHC nedetectabil în ser și ALT normale. Și, la aceștia, genotipul ARN-VHC a fost găsit în hepatocite și MCSP.

3. Infecția VHC ocultă persistentă la pacienții cu hepatită cronică VHC manifestă la care s-a obținut răspuns antiviral susținut la tratamentul antiviral. Aceștia prezintă ALT normale cu anticorpi anti-VHC, ARN-VHC seric este nedetectabil, dar prezent însă în hepatocite și în MCSP.

Aceste trei tipuri oferă posibilitatea existenței unei grupe – infecția VHC ocultă primitivă și a unui alt grup: infecția VHC secundară. Din datele existente până acum rezultă că hepatitele VHC „criptogene” reprezintă hepatita VHC ocultă primitivă, în care se stabilesc un anumit raport gazdă-virus.

Tabelul 27. Clasificarea infecției VHC-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 este de asemenea ușor de conceput ca o infecție VHC ocultă secundară. În schimb purtătorii inactivi de VHC sunt mai greu de încadrat în tipul primitiv sau secundar de infecție ocultă, deoarece starea de inactiv poate surveni în continuarea unei infecții VHC manifeste, dar și ca o infecție ocultă „per primam”, în care anticorpogeneza se produce.

Mecanismele infecției oculte VHC

Dacă mecanismele imunocelulare și umorale ale infecției VHC manifeste sunt mai bine cunoscute, dar nu în totalitate, mecanismele infecției oculte VHC sunt în curs de a fi elucidate. Se iau în considerare următoarele explicații:

– existența unor rezerve extrahepatice, pe care VHC le invadează și în care se replică. S-au găsit lanțurile ARN-VHC negative și pozitive în celulele limfoide: în limfocitele B,T, monocite, celule dendritice la pacienții cu hepatita C. Semnificativ pentru VHC-Oc este dovedirea persistenței și replicării VHC în celulele limfoide mulți ani după clearance-ul spontan al virusului sau după obținerea răspunsului viral susținut prin tratament antiviral. Replicarea VHC în MCSP este dovedită la pacienții cu VHC-Oc și atrage atenția asupra consecințelor epidemiologice ale acestei forme de infecție;

– răspunsul celular imun, care permite infecția ocultă. Pacienții cu infecție VHC ocultă au un răspuns celular imun în sângele periferic diferit de cei cu infecție VHC manifestă tradusă prin hepatita cronică C.

Diagnosticul infecției oculte VHC

„Standardul de aur” în diagnosticul infecției oculte VHC este punerea în evidență a VHC în hepatocite. Pentru a evita explorarea invazivă prin puncție biopsie hepatică se caută alternative de diagnostic pentru infecția ocultă cu VHC.

- Folosirea unor metode de mare sensibilitate pentru detectarea unei încărcări virale serice foarte mici, cum ar fi marea tehnică RT-PCR/NAH care evidențiază lanțurile ARN-VHC pozitive (vegetative), dar și pe cele negative (replicative) de 10 echivalenți genomici virali/ml sau 5 UI/ml. Această tehnică presupune două runde de reacție polimerică în lanț (RT-PCR) cu validarea produselor de amplificare prin hibridizarea acizilor nucleici (NAH).

- Testarea ARN-VHC în MCSP este pozitivă la 57% dintre bolnavii fără anti-VHC și ARN-VHC în ser, dar cu ARN-VHC în ficat. Determinarea ARN-VHC în sângele total a demonstrat o sensibilitate foarte redusă.

Semnificația clinică a infecției VHC-Oc

1. Infecția VHC-Oc nu este egală cu hepatita VHC ocultă, deoarece numai în primul subgrup de infecție ocultă în care și anti-VHC și ARN-VHC din ser sunt negative și genomul viral se găsește în ficat se poate vorbi de hepatita VHC ocultă.

Studiul recent publicat de echipa spaniolă compară aspectele clinice, biochimice și histologice între hepatita VHC ocultă și hepatita VHC manifestă. În hepatita VHC ocultă valorile ALT, AST, gamaglobulinele, alfa fetoproteina, fierul seric sunt semnificativ mai mici decât în hepatita cronică manifestă. Scorul ac-

tivității necroinflamatorii este mai redus în forma ocultă față de cea manifestă. **Dar valorile trigliceridelor serice și colesterolului sunt semnificativ mai mari în hepatita VHC ocultă.** Este clar că hepatita VHC ocultă este o formă mai ușoară decât hepatita VHC manifestă și rămâne încă deschisă studiilor problema alterărilor biochimice secundare infuriilor produse de încărcarea grasă a hepatocitelor, numai virale sau ambelor.

2. Purtătorii „reactivi” cronici de VHC și infecția ocultă VHC postterapeutică: este demonstrat prin faptul că după rezoluția spontană sau postterapeutică a unei hepatite **VHC virusul poate persista în limfocitele circulante indefinit de mulți ani.** Implicațiile patogenice ale acestei infecții oculte nu sunt suficient lămurite și datele privind persistența leziunilor necroinflamatorii la pacienții cu răspuns viral susținut la terapia antivirală curentă sunt însă contradictorii. Există studii, care demonstrează că pot exista leziuni necroinflamatorii lent progresive în infecția VHC-Oc postterapeutică la pacienții cu răspuns viral susținut sau cu rezoluția spontană a hepatitei VHC. În același timp există și studii, care demonstrează că un răspuns susținut la tratamentul antiviral pentru o perioadă de trei ani este însoțit de o ameliorare semnificativă a leziunilor histopatologice și de nedetectarea ARN-VHC intrahepatic.

3. Reactivarea hepatitei virale oculte VHC. Infecția VHC-Oc persistentă după răspunsul viral susținut la tratamentul antiviral are un potențial de reactivare, dacă organismul infectat trece printr-o perioadă de imunodepresie. Se descrie astfel cazul unei paciente la care după un episod de hepatită acută severă cu valori foarte ridicate ale ALT se obține prin tratament cu IFN rezoluție completă a infecției cu normalizarea ALT și dispariția ARN-VHC din ser. După 8 ani și jumătate tratamentul cu metilprednisolon intravenos a declanșat o recădere manifestă prin reapariția ARN-VHC seric (267.000 UI/ml) și creșterii colosale de transaminaze. La această pacientă cu hipergamaglobulinemie subclasa 3 IgG s-au găsit la recădere același tip și cvasispecie de virus ca în primul episod acut. Un studiu mai recent a găsit ca reactivarea hepatitei C, inclusiv la pacienții cu răspuns susținut la tratamentul antiviral, se produce în special la pacienții cu VHC genotip 2C. Genotipul VHC 2C suferă modificări majore în regiunea hipervariabilă HVR1, în care se găsesc epitopii, care reglează răspunsul imun al gazdei.

4. Infecția ocultă VHC și cancerul hepatocelular (CHC): infecția VHC produce CHC în stadiul de ciroză și este recunoscut faptul că degenerarea malignă apare la ciroza VHC într-o rată variabilă, după aria geografică, de la 1,4 –3,3% pe an SUA, la 2,6–6,9% pe an în Japonia . Există însă mitul că CHC nu se dezvoltă pe ficatul noncrotic și este rarism după eradicarea completă a VHC drept urmare a tratamentului antiviral. Studii deja citate în această lucrare găsesc CHC la 2,4–

4,2% dintre acești pacienți cu eradicare totală a VHC. Explicațiile apariției CHC pe ficat noncirotic și la pacienți cu infecție ocultă VHC ar putea fi următoarele:

- existența unei fibroze avansate la momentul eradicării VHC împreună cu insule tumorale „subclinice” pot exista în ficat la sfârșitul terapiei;
- rolul cancerigen al inflamației după tratament cu rolul neogen al oricărei leziuni inflamatorii. Într-un studiu din 21 de pacienți cu CHC pe ficat noncirotic, numai într-un singur caz nu exista țesut hepatic neinflamat în jurul tumorii;
- coinfecția ocultă a VHB la pacienții cu hepatită cronică VHC este mult mai frecventă decât s-a crezut. Pe studii profunde coinfecția VHB ocultă a fost prezentă la o treime din procentele cu infecție VHC. Infecția ocultă cu VHB se însoțește de integrarea genomului viral în genomul gazdei cu declanșarea mutațiilor oncogene în hepatocitele infectate. Se dezvoltă astfel CHC pe ficat noncirotic chiar la pacienții cu hepatită VHC la care infecția VHC, a fost eradicată terapeutic.

Semnificația epidemiologică a infecției VHC-Oc

Consecințele epidemiologice ale infecției VHC-Oc nu sunt suficient estimate.

Prevalența infecției VHC-Oc este nici pe departe de a fi cunoscută în detaliu. Dintre cele trei subtipuri de infecție VHC-Oc numai hepatita VHC-Oc la pacienții cu transaminaze crescute cu anti-VHC negativ și încărcare virală nedetectabilă au o prevalență mai bine cunoscută din studiul Castillo. Rezultă că această formă de infecție VHC-Oc se găsește la 57% din 100 de pacienți cu hipertransaminazemie de cauză necunoscută cu markeri virali serici negativi și dintre aceștia la 70% se găsește ARN-VHC în MCSP.

Prevalența infecției cu VHC oculte la purtătorii inactivi de anti-VHC, precum și la infecția VHC ocultă, persistența după răspunsul susținut la tratamentul antiviral nu este suficient cunoscută, fiind necesare studii mai profunde.

Prevalența infecției VHC oculte la grupurile populaționale cu risc s-a studiat numai la pacienții hemodializați. S-a constatat că 26 dintre 42 pacienți (62%) cu transaminaze crescute, dar cu absența markerilor serici au în MCSP genomul VHC în stare replicativă.

Potențialul epidemiologic al infecției oculte VHC este posibil după ce s-a demonstrat că ARN-VHC din MCSP este în stare replicativă.

Tratamentul infecției VHC oculte

Indicația tratamentului antiviral este motivată în infecția ocultă VHC și a fost încercată. În tratament au fost incluși 10 pacienți cu transaminaze crescute, ARN-VHC prezent în MCSP și ficat cu leziuni hepatice necroinflamatorii genotip 1b. S-a administrat peginterferon și ribavirină pentru o perioadă de 24 de săptămâni; pacienții au fost urmăriți încă 24 de săptămâni. La finele tratamentului și a perioadei de urmărire normalizarea ALT s-a produs la 80% și respectiv 70% dintre pacienți, iar ARN-VHC în MCSP nu s-a detectat la 80% și respectiv 70% din cazuri. Răspunsul susținut s-a obținut doar la 30% din cazuri. La 5 pacienți din 10 s-a efectuat și puncția biopsie hepatică cu determinarea ARN-VHC din țesutul hepatic. În toate cazurile, ARN-VHC a persistat în ficat la sfârșitul tratamentului la valori mai mici decât la începutul acestuia, respectiv $3,2 \times 10^4$ față de $2,4 \times 10^5$ copii ARN pe microgram de țesut. Scorul necroinflamator și de fibroză au scăzut față de nivelul bazal. Deși numărul de cazuri tratate este redus, totuși rezultatele raportate sugerează indicația de tratament în hepatitele VHC oculte cu fibroza 2 sau peste 2.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D

Hepatita cronică virală D este o maladie inflamatoare a ficatului, determinată de virusul hepatic D în legătură cu infecția cu VHB, cu o durată ≥ 6 luni cu potențial de progresie spre ciroză sau carcinom hepatocelular.

Infecția cu virusul hepatic D, deși se crede că este o maladie mai nouă, virusul fiind depistat în a doua jumătate a secolului XX, el a fost identificat în mostrele bioptice din țesutul hepatic recoltat în anii 30 ai secolului XX în Brazilia, și în prelevatele de sânge recoltate de la militarii din SUA în anii 1947 și 1967.

Patogenie. Asocierea simbiotică VHD VHB face dificilă înțelegerea rolului acestor doi virusuri în patogenia HCVD. Ambii viruși pătrund în hepatocite. Replicarea VHD are loc în hepatocite și experimental în unele celule extrahepatice. Mecanismele patogenice includ efectele citopatice directe și secundare prin modificări imunologice indirecte. Infecția cu VHD modifică biosinteza VHB cu scăderea markerilor serici (cantitatea de ADN-VHB se micșorează ori chiar dispare, Ag HBe nu se mai depistează, scade cantitatea de AgHBs, iar la 2–10% dispare).

Astfel, s-a observat că în mod obișnuit infecția VHD trece de la o fază precoce a viremiei duale VHD VHB la o fază în care există numai viremie: VHD și se încheie cu o fază tardivă nonviremică. Pacienții cu perioade lungi de persistență ARN VHD și ADN VHB au o evoluție severă sugerând că durata viremiei duale influențează semnificativ gravitatea leziunilor hepatice.

Variantele genomice VHB influențează patogenitatea VHD. Prin urmare, cazurile AgHBe defective și suprainfectate cu VHD dezvoltă forme blânde de HC. Numeroase studii atrag atenția asupra importanței factorilor legați de gazdă în ceea ce privește forma afectării hepatice. Astfel, calitatea și intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice.

Asocierea VHD și VHB se prezintă sub două forme:

- evoluție paralelă a hepatitei B și D (coinfecție), cu 2 creșteri de transaminaze serice, care corespund, și evoluție spre vindecare (80%);
- **suprainfecția cu VHD**, la pacienții cu hepatite cronice B, la purtători de AgHBs cu evoluții clinice severe (12–20%), cronicizarea fiind semnalată la 70–98% din cazuri.

Modificările morfologice

Caracterizarea HVDC este marea agresivitate histologică, piecemeal și bridging necrosis-ul și necrozele multifocale fiind adesea întâlnite, prezența modificărilor caracteristice pentru ciroza (arhitectura hepatică este profund alterată, se determină necrozele hepatocitare și fibrogeneză cu formarea de noduli de regenerare și fragmente lobulare înconjurate de benzi de fibroză).

Tabloul clinic HVDC este, de regulă, consecința suprainfecției VHD la un purtător de AgHBs sau hepatită virală cronică B. Manifestările clinice și modificările morfologice, nu diferă de cele ale altor hepatite cronice virale, dar, totuși, are o evoluție mai severă în raport cu HVCB.

HVDC poate evolua în forme asimptomatice (depistate prin teste de laborator) și manifeste.

Simptomatologia clinică a formelor manifeste: slăbiciune generală, inapetență, oboseală, senzație de jenă ori dureri în rebordul costal drept, scăderea ponderală, hepatomegalie, splenomegalie, semne de hipersplenism (anemie, trombocitopenie, leucopenie), icter instabil, edeme în regiunea gambelor, ascită, eritem palmar, steluțe vasculare, hemoragii nazale, gingivale etc, Evoluție ondulatorie cu acutizare multiplă, ascensiune termică 2–3 zile cu frisoane, creșterea icterului, Evoluție rapidă la ciroză hepatică în 1–2 ani (15%), Evoluție lentă pe o perioadă de 10–20 ani la ciroză hepatică, inactivă, bine tolerată, compatibilă cu supraviețuire îndelungată (70% din cazuri), Remisie a maladiei (15%).

Diagnosticul de laborator

Examenul virusologic:

- ARN-VHD în ser prin PCR și hibridizare;
- AgHD în ser și ficat (în ser se depistează rar ori nu se depistează);
- ADN-VHB în ser prin PCR și hibridizare.

Examenul serologic

- anti-VHD total (sumar);
- Anti-VHD IgM (absent ori detectabil în acutizare);
- AgHBs;
- AgHBe (absent sau detectabil);
- Anti-HBcor total (sumar);

- Anti-HBcor IgM (absent ori detectabil);
- Anti-HBe.

Evoluție. Prognostic

HC cu VHD evoluează natural în populație cu infecție endemică în două moduri: fie rapid spre ciroză și exit în 1–2 ani (15% din cazuri), fie lent, pe o perioadă de 10–20 ani, la ciroză hepatică inactivă, bine tolerată, compatibilă cu supraviețuire îndelungată (70% din cazuri). Remisiuni ale bolii se înregistrează la 15% din cazuri.

Cancerul hepatocelular pare să aibă frecvența **mai mare** decât în infecția cu VHB.

Tratamentul. Scopul—eradicarea celor două virusuri B și D.

Obiectivele tratamentului:

- Supresia replicării VHD, manifestată prin eliminarea virusului hepatic D din ser și ficat.
- Eradicarea infecției cu VHB, cu seroconversia AgHBs în anti HBs.
- Normalizarea nivelului ALAT în ser.
- Reducerea leziunilor necroinflamatorii.
- Prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular.

În prezent hepatita virală D cronică beneficiază de tratament antiviral cu interferoni: interferoni pegilați pegasys 180 mcg ori/sau pegintron 1,5 mcg /kg/corp zi o dată pe săptămână; roferon A ori/sau intron A 9–10 MU/zi o lună, apoi de 3 ori pe săptămână cu o durată 48–72 săpt și peste. Tratamentul cu lamivudină a demonstrat că nu are efect asupra virusului D și nu s-a putut demonstra efecte sinergice cu interferonul. **Deci biterapia în HVDC nu are nici un suport.** Terapiile alternative (ribavirină, suramin, oligonucleotide antisens etc.) necesită încă studii, întrucât nu au demonstrat efecte favorabile sigure. Alte medicamente, cum sunt foscarnet sau aciclovir, au chiar efect stimulator asupra replicării VHD. Studii experimentale asupra clavudinei (analog nucleozidic al timinei) dau speranțe spre un viitor mai promițător – clavudina inhibă replicarea ADN-VHD.

Monitorizarea tratamentului în hepatita virală D cronică

- Hemoleucograma la săptămâna 1,2 și 4 și apoi la sfârșitul fiecărei luni;
- ALAT, ASAT, bilirubina la 4,8,12,16,20,24,28,32,36,42,48 săptămână;
- ARN-VHD la a 4-a săptămână, 12,24,48,72 săptămână de la inițierea tratamentului și apoi la a 6–12–18 și 24 săptămână de la sfârșit de tratament.

- Reducerea dozei de peginterferon, dacă apar efecte secundare intolerabile, și nu pot fi corectate medicamentos. În cazul utilizării pegasysului doza poate fi redusă de la 180 mcg la 135 și apoi la 90 mcg pe săptămână. În cazul utilizării pegintronului (peginterferon alfa 2b doza poate fi redusă de la 1,5 la 1,0 apoi la 0,5 mcg/kg/corp pe săptămână.
- Dacă numărul de leucocite scade mai jos de 500 celule pe mm^3 , iar a trombocitelor mai jos de 25000 celule / mm^3 tratamentul se sistează până la creșterea leucocitelor până la 1000 celule / mm^3 , iar a trombocitelor peste 40.000 celule/ mm^3 .

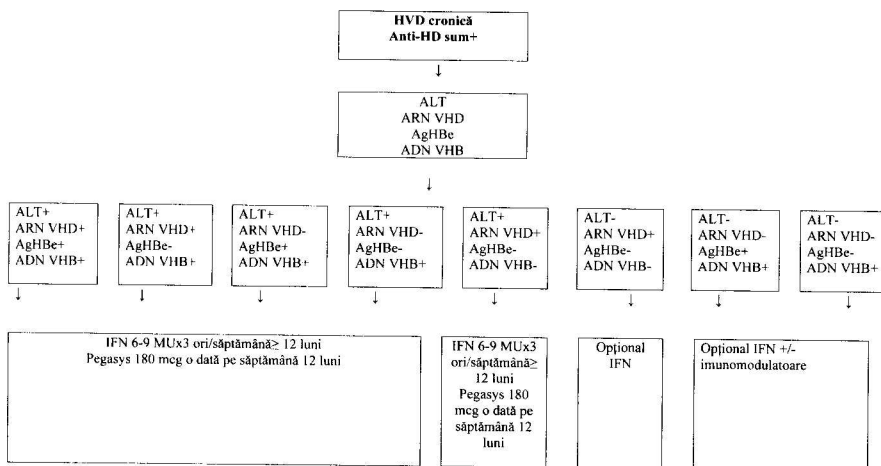


Figura 25. Algoritm pentru tratamentul pacienților cu HVD cronică

Diagnosticul diferențial al hepatitelor virale B,C,D cronice

Diagnosticul diferențial se va face cu următoarele maladii:

- hepatita virală B cronică cu C cronică, B+D cu C cronică;
- hepatita autoimună;
- hepatita medicamentoasă;
- hepatita alcoolică;
- steatoza hepatică;
- fibroza hepatică;
- ciroza hepatică;
- boala Wilson;

- hemocromatoza
- helmintiazele cu afectarea ficatului (Echinococoza, Opistorchoza etc);
- colecistita cronică;
- colangita cronică;
- amibiaza și balantidiaza;
- hepatocarcinoma.

TRATAMENTUL GENERAL AL HEPATITELOR VIRALE CRONICE

Tratamentul general va fi constituit din: repaos relativ, dieta și medicația convențională.

Repaos la pat nu este necesar, fiind suficient un repaos relativ în perioadele de acutizare a hepatitei virale cronice. Repaosul relativ constă în adăugarea la cele 7–8 ore de somn a 2 ore de repaos la pat după masa de prânz. Utilitatea acestuia este justificată de faptul că în decubit dorsal scad solicitările metabolice ale ficatului și crește debitul sanguin cu 40%, punând astfel ficatul în condiții favorabile vindecării și regenerării. În linii generale, dacă nu este vorba de o muncă grea, care să oblige bolnavul la ortostatism prelungit, el este lăsat să-și exercite profesiunea într-un schimb de zi, dar nu cu un orar mai mare de 6–8 ore/zi. Pentru controlul și adaptarea tratamentului acești bolnavi vor beneficia de 2 spitalizări pe an. Sanatoriile Calaraș, Slănic-Moldova, Truscaveț, Olănești, Băile Herculane prin climatul lor neuro-sedativ, prin apele minerale excelente vor ameliora funcțiile vitale ale organismului.

Dieta deține un loc privilegiat în tratamentul hepatitei cronice **la** influențează factorii circulatorii, hormonal, procesele regenerative ale ficatului. Regimul alimentar ce ține de dieta 5 va fi individualizat în funcție de stadiul evolutiv al bolii, starea de nutriție, pofta de mâncare, capacitatea de digestie și mai ales afecțiunile asociate (biliare, ulcer, pancreatită cronică, colită, diabet zaharat). Se recomandă o dietă complexă, cu un aport normal de proteine și calorii, care să asigure o balanță pozitivă a azotului și conservarea. Aportul de proteine deține primul loc în regenerarea ficatului. Ele sunt necesare pentru refacerea depozitelor de proteine. Se recomandă o rație de 120 g proteine pe zi, sub forma proteinelor de origine animală, cu conținut bogat în aminoacizi esențiali. Se preferă carnea de vită slabă, de pasăre (găină) peștele slab (șalău, păstrav, știucă, calcan, mreană). Laptele și produsele lactate sunt deosebit de utile, administrându-se după toleranța digestivă, în primul rând brânza de vaci, iaurt.

Rația lipidică este absolut necesară reprezentând singura cale naturală de aport al vitaminelor liposolubile și al acizilor grași nesaturați utilizați în sinteza fosfolipidelor, care intră în structura mitocondriilor și a membranelor celulare. Cantitatea de grăsime administrată va fi de 50–75 g/zi sub forma de uleiuri vegetale, unt, smântână.

Regimul alimentar prezentat, cu rații corespunzătoare de carne și brânzeturi proaspete, lapte, ouă asigură un aport vitaminic suficient din complexul B.

Pentru celelalte vitamine, ca și pentru potasiu și magneziu se va asigura întotdeauna un aport de legume și fructe proaspete. Rația alimentară cu glucide va proteja metabolismul hidrocarbonatelor.

Terapia convențională va fi indicată în cazurile contraindicațiilor la tratament antiviral și în cazul imposibilității acestui tratament. Se apelează la medicamente "hepatoprotectoare". În ultimii ani s-a constatat că aceste preparate nu schimbă derularea procesului infecțios, nu conduc la eradicarea virusului, deci nu posedă proprietăți antivirale. S-a constatat că administrarea hepatoprotectoarelor a adus la ameliorare clinică, biochimică și morfologică. Unele din ele posedă proprietăți antioxidante, antitoxice, stabilizator al membranei celulare, diminuarea peroxidării lipidelor de către radicalii liberi, inhibă formarea țesutului conjunctiv. De exemplu: **fosfolipidele** joacă un rol esențial în organismul uman, ca elemente structurale ale membranelor și ca reglatori ai funcțiilor de schimb între compartimentul intra- și cel extracelular, ca și pentru activitatea sistemelor enzimatiche de la nivelul membranelor. Lezarea membranei hepatocitare este constantă în patologia hepatică, determinând afectarea funcțiilor metabolice celulare și reducerea activității sistemelor enzimatiche membranare.

Administrarea de EPL (essential phospholipidis) fosfolipide esențiale asigură ficatul cu EPL deja sintetizate, care corespund în mod ideal prin structura lor chimică fosfolipidelor endogene și care, din punct de vedere funcțional, pot fi chiar superioare acestora datorită conținutului lor ridicat în acizi grași esențiali. Fosfolipidele esențiale mențin structura celulară a ficatului, intervin la refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, protidic hepatic și funcția detoxicantă a ficatului.

Silimarina are proprietăți antioxidante, antiinflamatorii și imunomodulatorii, în calitate de stabilizator de membrană, stimulează regenerarea hepatică, are activitate antifibrotică. **Acidul ursodezoxiholic** are efect citoprotector asupra sindromului colestatic și imunomodulator.

Hepatoprotectoare. Clasificare

1. Hepatoprotectoare care conțin fosfolipide esențiale: esențiale H, esențiale forte H, esel forte, lipin, lioliv, hepton Forte Capsules.

2. Fitohepatoprotectoare: silimarin, carsil, darsil, legalon, leprotec, sirepar, hepafil, silibor, catergen, chophytol, hepabene, hepatofalc planta, pacovirina, hepton, Liv-52, tâcveol, bio-R.

3. Hepatoprotectoare care conțin aminoacizi: heptral (ademetionin), citrargină (arginină, betaină), Hepa-Merț (ornitin), Metionină (metionină).

4. Hepatoprotectoare, care conțin acizi biliari: acid ursodeoxiholic.

5. Hepatoprotectoare sintetice: citrat de betoină, antral, tiotriazolin, inosile.

Fosfolipide esențiale sunt necesare pentru construcția și funcționarea normală a membranei celulare și a organitelor hepatocitelor. Ele mențin structura celulară a ficatului, intervin la refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, protidic hepatic și funcția detoxifiantă a ficatului, restabilesc și păstrează structura celulară a ficatului și a sistemelor enzimatice fosfolipid-dependente, inhibă formarea țesutului conjunctiv în ficat. Tratamentul, de obicei, începe cu esențiale injectabile 2–4 fiole (10–20 ml) pe zi (e de dorit ca conținutul fiolelor să se amestece cu sângele pacientului în proporție 1:1) și esențiale forte capsule și după ameliorarea stării pacientului se trece numai la esențiale forte câte 2 capsule de 2–3 ori pe zi. Durata curei este de 3 luni. La necesitate cura poate fi prelungită sau repetată. E necesar de menționat că fosfolipidele esențiale sunt benefice în hepatitele virale cronice asociate cu steatoza hepatică ori cu factorul toxic.

Silimarina și preparatele, care conțin silimarină

Silimarina provine dintr-un grup de flavonoizi, substanțe active ale plantei „armurariu”, cunoscută în publicațiile de specialitate ca *silybum marianum*, denumirea populară fiind ciulinul de lapte (milk thistle) sau ciulinul Sfintei Maria (Saint Mary's thistle). Utilizată din antichitate drept remediu natural, este citată de Pliniu cel Bătrân ca un excelent „eliminator de bilă”. Amestecul de flavonide (silibina, izosilibina, silidianina, silicristina) se găsește în raport de 3:1:1:1. Silibina este, dintre acestea, substanța cea mai activă biologic. Silimarina se găsește în concentrație mare în fructul de armurariu și în cantitate mai mică, în semințe și frunze. Semințele mai conțin betaină (hepatoprotector) și acizi grași esențiali (rol antiinflamator), micșorează sinteza de prostaglandine și leucotriene).

Silimarina în calitate de **protector hepatic** se cuplează pe structurile membranare împiedicând toxinele să penetreze peretele celular, mărește rezistența acestuia la liza osmotică și inhibă fosfodiesteraza, stabilizând membrana hepatocitului. Silimarina stimulează regenerarea hepatică; are activitate antifibrotică (în acest caz doza recomandată este de 420 mg/zi). Activitatea antioxidantă a silimarinei este estimată de 10 ori mai mare decât a vitaminei E. Silimarina mai are și efecte antiinflamatorii și imunomodulatorii. Doza zilnică este de 300-900 mg divizată în 2–3 prize. Durata curei de tratament 1–3 luni de 2 ori pe an.

Pacovirina este un glicozid furostanolic (de origine vegetală), posedă acțiune antivirală și imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, nu este toxic și totalmente lipsit de reacții adverse. Mecanismul acțiunii antivirale constă în inhibiția reproducerii intracelulare a virionilor în stadiile inițiale și tardive. Efectul imunomodulator constă în stimularea activității tuturor formelor de T-limfocite. Se administrează câte 1 comprimat de 2 ori/zi înainte de mese timp de 1–3 luni de 2 ori pe an. Pacovirina este un preparat autohton elaborat de savanții Constantin Spânu și Pavel Chintea și implementat în practica medicală în hepatitele virale acute IMSP SCBI „T.Ciorbă” (C.Andriuță, T.Holban, V.Pânte, L.Cojuhari, V.Deațișin) și în hepatitele virale cronice IMSP SCR secția hepatologie (Vlada-Tatiana Dumbrava)

Hepaton. Asocierea pulberii de plantă *Carica papaya* (conține papaină, similară cu pepsina) cu vitamina A din pulbere de carote, vitamine din complexul B, microelemente (Zn și Mg) și colină, are acțiune complexă hepatoprotectoare și lipotropă. Se administrează câte 1–3 comprimate pe zi în timpul meselor timp de 1–3 luni de 2 ori pe an.

Liv 52. Componentele preparatului posedă acțiune hepatoprotectoare, coleretică, laxativă și diuretică, tonizează tractul gastrointestinal și exercită efect carminativ. Se administrează câte 1–3 comprimate de 3–4 ori pe zi timp de 1–3 luni de 2 ori pe an.

Hepabene. 1 capsulă conține extract de fumăriță și extracte de rostopască. Extractul de fumăriță conține alcaloid de fumarii, care normalizează secreția bilei, posedă proprietăți spasmolitice ale căilor biliare și vezicii biliare. Extractul din rostopască conține silimarină, care posedă proprietăți hepatoprotectoare (mărește proprietățile de detoxificare) a ficatului, normalizează metabolismul proteic, inhibă sinteza colesterolului, posedă acțiune antioxidantă și membranostabilizatorie, acțiune antifibrozanță). Se administrează 1 capsulă de 3 ori în zi în timpul mesei cu o mică cantitate de lichid (apă plată). Doza poate fi mărită până la 6 capsule pe zi. Durata tratamentului 1–3 luni de 2 ori pe an.

Hepatofalc-planta. Amestec de extracte uscate din fructe de armurariu, herbă de rostopască și rizom de turmeric de Java. Posedă activitate hepatoprotectoare și antitoxică.. Stabilizează membranele hepatocitelor, leagă radicalii liberi datorită structurii sale fenolice, stopează procesul de peroxidare a lipidelor și fosfolipidelor și de distrucție a structurilor celulare, inhibă pătrunderea unor substanțe toxice în hepatocite, stimulează ADN-polimeraza și sinteza albuminelor funcționale și fosfolipidelor, regenerarea hepatocitelor afectate. Mai posedă proprietăți analgezice, spasmolitice de tip papaverinic și coleretice, antiinfla-

matoare și bactericide față de stafilococ, salmonele și micobacterii. Doza inițială este de 2 capsule de 3 ori pe zi înainte de mese, până la 2 săptămâni și de întreținere 1 capsulă de 3 ori pe zi timp de 1–3 luni. Cura de tratament poate fi repetată după o întrerupere de 1–3 luni.

Chophytol. Extract din frunze de anghinară. Posedă efecte antioxidante, coleretice, de detoxificare, ameliorează metabolismul lipidic, proteic și de azot, funcția de filtrare glomerulară, ameliorează diureza, micșorează azotemia. Se administrează 5–10 ml i.m. ori/sau i.v. primele

10 zile apoi se continuă 2–3 comprimate de 3 ori pe zi până la mese 1 lună de 2–3 ori pe an.

Tycveolum. Posedă acțiune hepatoprotectoare, biliferă, antiinflamatorie, dermatoprotectoare, antianterosclerotică, inhibă hiperplazia prostatei, antioxidantă. Se administrează 5 ml extract până la mese ori 4 capsule în timpul mesei ori după mese în 3–4 prize. Durata tratamentului 6–8 săptămâni. Cura de tratament poate fi repetată.

Phosphogliv. Compoziție: fosfatidilcholin, produs natural, glicerofosfat de sodiu-extract de rădăcină de glicerrhiza. Posedă proprietăți hepatoprotectoare și antivirale. Se administrează 1–2 capsule în 3 prize timp de 1–3 luni.

Normoliv. Compoziție: rostopască, anghinară, păpădie medicinală, curcuma longa, boldo, citrat chinezesc, filantus noruri, sfecclă, alfaalfa, fosfam colin, lemn dulce (Glycyrrhiza), ardei roșu și bioperin. Posedă acțiune hepatoprotectoare, de detoxifiere, biliferă, antivirală, antiinflamatorie, imunomodulatorie. Se administrează 1 pastilă de 2 ori pe zi în timpul mesei cu puțină apă. Cura de tratament este de 1 lună de zile, la necesitate se repetă.

Bio-R. Preparatul se obține din alge *Spirulina platensis*. Conține aminoacizi, oligopeptide și microelemente (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr etc.). Posedă acțiune citoprotectoare datorită stabilizării membranelor celulare și lizozomale. Stimulează procesul de regenerare tisulară și imunitate celulară. Se administrează câte 1 comprimat de 2 ori pe zi până la mese. Cura de tratament este de 1 lună și poate fi repetată. Bio-R este un preparat autohton elaborat de academicianul Valeriu Rudic și implementat în hepatitele cronice de profesor universitar Vlada-Tatiana Dumbravă.

Margali. este de proveniență vegetală în formă de pulbere, compus din frunze de urzică, iarbă de imortelă, frunze de pătlagină, flori de romaniță. Manifestă acțiune hepatoprotectoare și regeneratoare, normalizează indicii biochimici, ameliorează funcția ficatului de excreție a bilei, mărește cantitatea totală de T-limfocite, restabilește balanța dereglată a helperilor și supresorilor, activea-

ză sistemul Y-interferon, ameliorează fagocitoza. Se administrează câte o lingură înainte de mese (împreună cu apa) de 3 ori/zi, timp de 6 săptămâni. La necesitate cura terapeutică poate fi prelungită.

Hepaphyl. Compoziție: phyllanthus amarus-praf, curcuma longa-extract. Posedă proprietăți

antivirale (preponderent asupra virusului hepatic B), hepatoprotectorie, antiinflamatorie. Se administrează 2–3 capsule în 3 prize înainte de mese sau în timpul mesei. Durata tratamentului 1–4 luni. Cura de tratament poate fi repetată.

Choliver. Compoziție: pulbere ce Curcuma longa, extract de Cynara scolymus. Posedă proprietăți: hepatoprotectorie, de detoxificare, colechinetice, coletice, antiinflamatorie, micșorează nivelul colesterolului în sânge, corpilor cetoni și ureei în sânge, reglează procesele de digestie, diuretice. Se administrează câte 1–2 comprimate de 3 ori/zi până la mese timp de 1 lună. Cura de tratament poate fi repetată.

Riboxină (inosină). Derivat purinic (nucleozid), precursor al ATP. Crește activitatea unei enzime ale ciclului Krebs, stimulează procesele metabolice de oxidoreducere și sinteza nucleotidelor, dilată vasele coronariene, manifestă acțiune anabolizantă la nivelul miocardului. Preparatul se administrează intravenos în injecție lentă, inițial 10 ml și la toleranța bună, se crește până la 20 ml de 1–2 ori pe zi timp de 10–15 zile apoi per oral 600–800 mg/zi divizată în 3–4 prize timp de 1–3 luni. Cura de tratament poate fi repetată.

Betaină (Citrat de betaină). Se administrează câte 1–2 lingurițe (3–6g) la 1 pahar de apă plată în 3 prize până la mese 1 lună. Cura de tratament poate fi repetată. Se prescrie în hepatitele virale cronice asociate cu steatoza hepatică.

Antral (antranilat de aluminiu). Se administrează câte 200 mg de 3 ori în zi după mese timp de 1 lună. Se prescrie în hepatitele virale cronice asociate cu steatoză hepatică.

Tetrazolin. Se administrează câte 2 ml i.m. în 2–3 prize ori/sau în perfuzie intravenoasă cu soluție fiziologică de 250 ml primele 5 zile, apoi 1–2 comprimate în 3 prize timp de 20 zile.

Preparate administrate în hepatitele virale cronice care evoluează cu sindromul de colestază și formele colestatice.

Acid ursodeoxicolic (ursofalc). Este un constituent normal al bilei umane, formează complexe cu acizii biliari, reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției lui intestinale, sintezei hepatice și excreției biliare. Mărește solubilitatea colesterolului în bilă prin formarea cu Cl a unor cristale

lichide. Reduce indicele litogen al bilei, crescând concentrația acizilor biliari în ea. Dizolvă parțial sau total calculii colesterolici biliari. Manifestă efect coleretic și hepatoprotector. Se administrează câte 10 mg/kg/zi înainte de culcare un timp îndelungat până la 6 luni. Pentru dizolvarea calculilor biliari 6 luni–2 ani. Dacă peste 12 luni de tratament dimensiunile calculilor nu scad, tratamentul poate fi sistat!

Heptral (ademetionină). Este un hepatoprotector cu acțiune antidepresantă și posedă proprietăți de: detoxificare, de regenerare, antioxidantă, antifibrozanță). Se administrează i.m. sau/ori i.v. în doze de 400–800 mg/zi (1–2 flacoane) 2–3 săptămâni, apoi terapie de întreținere per oral 800–1600 mg/zi (2–4 comprimate) timp de 2–4 săptămâni cu o oră după mese după micul dejun și prânz.

Preparate administrate în hepatitele virale cronice cu afectarea 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 contracția musculară, stimulează sinteza de hormoni la nivel hipofizar: stimulează metabolismul energetic, intervenind în ciclul KREBS, facilitând formarea de ATP și producerea de energie, menține nivelul glicemiei în limite normale în cursul efortului muscular, diminuând cantitatea de acid lactic și orientând metabolismul energetic spre calea aerobă, posedă proprietăți antitoxice, intervenind în ciclul ureei diminuând concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic, glucidic și lipidic. Indicații terapeutice: hepatoprotector, antiastenic, tonic și energizant. Se administrează câte 2–3 fiole pe zi. Fiolele (5 ml într-o fiolă) se administrează diluate în puțină apă, de preferință înainte de mese. Durata unei cure de tratament este limitată la 15 zile. Cura de tratament poate fi repetată.

Hepa-Merz. Hepatoprotector (intervine în sinteza ureei din amoniac), ameliorează funcția de detoxificare a ficatului, micșorează nivelul amoniacului (crescut) în plasmă. Compoziție: 5 g granule soluție orală conține L-ornitină-L-aspartat 3 g. Un pliculeț se dizolvă în 200 ml apă plată și se administrează imediat după preparare 1–2 pliculețe de 1–3 ori pe zi. Perfuzie intravenoasă. Se administrează în doze de 20 g până la 40 g în 24 ore. Viteza de administrare este de 5 g în 1 oră. Adsorbenți ai acizilor biliari (enterodez, polifepan, enterosgel, cărbune medical) vor fi administrați ca și în formele cu colestază și colestatice a hepatitelor virale acute.

Preparate cu efect antioxidant

Tri-V-Plus. Compoziție: beta-carotin, tocopherol, acid ascorbic, selen, Zn și Cu. Protejează membranele celulare și ale organitelor de influența nefastă a radiației și a altor noxe, încetinește procesul îmbătrânirii organismului. Se administrează câte 1 comprimat o dată pe zi în timpul mesei sau după mese timp de 1 lună. Se recomandă cure trimestriale.

Preparate cu efect antifibrozanț. Preparate, care posedă acțiune antifibrotică sunt: fosfolipidele esențiale, ursofalc, vitamina E, interferonii și analogii nucleozidici, silimarina, prostoglandina E.

Pentoxifilina blochează receptorii purinergici (adenozinergici), inhibă fosfodiesteraza și conduce la acumularea de AMP ciclic. Relaxează musculatura netedă a vaselor sangvine, ameliorează irigația țesuturilor, crește elasticitatea hematiilor, reduce vâscozitatea sângelui și 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.

Preparate cu efect imunomodulator, imunostimulator și inductori de interferon

Timozina alfa 1, timalina, timoptin, timactid, amixină, cicloferon. Posolgia acestor remedii va fi aceeași ca și în formele trenante ale hepatitelor virale acute.

Preparate cu efect detoxifiant, hepatoprotector și corecția aminoacizilor prin perfuzie intravenoasă

Se vor administra: soluție glucoză 5%, sol clorură de sodiu 0,9%, sol. ringer lactat, lactosol, acesol, dextran-40, hepasol, hepasteril, arginină-sorbitol, amino-plasma-hepa, albumină 5–10–20%. Cantitatea de soluții administrate în perfuzie intravenoasă nu va depăși 800 ml timp de 10 zile de 2 ori pe an.

Preparate hemostatice (în prezența sindromului hemoragic)

Se va administra etamzilat de sodiu, vitamina K, gluconat de calciu, acid capronic. Dozele și modalitatea de administrare sunt ca și în hepatitele virale acute.

Preparate cu efect antifibrinolic

Gordox, contrical, trasilol. Dozele și modalitatea de administrare sunt ca și în hepatitele virale acute.

Tabelul 29. Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze de etiologie virală în RM

Anul Maladia	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Hepatita cronică B	828 (102)	834 (82)	1083 (175)	1178 (138)	1507 (151)	1569 (103)	1901 (79)
Hepatita cronică C	348 (16)	452 (130)	377 (30)	523 (28)	776 (29)	865 (28)	1003 (19)
Hepatita cronică D	95 (9)	95 (7)	106 (5)	112 (10)	132 (6)	109 (9)	111 (6)
Hepatite nedeterminate	475 (94)	386 (140)	556 (243)	464 (120)	445 (59)	423 (50)	435 (20)
Total	1746 (221)	1767 (359)	2922 (453)	2278 (296)	2860 (245)	2966 (190)	3450 (124)
Ciroză B	122 (3)	135 (0)	190 (4)	232 (3)	265 (2)	287 (2)	300 (1)
Ciroză C	81 (0)	82 (0)	96 (0)	148 (2)	218 (3)	198 (0)	224 (0)
Ciroză D	47 (5)	27 (0)	32 (0)	60 (4)	58 (1)	37 (1)	40 (0)
Ciroză nedeterminată	109 (3)	67 (0)	97 (0)	115 (1)	123 (2)	130 (0)	152 (0)
Total	359 (11)	311 (0)	415 (4)	555 (10)	664 (8)	652 (3)	716 (1)

Notă: În paranteză copii afectați de aceste maladii.

HEPATITE

Compliment simplu

- 1) Perioada de incubatie în hepatita virală A este de:
 - a) 7–50 zile;
 - b) 14–60 zile;
 - c) 30–180 zile;
 - d) 15–160 zile;
 - e) 30–50 zile.
- 2) Virusul hepatic A este inactivat la temperatura:
 - a) 56 C;
 - b) 70 C;
 - c) 100 C peste 5 minute;
 - d) 8 C;
 - e) - 10 C.
- 3) Care formă clinică nu este caracteristică pentru hepatita virală A?
 - a) icterică;
 - b) anicterică;
 - c) frustă;
 - d) subclinică;
 - e) portaj.
- 4) Care dintre sindroamele enumerate nu este caracteristic pentru hepatita virală A?
 - a) cataral;
 - b) dispeptic;
 - c) astenic;
 - d) artralgiic;
 - e) diareic.
- 5) Pentru forma frustă în hepatita virală A nivelul bilirubinei este de:
 - a) 17,95 mcmol/ml;
 - b) 26 mcmol/ml;

- c) 32 mcmol/ml;
 - d) 48 mcmol/ml;
 - e) 52 mcmol/ml.
- 6) Care din hepatitele virale acute enumerate nu are evoluție spre cronicizare?
- a) HVA;
 - b) HVB;
 - c) HVD;
 - d) HVG;
 - e) TTV.
- 7) Care din antigenele enumerate nu este caracteristic pentru structura virusului hepatic B:
- a) AgHBs;
 - b) AgHBe;
 - c) AgHBcor;
 - d) AgHBx;
 - e) AgHBd.
- 8) Perioada de incubatie în hepatita virală acută B este de:
- a) 7–30 zile;
 - b) 15–45 zile;
 - c) 45–180 zile;
 - d) 60–220 zile;
 - e) 65–300 zile.
- 9) Care sindrom al hepatitei virale acute B nu este caracteristic pentru perioada prodromală
- a) gripal;
 - b) astenic;
 - c) dispeptic;
 - d) artralgic;
 - e) eruptiv.
- 10) Existența următorului model serologic AgHBs pozitiv, anti-HBs negativ, AgHBe pozitiv, anti-HBe negativ, anti-HBcor IgM pozitiv, conduce la următoarea interpretare:
- a) infecția cronică cu VHB în acutizare;
 - b) infecția acută cu VHB;

- c) infecția acută cu VHB în convalescență;
 - d) infecția cronică cu virusul hepatic B cu infectivitate absentă;
 - e) infecția acută cu VHD.
- 11) În infecția cu virusul hepatic B, rolul protector îl au:
- a) anticorpul anti-HBe;
 - b) anticorpul anti-HBcor;
 - c) anticorpul anti-HBs;
 - d) ADN - polimeraza;
 - e) anticorpul anti-HBx.
- 12) Vaccinul antihepatic B se administrează la următoarele intervale de timp:
- a) 0,4,12 luni;
 - b) 0,6,12 luni;
 - c) 0,1,6 luni;
 - d) 0,4,6 luni;
 - e) 0,2,12 luni.
- 13) Markerul infectivității în hepatita virală B este:
- a) AgHBs;
 - b) AgHBe;
 - c) AgHBcor;
 - d) AgHBx;
 - e) AgHBr.
- 14) Infecția cu virusul hepatic B se transmite prin următoarele căi cu excepția:
- a) aerogena;
 - b) parenterală;
 - c) materno-fetală;
 - d) sexuală;
 - e) posttransfuzională.
- 15) Următoarele virusuri hepatice au un genom de tip ARN, cu excepția:
- a) virusul hepatic A;
 - b) virusul hepatic B;
 - c) virusul hepatic C;
 - d) virusul hepatic D;
 - e) virusul hepatic E.

16) În transmiterea perinatală, care dintre virusurile hepatice este predominant?

- a) virusul hepatic A;
- b) virusul hepatic B;
- c) virusul hepatic D;
- d) virusul hepatic C;
- e) virusul hepatic E.

17) Următoarele simptome se pot întâlni în perioada prodromală a hepatitelor virale acute cu excepția:

- a) febră, frisoane;
- b) greață, vomă;
- c) dureri în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică;
- d) icter;
- e) mialgii.

18) Următoarele afirmații referitor la prognosticul hepatitelor virale acute sunt adevărate, cu excepția:

- a) 85–90% din pacienții cu hepatită acută virală B se vindecă;
- b) pacienții cu hepatită acută A fără alte boli asociate a ficatului se vindecă întotdeauna;
- c) mortalitatea în hepatita acută E poate atinge 10–20% la gravide;
- d) hepatita acută virală C se cronicizează în 50–90% din cazuri;
- e) cronicizarea în coinfecția B+D este de 100% din cazuri;

19) Indicatorii direcți ai sindromului de citoliză în hepatita virală acută sunt:

- a) ASAT, ALAT;
- b) proba cu timol, sublimat;
- c) fosfataza alcalina, 5 nucleotidaza;
- d) creatinina, ureea;
- e) Fe, K, Na.

20) Perioada de incubație în hepatita acută virală D coinfecție este ca și în:

- a) hepatita acută virală A;
- b) hepatita acută virală B;
- c) hepatita acută virală C;
- d) hepatita acută virală TTV;
- e) hepatita acută virală G.

- 21) Perioada de incubație în hepatita acută virală D suprainfecție este de:
- a) 7–50 zile;
 - b) 14–150 zile;
 - c) 30–60 zile;
 - d) 50–180 zile;
 - e) 20–80 zile.
- 22) Virusul hepatic D se utilizează drept înveliș extern anvelopa cărui virus?
- a) virusului A;
 - b) virusului B;
 - c) virusului C;
 - d) virusului E;
 - e) virusului G.
- 23) Indicați afirmațiile false privitoare la simptomatologia prodromală în hepatita acută virală D coinfecție:
- a) greață, vomă, anorexie;
 - b) febră înaltă 38–39°C;
 - c) dureri în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică;
 - d) faringită, coriză, tuse;
 - e) scaunele deschise la culoare pot precede instalarea icterului clinic.
- 24) Durata perioadei prodromale (preicterice) în hepatita acută virală D coinfecție este de:
- a) 1–7 zile;
 - b) 1–14 zile;
 - c) 1–28 zile;
 - d) 1–130 zile;
 - e) 1–180 zile.
- 25) Durata perioadei prodromale (preicterice) în hepatita acută virală D suprainfecție este de:
- a) 3–5 zile;
 - b) 1–14 zile;
 - c) 1–21 zile;
 - d) 1–25 zile;
 - e) 1–30 zile.

26) Care afirmație este falsă în simptomatologia perioadei icterice a HVD coinfecție:

- a) temperatura se menține subfebrilă ori până la 38°C în 7-12 zile;
- b) simptomatologia sindromului dispeptic este mai accentuată;
- c) starea generală cu apariția icterului, de regulă, se ameliorează;
- d) simptomatologia sindromului astenic se accentuează;
- e) ca și în HVB acută scaunul uneori este aholic.

27) Infecția produsă de virusul hepatic C evoluează spre cronicizare în procent de:

- a) mai puțin de 10% din cazuri;
- b) 11–30% din cazuri;
- c) 20–25% din cazuri;
- d) 50–90% din cazuri;
- e) 30–35% din cazuri.

28) Perioada de incubație în HVC acută este de:

- a) 7–140 zile;
- b) 50–180 zile;
- c) 1–3 zile;
- d) 1–5 zile;
- e) până la 1 an de zile.

29) Perioada preicterică (prodromală) în hepatita acută cu virusul hepatic C durează:

- a) câteva ore–1–2 zile;
- b) 3–15 zile;
- c) 31–45 zile;
- d) 46–68 zile;
- e) până la 3 luni de zile.

30) Indicați care afirmație este falsă în simptomatologia perioadei prodromale în HVC acută:

- a) debut acut, brutal cu febra 39-41°C;
- b) debut lent cu indispoziție generală, senzație de discomfort digestive;
- c) semne ale sindromului astenic;
- d) semne ale sindromului artralgie;
- e) prurit izolat sau asociat cu alte simptome.

31) Care afirmație este falsă în tabloul clinic al perioadei icterice în hepatita acută cu virusul hepatic C?

- a) icterul se anunță prin colorarea galbenă a sclerelor, mucoaselor și tegumentelor;
- b) urina de culoare întunecată, luând aspect de "bere brună";
- c) scaunele devin decolorate;
- d) la a 5-a zi de la debutul icterului apar erupții peteșiale pe toată suprafața corpului, mai abundentă în regiunea articulațiilor;
- e) hepatomegalia reprezintă un semn prețios pentru urmărirea evoluției HVC acute.

32) Indicați care afirmație despre virusul hepatic E este falsă:

- a) VHE are formă sferică (27–30 nm);
- b) VHE este fără anvelopă;
- c) VHE are anvelopă glicoproteică;
- d) VHE este heterogen cu 3 grupuri genetice;
- e) VHE se elimină din organismul uman cu materiile fecale în ultimă săptămână a perioadei de incubație și încă 2 săptămâni de la debutul maladiei.

33) Care cale de transmitere nu este caracteristică pentru transmiterea virusului hepatic E?

- a) hidrică;
- b) alimentară;
- c) habituală ;
- d) sexuală (anal-oral) ;
- e) parenterală;

34) Perioada de incubație în hepatita acută virală E este de:

- a) 1–3 zile;
- b) 1–7 zile;
- c) 14–50 zile;
- d) 52–80 zile;
- e) 60–180 zile.

35) Indicați care afirmație pentru hepatita acută virală tip F este falsă:

- a) VHF conține ADN dublu spiralat ca și VHB;
- b) VHF conține ARN ca și VHA;
- c) virusul hepatic F se elimină din organismul omului cu materiile fecale;

- d) manifestările clinice se caracterizează prin frecvența formelor severe;
- e) dimensiunile virionului sunt mai mici decât ale VHB;

36) Indicați care afirmație despre agentul etiologic al hepatitei acute virale tip G este adevărată:

- a) structura este apropiată de virusul hepatic C (25%);
- b) structura este apropiată de virusul hepatic E (45%);
- c) VHG este de tip ARN ;
- d) sunt identificate 3 tipuri majore de VHG ;
- e) posedă gene codante pentru proteinele structurale și nestrucurale.

37) Indicați calea de transmitere a virusului TTV:

- a) parenterală;
- b) verticală;
- c) intrafamilială;
- d) habituală;
- e) toate cazurile enumerate în punctele a,b,c și d.

38) SEN-virusurile nu se transmit:

- a) parenteral;
- b) vertical;
- c) intrafamilial;
- d) sexual;
- e) hidric, alimentar, habitual.

39) Care afirmație este fals pozitivă pentru SEN-virusuri:

- a) după proprietățile biologice și structurale este asemănător cu virusul TTV;
- b) se prezintă ca un virus cu dimensiuni mici, lipsit de anvelopă;
- c) se prezintă ca un virus cu dimensiuni mari, care posedă anvelopă;
- d) există 8 tipuri genetice A,B,C,D,E,F și G și H;
- e) tipurile D și H mai frecvent se depistează în hepatitele posttransfuzionale non A non G;

40) Care din următoarele afirmații referitoare la tratamentul hepatitelor virale sunt adevărate?

- a) dieta trebuie să fie echilibrată (dieta nr.5), pentru a nu supracolitiza ficatul;
- b) nu există tratament specific pentru hepatitele virale acute;
- c) corticoterapia este o medicație de rutină;

- d) repaosul prelungit la pat este esențial pentru vindecare;
- e) pacientul nu își reia activitatea până la normalizarea transaminazelor.

Compliment multiplu

41) Precizați care din următoarele afirmații privind virusul hepatic A sunt adevărate:

- a) este un ARN virus;
- b) există 4 serotipuri de virus;
- c) perioada de incubație este până la 50 zile;
- d) anticorpii anti-VHA nu pot fi detectați în timpul bolii acute, ci după 6 săptămâni de la debutul maladiei;
- e) viremia diminuează după 2 săptămâni de la debutul maladiei;

42) Pentru care din următoarele virusuri hepatice calea de transmitere sexuală este mai caracteristică:

- a) VHA;
- b) VHB;
- c) VHD;
- d) VHC;
- e) VHE.

43) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală A sunt adevărate:

- a) are o perioadă de incubație de la 7 până la 50 zile;
- b) replicarea virusului se produce numai la nivel hepatic;
- c) replicarea virusului se produce la nivel hepatic, maduva osoasă și limfatic;
- d) tabloul clinic al perioadei prodromale este predominat de simptomele sindromului cataral, dispeptic și astenic;
- e) în perioada de convalescență virusul este prezent în materiile fecale și urină.

44) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală A sunt adevărate?

- a) anticorpii anti-VHA IgM sunt indicatorul infecției acute și apar în sânge la a 7-a zi de boală în titrul semnificativ;
- b) titrurile înalte de anti-VHA IgM semnifică hepatita A în antecedente, urmată de vindecare;
- c) anti-VHA IgM se decelează în sânge în primele 3-4 luni de la debut;

- d) anticorpii anti-VHA IgG se decelează în titrul semnificativ de la a 3-a săptămână de la debut și în titre mici practic se depistează ani de zile;
- e) anti-VHA IgM rămân detectabili în ser un timp nedefinit și asigură protecția împotriva reinfecției.

45) Care din următoarele afirmații pentru hepatita virală A sunt adevărate?

- a) debutul este acut cu febră 38-39°C cu simptome ale sindromului dispeptic, cataral și astenic;
- b) evoluează cu forme icterice, anicterice (subclinice, inaparente, fruste);
- c) de regulă cu apariția icterului starea generală se ameliorează;
- d) cu apariția icterului starea generală nu se ameliorează, simptomatologia perioadei preicterice se intensifică;
- e) se cronizează.

46) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală A sunt adevărate?

- a) evoluție benignă, favorabilă, cu vindecare 100%;
- b) tratamentul este de regulă cu regim dietetic, patogenetic;
- c) tratamentul antiviral constituie o prioritate pentru vindecare;
- d) tratamentul antiviral nu constituie o prioritate pentru vindecare;
- e) tratamentul HVA acute se efectuează numai la ambulator, la medicul de familie.

47) Care din următoarele afirmații pentru perioada prodromală (preicterică) în HVA sunt adevărate?

- a) se caracterizează prin manifestări de intoxicație cu ascensiune termică până la 38-39°C;
- b) simptome catarale discrete;
- c) cu 1-2 zile înainte de apariția icterului, urina capătă o culoare brună;
- d) debut lent cu manifestări de intoxicație cu temperatură normală;
- e) prezența steluțelor vasculare, edemelor la membrele inferioare.

48) Care din următoarele afirmații pentru perioada icterică în HVA sunt adevărate?

- a) perioada icterică evoluează de la câteva zile până la 2-3 săptămâni;
- b) în formele grave (în HVA se întâlnesc rar) icterul devine intens, iar semnele de intoxicație se mai păstrează câteva zile;
- c) se normalizează temperatura, menținându-se mai îndelungat senzație de greutate în rebordul costal drept;

- d) ficatul și splina nu-s mărite în volum;
 - e) febra se menține 37,5-38°C 10-12 zile.
- 49) Pentru forma frustă de HVA este caracteristic:
- a) subicter scleral și al mucoaselor de scurtă durată (2–3 zile);
 - b) simptomele sindromului dispeptic (anorexie, greață, vomă) sunt discrete;
 - c) simptomele sindromului dispeptic și astenic sunt pronunțate;
 - d) nivelul bilirubinei nu depășește 25 mcml/l;
 - e) activitatea indicilor sindromului de citoliză (ALAT,ASAT) sunt mărite considerabil.
- 50) Forma anicterică în HVA se caracterizează prin:
- a) absența icterului sclerelor și tegumentelor;
 - b) bilirubina totală nu depășește limitele normei, conținând la 50-60% din pacienți fracția directă;
 - c) ficatul este mărit la 95-98% din pacienți, splina 20%;
 - d) activitatea enzimelor ALAT,ASAT este normală;
 - e) ficatul și splina nu-s mărite în volum.
- 51) Precizați care din următoarele afirmații pentru virusul hepatic B sunt adevarate:
- a) este un ADN virus;
 - b) este un ARN virus;
 - c) în structura lui se disting antigenul de suprafață, antigenul e și antigenul nuclear;
 - d) antigenul e ca și ADN-polimeraza este indicatorul replicării virale;
 - e) la temperatura de 100°C este distrus peste 5 minute.
- 52) Markerii care confirmă hepatita virală acută B în primele 2 săptămâni de boală sunt:
- a) AgHBs;
 - b) anti-HBcor IgM;
 - c) AgHBe;
 - d) anti-HBe;
 - e) anti-HBs.
- 53) În convalescență după o hepatită acută virală B putem avea în ser următorii markeri:
- a) AgHBs;
 - b) anti-HBs;

- c) anti-HBcor sum;
- d) anti-HBcor IgM;
- e) AgHBe.

54) Care din următoarele afirmații la hepatita acută B sunt adevărate?

- a) primul marker detectabil în ser este AgHBs;
- b) creșterea aminotransferazelor serice precede apariția AgHBs în ser;
- c) AgHBs este detectabil în ser pe parcursul întregii faze icterice;
- d) anticorpii anti-HBe sunt decelabili în ser cu săptămâni, luni după anti-HBs;
- e) persistența în ser a AgHBs mai mult de 6 luni semnalizează cronicizarea procesului infectios.

55) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita acută B sunt adevărate?

- a) perioada de incubație este de 50–120–180 zile ;
- b) evoluția spre vindecare se întâlnește la 85-90% din cazuri;
- c) mecanismul de transmitere este fecal-oral (digestiv);
- d) se transmite pe cale parenterală, verticală și sexuală;
- e) perioada de incubație este de la 7–35–50 zile.

56) Care din următoarele afirmații referitoare la modificări serologice întâlnite în infecțiile cu virusul hepatic B sunt adevărate?

- a) AgHBs+, anti-HBs-, AgHBe+, anti-HBcor sum+, anti-HBcor IgM+ - semnifică infecție acută;
- b) AgHBs+ anti-HBs-, anti-HBcor sum+, AgHBe+ - semnifică infecție cronică, cu infectivitate redusă;
- c) AgHBs+, anti-HBs-, anti-HBcor sum+, AgHBe-, anti-HBe+ semnifică sfârșitul infecției acute sau infecție cronică cu infectivitate redusă;
- d) AgHBs-, anti-HBs-, anti-HBcor IgM+, anti-HBcor IgG-, AgHBe+/-, anti-HBe+/- pot semnifica infecție acută;
- e) AgHBs-, anti-HBs+, anti-HBcor sum+, AgHBe-, anti-HBe+ semnifică imunizare activă împotriva hepatitei virale B.

57) Care din următoarele afirmații referitoare la modificarea serologică întâlnite în infecțiile cu virusul hepatic B sunt adevărate?

- a) AgHBs-, anti-HBs-, anti-HBcor IgG+, AgHBe-, anti-HBe+ pot semnifica infecția cu virusul hepatic B în trecutul îndepărtat;
- b) AgHBs-, anti-HBs+, AgHBe-, anti-HBe-, anti-HBcor IgM-, anti-HBcor IgG - semnifică imunizare prin vaccinare cu AgHBs împotriva hepatitei B;

- c) prezența în ser a anticorpilor anti HB cor IgM semnifică infecția acută sau recentă;
- d) în timpul infecției acute cu virusul hepatic B AgHBs ca regulă nu se depletează;
- e) AgHBs+, AgHBe+, anti-HBs-, anti-HBe-, anti-HB cor IgG+, anti-HBcor IgM+ și indicatorii sindromului citolic măriti de 10 de ori semnifică infecție cronică.

58) Care din următoarele afirmații referitoare la testele biochimice utilizate în diagnosticul hepatitelor acute virale este adevărat:

- a) nivelul foarte scăzut al indicilor de protrombină, B-lipoproteide, probei cu sublimat semnifică o insuficiență acută hepatică (necroza acută hepatică);
- b) nivelul înalt al indicilor de fosfatază alcalină, B-lipoproteidei, 5-nucleotidazei, colesterolului semnifică o formă colestatică, a sindromului de colestază în hepatitele acute virale;
- c) bilirubina 180 mkmol/l (146 mcmol/l directă) ALAT 13,45 mmol/h/l semnifică o infecție acută;
- d) Bilirubina 72 mkmol/l (68 mkmol/l indirectă) - ALAT -0,45 mmol/h/l) semnifică o infecție acută;
- e) Bilirubina 36 mkmol/l (26 mkmol/l - directă), ALAT - 2,15 mmol/h/l, proba cu timol - 8 un, proba cu sublimat - 1,45 ml semnifică o infecție acută.

59) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatitele virale acute sunt adevărate?

- a) icterul devine vizibil când bilirubina totală serică este de 20 mkmol/l;
- b) creșterea titrului seric al aminotransferazelor precede creșterea nivelului bilirubinei serice;
- c) prelungirea timpului de protrombină indică un prognostic favorabil;
- d) prelungirea timpului de protrombină poate indica o necroză hepatocelulară acută;
- e) în formele severe poate crește nivelul bilirubinei indirecte.

60) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita acută virală D coinfecție sunt adevărate?

- a) perioada de incubație este de 50–120–180 zile ;
- b) evoluția spre cronicizare se întâlnește până la 20% din cazuri;
- c) evoluția spre hepatită cronică se întâlnește până la 70-98% cazuri;
- d) are o evoluție fulminantă la 3% dintre cazuri;
- e) se transmite pe calea aerului, hidrică și alimentară.

61) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita acută virală D coinfecție sunt adevărate?

- a) în perioada preicterică se determină AgHBs, AgHBe și AgHD (mai rar);
- b) AgHD antigenul VHD se evidențiază prin testul imunoblot în ficat și în serul sanguin;
- c) prezența AgHD și de ARN-VHD în sânge semnifică replicarea VHD;
- d) AgHD și ARN-VHD la bolnavii cu formele cronice nu se depistează;
- e) în perioada icterică nu se determină AgHBe, anti-HBcor IgA, anti-HBcor IgG.

62) Care din afirmațiile referitoare la HVD coinfecție sunt adevărate:

- a) perioada de incubație nu depășește două săptămâni;
- b) durata perioadei preicterice este de 1-14 zile;
- c) în perioada preicterică (prodromală) maladia se manifestă prin simptomele sindromului dispeptic, astenic, artralgie;
- d) debutul este acut cu febră 38-39°C ca și în HVA dar cu simptome ca în HVB;
- e) de regulă debutul lent insidios ca și în hepatita virală C.

63) Care din următoarele afirmații referitoare la perioada preicterică în hepatita virală acută D suprainfecție sunt adevărate?

- a) perioada prodromală este de o durată de 3-5 zile;
- b) debutul este acut cu febră 38-39°C;
- c) sunt caracteristice sindroamele dispeptic, astenic, artralgie;
- d) debut lent cu simptome ale sindromului cataral;
- e) ficatul și splina nu sunt mărite.

64) Care din următoarele afirmații referitoare la perioada icterică în hepatita virală acută D suprainfecție sunt adevărate?

- a) evoluție ondulantă cu agravare multiplă clinică și biochimică;
- b) prezența sindromului de edem-ascită;
- c) febră 37,5-38°C până la două săptămâni;
- d) evoluție spre vindecare în 80% din cazuri;
- e) evoluție spre ciroză în 76% cazuri.

65) Care din afirmațiile referitoare la diagnosticul în hepatita acută virală D sunt adevărate?

- a) în perioada preicterică se determină AgHBs, AgHBe și AgHD (mai rar);
- b) în perioada icterică se determină AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, anti HVD IgM, anti-HBcor IgG, anti VHD IgG;

- c) în perioada icterică se determină numai anti-HBcor IgG, anti-HVD IgG și anti-HBe;
 - d) ARN-VHD va fi evidențiat în sânge și țesutul hepatic prin PCR în perioada precoce de boală;
 - e) ARN-VHD va fi evidențiat în sânge și țesutul hepatic numai în perioada tardivă de boală.
- 66) Care din următoarele afirmații referitoare la epidemiologia hepatitei acute virale D sunt adevărate?
- a) asocierea între VHB și VHD este variabilă, în medie 30%;
 - b) dependența epidemiologică este firească întrucât VHD împrumută învelișul VHB;
 - c) Republica Moldova este o zonă cu edemicitate înaltă a VHD;
 - d) sursa de infecție sunt animalele domestice (bovinele, ovinele, caprinele);
 - e) transmiterea se face pe calea alimentară, prin utilizarea produselor animalelor insuficient prelucrate termic.
- 67) Următoarele afirmații despre virusul hepatitei D sunt false:
- a) este o ruptură a VHB;
 - b) posedă înveliș propriu, glicoproteic;
 - c) la fierbere pierde la 56°C în 5 minute;
 - d) învelișul derivă din AgHBs și asigură protecția exterioară a VHD;
 - e) AgHD este constituit din două proteine: ADHD mare cu 214 aminoacizi și AgHD mic cu 195 de aminoacizi.
- 68) Care din următoarele afirmații referitor la infecția cu SENV sunt adevărate?
- a) sursa de infecție este umană (bolnavi, portaj);
 - b) se transmite pe cale parenterală, vertical;
 - c) SENV se prezintă ca un virus cu dimensiuni mici, lipsit de anvelopă, ADN monocatenar;
 - d) există 22 de tipuri genetice;
 - e) nu se asociază cu HVCC.
- 69) Pentru hepatita acută cu virusul F este caracteristic:
- a) VHF nu induce markerii imunoserologici caracteristici;
 - b) manifestările clinice se caracterizează prin frecvența formelor severe;
 - c) VHF conține ADN dublu ca și VHB;
 - d) VHF conține ARN ca și VHA;
 - e) modalitatea de transmitere este ca și în VHB.

70) Pentru hepatita acută, virală TTV este caracteristic:

- a) sursa de infecție este omul bolnav (forme acute și cronice), purtători;
- b) se transmite pe cale parenterală, verticală, sexuală, intrafamilială;
- c) poate evolua cu forme anicterice și icterice;
- d) evoluție benignă și nu se cronicizează;
- e) hepatita acută la 50% din pacienți evoluează cu transaminazemie moderată ori normală.

71) Precizați care din următoarele afirmații privind virusul hepatic C (VHC) sunt adevărate:

- a) este un virus care conține ARN;
- b) structura genomică a VHC este reprezentată prin două regiuni: strictura (5 prim) și nonstructurale (3 prim);
- c) VHC este heterogen, iar secvențializarea regiunii NS 5 a diferențiat 6 genotipuri, cu subtipurile filogenice a,b,c pentru care există 2 clasificări;
- d) se disting 222 serotipuri;
- e) serotipul 1b și 4 răspund foarte bine la tratamentul antiviral.

72) Care din afirmațiile despre variabilitatea genetică a VHC sunt adevărate?

- a) s-au identificat șase genotipuri majore, care au grad de divergență a secvenței nucleotidice mai mare de 30% și a secvenței aminoacizilor de aproximativ 30%;
- b) au fost constatate circa 90 de subtipuri și sunt desemnate cu litere mici din alfabetul latin: 1a, 1b, etc.;
- c) izolatele se prezintă ca subtipuri componente a regiunii nonstructurale;
- d) cvasispeciile reprezintă un grup de variante virale genetice distincte, dar strâns înrudite existente la un pacient infectat;
- e) variabilitatea genomică a VHC nu are importanță în prognosticul hepatitei virale acute cu virusul C.

73) Care din afirmațiile despre serotipurile VHC sunt adevărate?

- a) serotipurile 1a și 1b apar în 60% din infecțiile cu VHC;
- b) serotipul 1b și 4 răspund slab la tratamentul cu IFN;
- c) serotipul 1b (72%) este cel mai frecvent pentru Europa, SUA și Australia;
- d) serotipurile 1a și 3 răspund slab la tratamentul cu IFN;
- e) asocieri de serotipuri se întâlnește în 65% din cazuri.

74) Care din afirmațiile despre epidemiologia hepatitei virale acute C sunt adevărate?

- a) principala cale de transmitere este parenterală (prin injectare de droguri i.v. – 25–70%), manopere medicale etc.;
 - b) calea sexuală joacă un rol secundar în transmiterea VHC (5–10%);
 - c) transmiterea verticală este rară (10%);
 - d) HVC se poate transmite pe cale hidrică și alimentară;
 - e) HVC se transmite pe calea aerului prin aerosoli.
- 75) Care din afirmațiile despre perioada prodromală a HVC acute sunt adevărate?
- a) perioada prodromală durează de la 3-4 până la 10-15 zile și peste;
 - b) debutul este lent cu senzație de disconfort digestiv, astenie, artralgii ;
 - c) Debutul este acut cu febră 39–40°C, cefalee puternică, dureri musculare violente;
 - d) se determină hepatomegalie (mai frecvent) și splenomegalie (mai rar);
 - e) artralgiiile nu sunt caracteristice pentru această perioadă.
- 76) Perioada icterică în HVC acută se caracterizează prin:
- a) prin apariția icterului cu o intensitate variabilă de la subictericitate până la icter franc;
 - b) urina hiper Cromă cu aspect de «bere brună»;
 - c) febra 38°C și peste cu o durată până la 14 zile;
 - d) simptome de intoxicație generală cu o manifestare moderată ca și în HVB acută;
 - e) cu o evoluție ondulatorie cu acutizare multiplă clinică și biochimică.
- 77) Urmatoarele afirmații sunt adevărate pentru tabloul clinic în HVC acută:
- a) perioada de incubație variază de la 7 până la 140 zile și peste;
 - b) HVC acută evoluează în forme ușoare și moderate cele severe se întâlnesc rar iar formele fulminante foarte rar;
 - c) forma acută se întâlnește în 10-20% din cazuri, iar formele asimptomatice până la 80% din cazuri;
 - d) debutul este acut ca și în HVA cu simptome ale sindromului cataral, preponderent;
 - e) formele fulminante se întâlnesc de la 3 până la 25% din cazuri.
- 78) Pentru diagnosticul de laborator al HVC acute vor fi utilizate:
- a) tehnica PCR pentru depistarea ARN-VHC;
 - b) tehnica de imunofluorescență pentru punerea în evidențe antigenelor VHC în mononucleare și hepatocite;

- c) testul ELISA pentru a pune în evidență anti-VHC IgM și anti-VHC IgG și spectrul anti-VHC;
- d) însemnarea materialului care conține VHC pe embrion de găină;
- e) metoda biologică, infectarea intraperitoneală a cobailor.

79) Următoarele afirmații despre diagnosticul serologic în HVC acută sunt adevărate:

- a) pentru necesitatea cunoașterii capacitații imunogene a antigenelor virale este necesară monitorizarea anticorpilor anti-VHC;
- b) anti-VHC față de antigenele NS4 în formele acute se decelează în titre mari;
- c) anti-VHC față de antigenele NS4 în formele acute nu se depistează;
- d) pentru diagnosticul formelor asimptomatice este necesar evidențierea anticorpilor față de antigenele core, nestructurale și de înveliș;
- e) anticorpi față de antigenele core și NS5 apar tardiv.

80) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală acută C sunt adevărate?

- a) perioada de incubație este de 14–140 zile ;
- b) evoluția spre cronicizarea infecției se întâlnește la 20–30% din cazuri;
- c) are o evoluție fulminantă la 0,1% din cazuri;
- d) evoluția spre hepatită cronică se întâlnește la 50-90% din cazuri;
- e) evoluția spre ciroză este rapidă în 5-6 ani.

81) Care din următoarele afirmații despre virusul hepatic E sunt adevărate?

- a) VHE are formă sferică cu anvelopă;
- b) VHE are formă sferică (27–30 nm), simetrie icosaedrică, fără anvelopă;
- c) ARN-ul genomic este înconjurat de o capsidă cu 2 proteine, dintre care una este ARN-polimeraza;
- d) VHE nu este heterogen;
- e) VHE este heterogen, cu 3 grupuri genetice (tulpini).

82) Care din următoarele afirmații referitor la structura și rezistența VHE sunt adevărate?

- a) gene structurale sunt CC13 și CC12;
- b) virusul este stabil la 8°C sau la -70 C;
- c) gena nonstructurală este CC 11 cu Domeniul «Y» și proteaza;
- d) VHE rezistă la 4°C 4 zile;
- e) VHE nu conține gene structurale și nonstructurale.

- 83) Următoarele afirmații despre epidemiologia HVE sunt adevarate?
- a) mecanismul de transmitere fecal-oral (digestiv);
 - b) căile de transmitere sunt: hidrică, alimentară și habituală;
 - c) căile de transmitere parenterală și verticală;
 - d) VHE se elimină din organismul uman cu materiile fecale în ultima săptămână a perioadei de incubație și încă două săptămâni de la debutul maladiei;
 - e) Sursa de infecție sunt animalele domestice: bovinele, porcinele, ovinele, cabalinele;
- 84) Care afirmații sunt corecte referitor la perioada prodromală (preicterică) a HVE:
- a) durata perioadei prodromale este de 1 luna de zile;
 - b) durata perioadei prodromale este de la 1–4 zile până la 9 zile (în medie 3–7 zile);
 - c) debutul este acut ori gradat cu simptome ale sindromului disepptic, astenic și gripal mai rar;
 - d) hepatomegalie de regulă, splenomegalie mai rar, urina de culoare brună și scaun aholic;
 - e) în această perioadă frecvent se întâlnesc simptome ale sindromului artralgie și edem-ascită.
- 85) Care din următoarele afirmații sunt adevărate pentru tabloul clinic în HVE:
- a) perioada de incubație este de la 2 până la 8 săptămâni;
 - b) debutul este gradat ori acut cu greață, vomă, scaun diareic, dureri în rebordul costal drept, cefalee moderată, oboseală, indispoziție, febră mai rar;
 - c) la 1/5 din pacienți simptomele perioadei de incubație sunt absente și maldia debutează cu icter;
 - d) cu instalarea icterului starea generală se ameliorează;
 - e) simptome de intoxicație generală sunt foarte pronunțate cu o durată până la 2 săptămâni.
- 86) Urmatoarele afirmații despre HVE sunt false:
- a) evoluează în forme tipice și atipice;
 - b) formele fulminante nu se întâlnesc;
 - c) prognosticul imediat și îndepărtat este favorabil, nu se cronicizează;
 - d) prognosticul este rezervat evoluează spre cronizare;
 - e) formele fulminante se întâlnesc în 1–3% și sunt frecvente la gravide în se-

- mestru III, determinând avort spontan, naștere prematură sau deces (25%).
- 87) Pentru diagnosticul de laborator în HVE vor fi utilizate următoarele metode:
- a) metoda microscopică (pentru evidențierea VHE în microscopul electronic);
 - b) metoda biologică, inoculare intraperitoneală a materialului examinat la cobai;
 - c) metoda serologică pentru decelarea anti-VHE IgM și IgG;
 - d) metoda molecular-biologică depistare de ARN-VHE prin PCR;
 - e) metoda alergologică.
- 88) Care din următoarele afirmații referitoare la virusul hepatic G sunt adevărate?
- a) VHG este de tip ARN, cu gene codante pentru proteinele structurale și nestructurale;
 - b) VHG este de tip ADN cu 3 antigene specifice;
 - c) structural este apropiat de VHC (25% secvențe omoloage) ;
 - d) au fost identificate 3 tipuri majore de VHG ;
 - e) VHG are genotipuri majore sau regiuni hipervariabile ca VHC.
- 89) Care afirmații despre epidemiologia hepatitei acute virale de tip G sunt adevărate?
- a) sursa de infecție este omul bolnav (forme acute și cronice), purtător;
 - b) VHG se transmite pe calea aerului, hidrică, alimentară;
 - c) VHG se transmite pe cale parenterală, verticală, sexuală;
 - d) VHG la bolnavii cu HVC cronică, se depistează în 20–30% cazuri, cu VHB cronică în 10% cazuri;
 - e) sursa de infecție poate fi nu numai omul dar și păsările sălbatice.
- 90) Pentru tabloul clinic în hepatita acută virală de tip G este caracteristic:
- a) perioada de incubație 14–145 zile;
 - b) perioada de incubație 7–50 zile;
 - c) debutul este ca și în HVC acută gradat cu simptome ale sindromului dispeptic, astenic, artralgie;
 - d) evoluează spre cronicizare ca și HVC acută;
 - e) evoluează spre cronicizare ca și HVB acută.
- 91) Pentru diagnosticul și prognosticul HVG acute vor fi utilizate:
- a) metoda molecular-biologică prin PCR sau RT-PCR;

- b) metoda serologică prin depistarea de anti-VHG IgM și anti-VHG IgG;
- c) metoda serologică prin depistarea de anti-E2-VHG;
- d) prezența de anticorpi E2 VHG după dispariția ARN-VHG în ser, semnifică vindecarea infecției;
- e) metoda rapidă de imunofluorescentă.

92) Interferonii moderni sunt:

- a) din grupul IFN-alfa 2b (intron A, reaferon, realdiron, viferon, laferon);
- b) din grupul IFN-alfa 2a (roferon A);
- c) PEG-Interferon (pegasys, pegintron);
- d) din grupul IFN-alfa 2b wellferon;
- e) din grupul IFN alfa 2a consensus interferon

93) Contraindicații absolute la tratamentul cu copegus sunt:

- a) psihoza prezentă sau în antecedente sau depresia severă;
- b) neutropenie, trombocitopenie, anemie, hemoglobinopatiile;
- c) diabetul zaharat, tulburările autoimune;
- d) insuficiența renală în stadiul final, ciroza decompensată, afecțiunile cardiace severe;
- e) afecțiuni cardiace simptomatice, ciroza compensată.

94) Scopurile și obiectivele tratamentului antiviral în hepatitele cronice virale sunt:

- a) scopuri imediate (oprirea replicării virale, ameliorarea modificărilor necro-inflamatorii hepatice și a fibrozei);
- b) scopuri de lungă durată (încetinirea sau oprirea progresiei maladiei, prevenirea dezvoltării cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular, ameliorarea calității vieții pacientului);
- c) biectivele tratamentului (clinice, biochimice, serologice, virusologice, histologice);
- d) scopuri imediate, dispariția completă a ARN ori ADN viral și a modificărilor neuroinflamatorii;
- e) obiectivele tratamentului clinice și virusologice.

95) Contraindicații absolute de administrare a interferonului sunt:

- a) diabetul zaharat necontrolat;
- b) hepatite cronice nonvirale, ciroza hepatica decompensată;
- c) maladii cronice decompensate (cardiace, renale, psihice);
- d) dereglări autoimune;

e) neutropenie și trombocitopenie.

96) Tipurile de răspuns la tratamentul antiviral sunt:

- a) răspuns complet ;
- b) răspuns parțial ;
- c) lipsa de răspuns ;
- d) răspuns susținut în timpul tratamentului;
- e) răspuns susținut în primele 3 luni după stoparea tratamentului.

97) Manifestările extrahepatice în hepatita cu virusul hepatic B sunt:

- a) afectarea stomacului, prostatei, ovarelor;
- b) manifestări cutanate (acnee, urticarii, striuri pigmentare, hiperemia fieții);
- c) afectarea glandelor exocrine (pancreasului, salivare);
- d) vasculite generalizate periarterita nodoasă, artralгии persistente sau chiar artrite, mialгии;
- e) afectarea sistemului nervos central și periferic.

98) Manifestările extrahepatice în hepatita cu virusul C sunt:

- a) renale (glomerulonefrită, nefropatii tubulointerstițiale);
- b) hematologice (crioglobulinemie mixtă, anemie aplastică, limfoame non-hodgkiniene, trombocitopenie idiopatică);
- c) oculare și salivare (sialodenoită, uveită, ulcer cornean Mooren);
- d) pneumonie virală interstițială;
- e) meningoencefalita.

99) Care afirmații despre hepatita virală A la gravide sunt adevărate?

- a) o particularitate a perioadei preicterice mai ales în trimestrul I este că mai frecvent se întâlnește așa simptom ca pruritul;
- b) în ultimele luni de sarcină formele clinice severe și colestatice se întâlnesc mai frecvent;
- c) nașterea la așa gravide are o evoluție anormală;
- d) nașterea la așa gravide are o evoluție benignă;
- e) virusul A se transmite pe cale verticală și are o acțiune nefastă asupra fătului.

100) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală B la gravide sunt adevărate?

- a) riscul de infectare cu VHB a produsului concepțional variază de la 5–10–15% în ultimul trimestru de sarcină;
- b) transmiterea materno-fetală este de peste 50%;

- c) infectivitatea gravidei purtătoare de AgHBs este maximă pentru făt (90%) dacă gravida este purtătoare și de AgHB_e;
- d) gravidele fac mai frecvent formele colestatice;
- e) VHB nu favorizează avortul spontan și prematuritatea.

Răspunsuri la teste

1	A	26	C	51	A,c,d	76	A,b,d
2	C	27	D	52	A,b,c	77	A,b,c
3	E	28	A	53	A,b,c	78	A,b,c
4	D	29	B	54	A,c	79	A,c,d
5	B	30	A	55	A,b,d	80	A,c,d
6	A	31	D	56	A,c,d	81	B,c,e
7	E	32	B	57	A,b,c	82	A,c,d
8	C	33	E	58	A,b,c	83	A,b,d
9	A	34	C	59	B,d,e	84	B,c,d
10	B	35	B	60	A,b,d	85	A,b,c
11	C	36	A	61	A,b,c	86	B,d
12	C	37	E	62	B,c,d	87	A,c,d
13	B	38	E	63	A,b,c	88	A,c,d
14	A	39	C	64	A,b,c	89	A,c,d
15	B	40	A	65	A,b,d	90	A,c,d
16	B	41	A,c,e	66	A,b,c	91	A,c,d
17	D	42	B,c,d	67	A,b,c	92	A,b,c
18	E	43	A,b,d	68	A,b,c	93	A,b,d
19	A	44	A,c,d	69	A,b,c	94	A,b,c
20	B	45	A,b,c	70	A,b,c	95	B,c,e
21	C	46	A,b,d	71	A,b,c	96	A,b,c
22	B	47	A,b,c	72	A,b,d	97	B,c,d
23	D	48	A,b,c	73	A,b,c	98	A,b,c
24	B	49	A,b,d	74	A,b,c	99	A,b,d
25	A	50	A,b,c	75	A,b,d	100	A,c,d

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Afdahl NH. *Goals and Challenges in the Treatment of Hepatitis B*. Clinical Care Options 2005.
2. Andreanit O., Chazonilleres O., Calmys Y., et al. *Hépatite virale B: dangers et precautions d'emploi de la lamivudine*. Gastroenterologie clinique et biologique. 2002, vol.26, N1, p. 51–56.
3. C. Andriuță, M. Magdei, A. Andriuță. Boli infecțioase și parazitare (viziunea populară), Chișinău, 2000, p. 244–247.
4. Andriuță C, Pântea V, Botezatu Iulita, Mihnevici Elena. Cercetări în hepatitele virale timp de un semicentener la catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală. Actualități în patologia infecțioasă și parazitară: a 6-a conf. a infecționiștilor din Republica Moldova, Chișinău, 5–6 oct. 2006 p. 36–43.
5. Constantin Babiuc, Vlada-Tatiana Dumbravă Medicina internă, vol. II, 2007, p. 269–412.
6. L.Buligescu. *Tratat de hepatogastroenterologie*, București, 1999, p. 218–319.
7. Em.Ceaușu, F.A.Căruntu. Infecția cu virusurile hepatice B și C. Boli infecțioase-Orizont 2004-Actualități, Certitudini, Contraverse. Spitalul clinic de Boli infecțioase și Tropicale „dr.V.Babeș”, București, Institutul de Boli Infecțioase „prof.Dr.Matei Balș, București.
8. Tudorel Ciurea, Oliviu Pascu, Carol Stanciu. Gastroenterologie și hepatologie, Actualități 2003, p. 843–850.
9. Dr. Mircea Chiotan. Boli infecțioase. București, 2002, p. 298–334.
10. L.Gherasim. Medicina internă Boli digestive hepatice și pancreatice, Editura medicală, 2000, p. 639–1012.
11. Lilia Cojuhari. Particularitățile clinice, imunologice și optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C la persoanele de vârstă tânără și medie. Autoreferat al tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2007, p. 23.
12. Cojuhari Lilia, Pântea V, Spânu C, și alt. Eficacitatea pacovirinei în tratamentul hepatitei acute virale. *Analele Științifice. Zilele universității consacrate celor 5 ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova*. Vol.3: Probleme actuale în medicina internă, Chișinău, 2006, p. 406–410.

13. Dumitru Cârstina, Ionel Ciutică. Infecția cu virusuri hepatice, Cluj-Napoca, 2002 p. 191.
14. A.Cupșa. Boli infecțioase transmisibile, 2007, p. 1066–1094.
15. Craxi A., Antonucci G., Camma C., *Treatment Options in HBV. J Hepatol* 2006; 44(suppl 1): S77-S83.
16. Vlada-Tatiana Dumbravă Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. 2005, p. 303.
17. Vlada-Tatiana Dumbravă Bolile ficatului, 2003 p. 330.
18. Genesca S. Sardi R, Buti M et al Hepatitis B virus replication in acute hepatitis B, acute hepatitis B virus-hepatitis delta virus coinfection and acute delta superinfection *hepatology*, 1987. v.7. N-3., p. 569–572.
19. M.Grigorescu, C. Stanciu. Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale, 2007, 208.
20. M.Grigorescu, O. Pascu, C.Stanciu Gastroenterologie și hepatologie. Actualități 2003, p. 825–850.
21. M.Grigorescu *Tratat de hepatologie*. 2004, p. 1258.
22. *Journal of hepatology*. Abstracts of 42 and Annual meeting of the European Association for the study of the Liver April 11-15, 2007 Barcelona, Spain. S 325.
23. Lok ASF, Mc Mahon BS. Practic Guidelines Comittee American Association for study of Liver Diseases. Chronic hepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 1225–1241.
24. Lok ASF, Mc Mahon BS. AASLD guideline: chronic hepatitis B: part 1. UpTo Date Online 11.2, 2003.
25. Lok ASF, Conjecvaram HS. Hepatitis B. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddery WC. *Diseases of the liver*.
26. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Engl. S. Med.* 1997; 337 1733–1745.
27. Monjardino S.; Replication of hepatitis delta virus. *Journal Hepatology*, 1996 3: 163–166.
28. Maestrup T., Hansson B G., Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Brit. Med. S.* 1983. v. 286, p. 87.90.
29. Mandell, Douglas, and Bennet' *Principles and practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition 2000. chapter 135. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus 1652–1691.

30. National Guideline Clearinghouse. Adult preventive health care: immunizations. University of Michigan Health System-Academic Institution. 2004 May (revised 2007 Mar). 9 pages. [NGC Update Pending] NGC:005676².
31. National Guideline Clearinghouse. Viral hepatitis. Finnish Medical Society Duodecim-Professional Association. 2004 Dec 7 (revised 2005 Oct 7). Various pagings [NGC Update Pending] NGC:004595⁶.
32. Palmer M., Guide to hepatitis and Liver disease, 2004, p. 470.
33. V.Pântea. Ghid practic al medicului de familie. Hepatita acută virală, Chișinău 2003 p. 246–256.
34. V.Pântea, „Hepatita acută virală C eficacitatea tratamentului cu Pegasys și Copegus”. Romanian Journal of hepatology programme and abstracts of the XVI-th National Congress of Hepatology 22-23 september 2006 Bucharest, Romania, Suppliment nr.1. vol.2, 2006.
35. Pântea V, Spânu C, Cușnir Gh, Cojuhari Lilia et al. Particularitățile clinice, imunologice și optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C, recomandare metodică Chișinău, 2006.
36. Pântea V, Cojuhari Lilia. Tratamentul cu Pegasys și Copegus tratament de referință în hepatita acută virală C. Clujul Medical vol LXXXI Suppliment 2008 p. 89–90.
37. Pântea V, Cojuhari Lilia, Semeniuc Stela, Iarovoi I, Spânu C, Spânu I. Evaluarea pacienților cu HVC acută tratați cu pacovirină. Arta Medica, nr 3, 2008 Ediție specială, Chișinău, p. 155–157.
38. Proiectul USAID Prevenirea HIV/SIDA și hepatitelor B și C (PHH) Cunoștințe, atitudini, practici ale populației din Republica Moldova despre hepatitele virale B și C și consilierea și testarea voluntară la HIV și hepatitele virale. Raport efectuat în baza cercetărilor sociologice, Chișinău, 2007.
39. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007–2011. HOTARIRE Nr. 1143 din 19.10.2007 Publicat : 09.11.2007 în Monitorul Oficial Nr. 175–177.
40. Programul Național de Imunizări pentru anii 2006–2010 Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 523 din 16 mai 2006 (Monitorul Oficial, 9 iunie 2006, nr.87-90, p. II, art. 644).
41. Protocol clinic național Hepatita cronică virală C la adult, 2008, p. 38.
42. Protocol clinic național Hepatita cronică virală B la adult, 2008, p. 44.

43. Protocol clinic național Hepatita C virală la adult, 2008.
44. Protocol clinic național Hepatita virală A la copii, 2008, p. 65.
45. Protocol clinic național Hepatita virală B acută la adult, 2008, p. 60.
46. I. Rebedea Boli infecțioase, 2000, p. 268–294.
47. Rusu G, Galețchi A, Popovici P., et al. Boli infecțioase. 2004, p. 399.
48. Rizzetto M., Hadziyannis S., Hansson B.G. et al. Hepatitis D virus infection in the world, epidemiological patterns and clinical expression. *Gastroenterology Int* 1992; 5: 18–32.
49. Rizzetto M., Ponzetto A., Bonino F. et al. Hepatitis Delta virus infection clinical and epidemiological aspects In: Zuckerman AJ (ed). *Viral hepatitis and liver disease* Allan R. Liss, 1988: 389–394.
50. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I. Epidemiology of hepatitis Delta virus: Overview. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1991; 364:1.
51. Spînu C., Iarovoi P., Holban T.; Cojuhari L., *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, p.200.
52. Spînu C., Rîmiș C., Prisăcari V., Iarovoi P., Isac M., et al. *Etiologia, epidemiologia, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul și profilaxia hepatitei virale B, C și D*. Indicații metodice, Chișinău, 1998, p. 42.
53. Streinu–Cercel A., Popescu G. A., *Recomandări pentru diagnosticul și terapia infecțiilor cu virusuri hepatice B, C și D*. Revista română de boli infecțioase. 2001, vol. 4, N. 1, p. 21–38.
54. C. Stanciu Boli cronice hepatice. Ghiduri și protocoale de practică medicală 2008, p. 308.
55. Teresa Santantonio. Acute hepatitis C *Advances in hepatitis*, 2003 Volume 3, Issue 2 p. 6–9.
56. Jean –Francois Quaranta, Brigitte Reboullet, Jill-Patrice Cassuto. *Hepatitele*, Corint, București, 2003, p. 133.
57. M.Voiculescu. Actualități în hepatologie, București 1996, p–59–85.
58. K.A. Андриуца. Изоферменты у больных вирусными гепатитами. Кишинев, Штиинца, 1987, с.194.
59. K.A. Андриуца, С.О. Вязов, Н.П. Блохина. Вирусный гепатит дельта, 1993. с. 137.
60. Н.П. Блохина с соавт. Лечение острого гепатита С препаратами интерферонового ряда. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень, N 2, 2002, с.12–15.

61. Гепатит С (диагностика, эпидемиология, лечение, профилактика (Российский консенсус) Москва 26–27 сентября 2002 г., Вирусные гепатиты, информационный бюллетень N 3, 2000, с. 3–9.
62. Гепатит С. Консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США) 10–12 июня 2002 г, Вирусные гепатиты, информационный бюллетень N 2, 2002, с. 3–11.
63. В.Т.Ивашкин. Болезни печени и желчевыводящих путей. Москва, 2002, с. 29–122.
64. О.В. Калинина, С.Л.Цукамолов. Молекулярная эпидемиология гепатита С. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень N 3, 2000, с. 9–15.
65. Е.А. Михайлова. Гепатит С, сравнительная характеристика факторов, определяющих исходы острой и течение хронической фазы болезни. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Казань, 2004, с. 33.
66. М.И.Михайлов. Лабораторная диагностика гепатита С. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень, N 2, 2001, с. 8–16.
67. К.-П. Майер. Гепатит и его последствия, Москва, 1999, с. 423.
68. В.В.Серов, и.З. Г. Апросина. Хронический вирусный гепатит, 2004, с. 383.
69. В.Г.Радченко, А.В.Шабров, Е.Н.Зиновьева. Основы клинической гепатологии, Санкт-Петербург, 2005, с. 168–340.
70. С.Д.Подымова. Болезни печени, Руководство для врачей, Москва, 2005, с. 208–406.
71. С.Н.Соринсон Вирусные гепатиты в клинической практике, Санкт-Петербург, 1998, с.204–234.
72. Ш.Шерлок, Д.Дули. Заболевания печени и желчных путей. Москва, 1999, с. 330–336.
73. Е.П.Шувалова. Инфекционные болезни, Москва, 2005, с. 159–197.
74. Т.Я.Чернобровкина. Оценка эффективности терапии больных гепатитом С фосфогливом с учетом показателей специфического гуморального иммунитета. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004, с. 29.
75. В.Ф.Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В.Чередниченко. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей, Москва, 2003, с. 431.