

816.36
P25

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
NICOLAE TESTEMIȚANU
Facultatea de Perfecționare a Medicilor

VICTOR PÂNTEA

HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CRONICE

ACTUALITĂȚI



We Innovate Healthcare

Chișinău' 2009

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Facultatea de Perfecționare a Medicilor

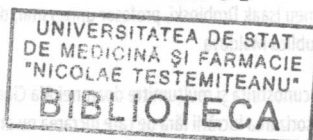
Victor Pâtea

Hepatitele virale acute și cronice

Curs postuniversitar

Prelegeri. Prelegeri. Prelegeri

683169



sl

Tipografia Sirius
Chișinău - 2009

616.36-002(075)

P 25

Lucrarea a fost aprobată la ședința Consiliului Metodic Universitar din 19 februarie 2009 proces verbal N 2

Autor: Victor Pânteș, șeful catedrei Boli infecțioase FPM, USMF „Nicolae Testemițanu”, doctor în medicină, conferențiar universitar

Recenzenți:

Constantin Andriuță, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, Catedra Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Om emerit al RM

Constantin Spânu, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, vicedirector CNȘPMP, Om emerit al RM

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Pânteș, Victor

Hepatitele virale acute și cronice : Curs postuniversitar. Prelegeri /

Victor Pânteș. — Ch. : S. n., 2009 ("Tipogr.-Sirius" SRL). — 224 p.

300 ex.

ISBN 978-9975-9976-4-5

616.36-002(075)

P 25

Lucrarea este dedicată dascălului meu Isaak Drobinski, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, fondatorul școlii de hepatologi-infecționiști din Republica Moldova

Îi aducem sincere sentimente de recunoștință și mulțumire doamnei Ala Ciobanu, director al Firmei Hoffmann la Roche în RM pentru generozitate în sponsorizarea lucrării fără de care lucrarea nu ar fi văzut lumina tiparului

ISBN 978-9975-9976-4-5

Dragă cititorule, am conceput acest curs și din scopul suprem pe care îl are fiecare din noi - Sănătatea poporului care locuiește pe pământul moldav. Este clar că fără o informație detaliată de ultimă oră în domeniul hepatologiei infecțioase tactica de diagnostic precoce și de tratament adecvat riscă să rămână depășită, iar în cel mai rău caz - chiar periculoasă pentru pacient. A fost important ca să aduc la cunoștința Domniilor Voastre cele mai noi informații în domeniul hepatologiei infecțioase ca apoi tot Dumneavoastră să le utilizați în practica medicală.

PREFAȚĂ

Hepatitele virale rămân a fi o problemă de sănătate publică globală. După incidența ele urmează după infecțiile respiratorii virale acute și infecțiile intestinale acute. Dar importanța abordării acestei probleme se impune nu doar prin morbiditatea înaltă, ci și prin severitatea și consecințele lor, îndeosebi a hepatitelor virale parenterale. De exemplu, infecția cu virusul hepatic B, care are încă un impact biologic și social ridicat, deși în anul 1991 s-a introdus un vaccin eficient. Astfel, infecția VHB este responsabilă de un milion de decese pe an în lumea întreagă și de 5–10% din totalul transplantelor de ficat. Riscul cirozei hepatice (CH) și a cancerului hepatic (CCH) rămâne ridicat, incidența cumulativă la 5 ani a CH este de 8–20%, iar incidența anuală a CCH produs de VHB este de 2,5%. Impactul biologic și social al hepatitei determinate de virusul hepatic D (VHD) nu este mai puțin important. De menționat că cronicizarea după suprainfecție este extrem de înaltă 70–98%. La moment nu este elaborat un vaccin eficient contra hepatitei virale C (HVC) și aici procentul de cronicizare este mare (50–90%). Succesele în elaborarea și utilizarea noilor metode de diagnostic în hepatitele virale atât enterale, cât și parenterale sunt remarcabile.

Au apărut noi concepții de tratament cu abordare în practica medicală și în primul rând tratamentul antiviral.

Sperăm că problemele abordate în acest curs postuniversitar vor servi drept călăuză pentru medici infecționiști, hepatologi, gastroenterologi, precum și rezidenților și studenților.

CUPRINS

Hepatita virală A	11
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, dispensarizare, tratament</i>	
Hepatita virală B acută	29
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, dispensarizarea, profilaxia</i>	
Hepatita virală C acută	63
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, dispensarizarea, tratamentul, profilaxia</i>	
Hepatita virală D acută	83
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, dispensarizarea, tratamentul, profilaxia</i>	
Hepatita virală G acută	91
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, profilaxia</i>	
Hepatita virală E	95
<i>Etiologie, epidemiologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, profilaxia</i>	
Hepatita virală F acută	99
Hepatita virală TTV acută	100
Hepatita virală SENV acută	102
Insuficiența acută hepatică	103
<i>(forma fulminantă, necroza acută hepatică, encefalopatia hepatică).</i>	
<i>Etiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul</i>	
Hepatitele cronice virale	111
<i>Tabloul clinic, diagnosticul biochimic, morfologic, diagnosticul noninvaziv al fibrozei. Principii de tratament</i>	

Hepatita virală cronică B	128
<i>Fazele de evoluție, patogenie, modificările morfologic, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul. Hepatita virală B oculta</i>	
Hepatita virală C cronică	148
<i>Patogenie, modificările morfologice, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul. Hepatita virală C oculta</i>	
Hepatita virală D cronică.....	180
<i>Patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul</i>	
Tratamentul patogenic al hepatitelor cronice	185
<i>Morbiditatea prin hepatitele cronice</i>	
Teste de verificare.....	195
Bibliografie selectivă.....	217

LISTA ABREVIERILOR

VHA	Virusul hepatic A
HVA	Hepatita virală A
ELISA	Metoda imunoenzimatică (enzyme linked immunosorbent assay)
Anti-HVA IgM	Anticorpi către virusul hepatic A, clasa imunoglobulinei M
Anti-HVA IgG	Anticorpi către virusul hepatic A, clasa imunoglobulinei G
ALAT	Alaninaminotransferaza
ASAT	Aspartataminotransferaza
F-1-F-A	Monofosfatfructozaldolaza
F-1,-6-FA	Difosfatfructozaldolaza
SDH	Sorbitdehidrogenaza
OCT	Ornitincarbamoiltransferaza
LDH ₅	Lactodehidrogenaza, fracția 5
MDH ₃	Malatdehidrogenaza, fracția 3
MDH ₄	Malatdehidrogenaza, fracția 4
A ₃	Aldolaza, fracția 3
HVBA	Hepatita virală B acută
VHB	Virusul hepatic B
AgHBe	Antigenul e al VHB
AgHBs	Antigenul superficial al VHB
AgVHA	Antigenul virusului hepatic A
ADN-P	Acid dezoxinucleotidic-polimeraza
AgHBc	Antigenul core al virusului hepatic B
RT	Reverstrascriptaza
AgHBx	Antigenul x al virusului hepatic B
Anti-HBx	Anticorpi către antigenul x al virusului hepatic B
ARN	Acidul ribonucleic
ADN	Acidul dezoxiribonucleic
LT	Limfocitele T
AgHBc	Antigenul core a virusului hepatic B
Th	Limfocite T helper
NK	Natural killer

γ -IFN	Gama interferon
Ts	Limfocite T supresoare
CIC	Complexe imune circulante
IgM	Imunoglobulinele clasei M
IgG	Imunoglobulinele clasei G
IgA	Imunoglobulinele clasei A
anti-HBc IgM	Anticorpi ai clasei IgM către antigenul core al virusului hepatic B
Anti-HBs	Anticorpi către antigenul de suprafață al virusului hepatic B
VHC	Virusul hepatic C
HVCA	Hepatita virală C acută
T1/2	Timpul de înjumătățire
HIV	Virusul imunodeficienței umane
ANA	Anticorpi antinucleari (antinuclear antibodies)
AMA	Anticorpi antimitocondriali (antimitochondrial antibodies)
LKM	Anticorpi antimicrosomali (antibodies to liver /kidney microsome)
SMA	Anticorpi antifibră musculară netedă (smooth muscle antibodies)
SLA	Anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (soluble liver antigen)
HLA (CHM)	Complexul de histocompatibilitate majoră (Human Leucocyte Antigene)
LTC	Celule T citotoxice
PCR	Reacția de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction)
b-ADN	Tehnica de amplificare (branched-chain)
RT	Revers transcriptaza
HVDA	Hepatita virală D acută
VHD	Virusul hepatic D
AgVHD	Antigenul virusului hepatic D
Anti-HVD IgM	Anticorpi IgM către virusul hepatic D
Anti-HVD IgG	Anticorpi IgG către virusul hepatic D
Anti-HVD sum	Testul pentru diagnosticul hepatitei virale D acute care include 30%-IgM și 70% IgG
HVE	Hepatita virală E acută
VHE	Virusul hepatic E
HVGA	Hepatita virală G acută
VHG	Virusul hepatic G
CHO	Celule orfane umane

VHE	Virusul hepatic E
TTV	Virus transmis prin transfuzie de sânge
IHA	Insuficiență acută hepatică
LCR	Lichidul cefalorahidian
B-LP	Betalipoproteidele
PDF	Producție de degenerație a fibrinogenului
AF	Activitatea fibrinolitica a plasmei
PBH	Puncție biopsie hepatică
NP	Necroză periportală
NL	Necroză lobulară
INT	Interferoni
TNF	Tumor necrosis factor
RA	Reacții adverse
BCP	Mutațiile promotorului core (basic core promotor)
RVS	Răspuns virusologic susținut
MCSP	Monocite circulante din sângele periferic
RT-PCR	Reverstrascriptaza - reacția de polimerizare în lanț
ANI	Activitatea Necroinflamatoare

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI CLINICĂ A HEPATITELOR VIRALE

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

După formă

I. Tipică

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

II. Atipică

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

După gravitate

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

După evoluție

1. Acută (până la 3 luni)
2. Trenantă (4-6 luni)
3. Cronică (cu grad de activitate)
 - A. Activitate absentă
 - B. Activitate minimă
 - C. Activitate moderată
 - D. Activitate severă
4. Ciroză hepatică de etiologie virală
 - A. Micronodulară
 - B. Macronodulară
 - C. Mixtă
5. Carcinom hepatic

HEPATITA VIRALĂ A

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

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

VHA a fost descris morfologic în 1973 (Feinstone S.), drept un virus ARN fără anvelopă de talie mică (diametru de 27– 32 nm), sferic cu simetrie icosaedrică. Capsida are 60 centromere, fiecare fiind formată din 4 proteine imunogenetice de tip (VP1– VP4). Virionul este format dintr-un genom ARN monocatenar liniar cu 7478 nucleotide, 7,5 Kb lungime și cu sens pozitiv. ADN-ul complementar ARN-VHA a putut fi clonat în *Echerichia coli*. Există un singur serotip viral și un determinant antigenic (AgVHA) unic, fără diferențe între tulini, provenind din diferite zone geografice. Se cunosc 7 genotipuri virale (1992) cu 10– 25% deosebiri între ele, cu importanță pentru prepararea vaccinurilor specifice. Genotipul I conține majoritatea tulpinilor umane.

Genotipurile I, II, III și IV determină HVA la om, iar genotipul IV, V, și VI la maimuțe.

Viabilitatea. VHA este relativ rezistent la căldură, dar inactivat rapid la 100°C timp de 5 minute și parțial la 80°C la autoclavare 120°C, 20 minute la pupinel 180°C, 1 oră. Este sensibil la ultraviolete, clorinare și insensibil

Ag HA



ARN

Figura 1.

Structura virusului hepatic A

la solvenții organici și acizi. Infectivitatea VHA se menține după păstrarea 30 zile în condiții de uscăciune sau ani de zile la -20°C . Rezistența VHA din fecale este mai mare decât a celui din culturi și poate rezista în ape sau soluri contaminate.

Epidemiologie. HVA este cea mai răspândită formă a hepatitelor virale acute, putând fi evaluată la 60 - 70% din totalul morbidității prin hepatita virală. Prevalența bolii este foarte strâns dependentă de nivelul socio - economic. HVA se înregistrează mai frecvent la copii, adolescenți și tineri până la 30 ani, până la 80- 90%, preponderent la copiii de la 3 până la 15 ani. Anticorpi protectivi contra VHA au fost depistați în Țările în curs de dezvoltare în 80- 100% din cei investigați: Moscova - 71%, SUA - 35%, în Finlanda - numai 0,3%. Maladia poate avea un caracter endemic și/sau epidemic cu **sezonalitate de toamnă-iarnă** și **periodicitate** la 5- 10- 15 ani.

Sursa de infecție este omul bolnav cu diverse forme clinice, îndeosebi cu cele atipice (anicterice, fruste, subclinice, inaparente).

Virusul este eliminat din organismul omului bolnav preponderent cu materiile fecale, începând din ultima săptămână a perioadei de incubație și încă 12 zile ale perioadei de stare (icterică). Durata perioadei de contagiune (infectivitate) începe în ultima săptămână a perioadei de incubație și cuprinde perioada preicterică și circa 12 zile ale perioadei icterice.

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

Căile de transmitere: habituală, alimentară și hidrică. Cea mai frecventă cale de transmitere este considerată calea habituală ce poate fi realizată prin:

- contact direct, persoana infectată-persoana receptivă, la îngrijirea bolnavului, prin mâinile murdare la strânsul ei, prin contact intim;
- contact indirect prin folosirea obiectelor comune (veselă, pahare, jucării).

Calea alimentară prin alimentele infectate, care pot fi contaminate cu VHA prin intermediul mâinilor murdare și al muștelor. Legumele, fructele, zarzavaturile vor fi contaminate cu VHA, care provin din soluri tratate cu îngrășămintă „naturală”, în timpul udatului, dacă apa este infectată cu VHA. Laptele și produsele lactate vor fi contaminate prin mâinile murdare.

Calea hidrică. Apa potabilă poate fi contaminată în cazurile când apele reziduale se scurg în ea. Apele din iazuri, lacuri mici și râuri sunt infectate mai frecvent în timpul ploilor torențiale, care spală solul și closetele, apa murdară ajungând în acestea. În Țările dezvoltate a fost raportată și calea sexuală (oral-anală) la homosexuali. Transmiterea pe **calea aerului** și prin **vectori** nu a fost confirmată.

Transmiterea **prin sânge** este practic extrem de rară (numai prin infectarea cu sânge în perioada de viremie care este de scurtă durată (1– 2 săptămâni până la debut și 10– 12 după debut). În cadrul hepatitelor posttransfuzionale HAV nu deține încă un rol întrucât nu se cunosc purtătorii cronici de VHA.

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

Imunitatea postinfecțioasă este durabilă, toată viața. Imunitatea postvaccinală durează până la 10 ani și peste.

HVA este frecvent întâlnită în RM, se caracterizează prin sezonabilitate (august-decembrie), cu periodicitatea de 5– 10 ani. Astfel, în anul 2007 au fost înregistrate 198 de cazuri, din care 149 la copii, constituind cea mai mică morbiditate în ultimii 40 ani. Prima lucrare științifică despre HVA în Republica Moldova a fost publicată de profesorul I.Drobinski, în anul 1957, apoi continuată prin discipolul său, profesorul universitar C.Andriuță, studiile în această problemă fiind reflectate în teza de doctor în medicină susținută în anul 1967.

Patogenie. Virusul A pătrunde în organism pe cale digestivă. După ingestie, particulele virale sunt absorbite de mucoasa gastrointestinală și ajung în circulația generală. Numai în ficat virusul este recunoscut de către receptorul situat pe membrana hepatocitului și pătrunde în celulă. În interiorul celulei virusul pierde capsida, eliberează ARN viral și începe transcripția. Proteinele virale sunt sintetizate și asamblate în noi capside, fiecare conținând noi lanțuri de ARN replicate. La 7 zile după infectare, AgVHA apare în cantitate mare în citoplasma hepatocitului. Noile virusuri sunt împachetate în vezicule și eliberate din celulă la nivelul canaliculilor biliari. Membrana veziculilor se dizolvă în bilă, eliberând particule de VHA, care, fie infectează noi hepatocite, fie, pe cale biliară, ajungând în tubul digestiv și de aici în fecale, trecând de asemenea în sânge (viremie). Multiplicarea intracelulară a VHA se marchează cu leziuni ale hepatocitelor (degenerescență, necroză), printr-un efect citopatic direct și infiltrație inflamatorie a stromei hepatice. Mecanismul lezional decurge în 2 faze, și anume:

- prima fază, non-citopatică, cu mare replicare virală și eliminarea unor mari cantități de VHA;

- a doua fază, citopatică, marcată prin scăderea producției de VHA, apariția de infiltrate celulare inflamatorii și dezvoltarea imunității prin apariția unui proces imunopatologic.

În cursul HVA, apar o serie de tulburări metabolice care sunt exprimate prin sindromul de citoliză. Creșterea unor enzime în sânge (ALAT, ASAT, aldolaza,

LDH, MDH etc.), scăderea în sânge a unor substanțe sintetizate în ficat (albumina, protrombina, proaccelerina, proconvertina etc.), tulburări ale metabolismului bilirubinei, care se manifestă prin bilirubinemie preponderent a bilirubinei conjugate (directe); metabolismului lipidelor – prin scăderea colesterolului total și mai ales a fracțiunii esterificate a acestuia, trigliceridele cresc semnificativ la începutul maladiei revenind la normal la a 4-a săptămână de boală. În cursul HVA crește fierul seric și cupremia.

În hepatita virală de tip A, aspectele fiziopatologice descrise apar, în intensitate variată, de la cele mai ușoare până la cele mai accentuate, dar fără a ajunge să realizeze (decât cu totul excepțional) marea dramă a insuficienței hepatice acute din hepatita fulminantă mai frecvent întâlnită în hepatitele acute parenterale.

Hepatita virală A se caracterizează prin tendința de vindecare rapidă și completă la câteva săptămâni. Acest fapt se datorează procesului imunitar intens în HVA cu seroconversie rapidă chiar în debutul maladiei care stopează procesele de citoliză și necrobioză hepatică.

Modificările morfopatologice constau în inflamații și necroze focale ale hepatocitelor, cu reacție leucocitară și histiocitară (degenerescența balonizantă, hializare, prezența de eozinofile și celule multinucleare) mai intense la periferia acinilor și adiacent venelor hepatice terminale. Lobul hepatic este dezorganizat, în sinusoidă, sunt infiltrate cu mononucleare, neutrofile și eozinofile – corpi acidofili.

Inflamația afectează și spațiile porte (proliferarea celulelor Kupffer). Colestaza este moderată, iar în canaliculele biliare apar procese proliferative.

În HVA, capacitatea de regenerare este completă, în special centrolobular, regenerarea ce se constată de la începutul bolii, devenind evidentă în stadiul de vindecare și constitui un fenomen benefic. Regenerarea are loc fără sechele în 8 - 12 săptămâni.

Clasificarea clinică

După formă

I. Tipică

1. Icterică

a. cu sindromul de colestază

b. colestatică

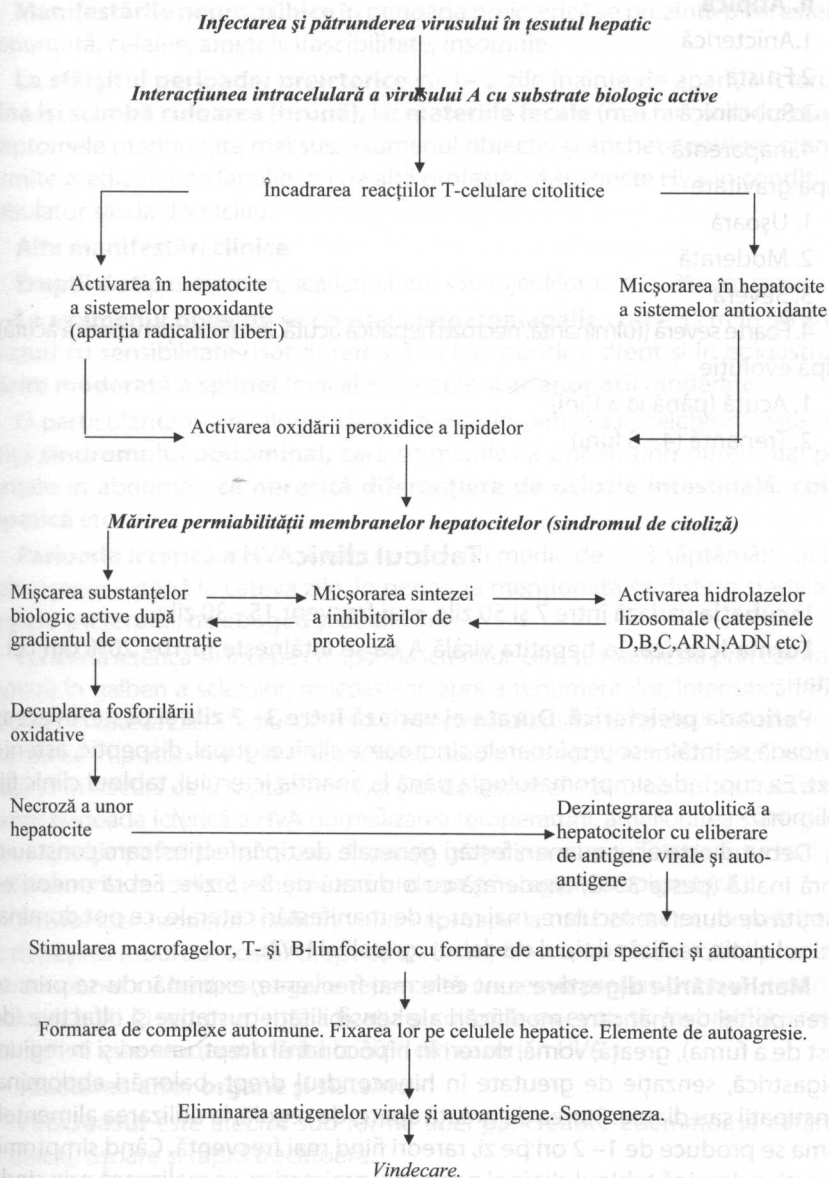


Figura 2. Patogenia hepatitei virale A

II. Atipică

1. Anicterică

2. Frustă

3. Subclinică

4. Inaparentă

După gravitate

1. Ușoară

2. Moderată

3. Severă

4. Foarte severă (fulminantă, necroza hepatică acută, insuficiență hepatică acută)

După evoluție

1. Acută (până la 3 luni)

2. Trenantă (4 - 6 luni)

Tabloul clinic

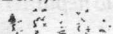
Incubația variază între 7 și 50 zile, mai frecvent 15– 30 zile.

Forma icterică. În hepatita virală A ea se întâlnește în 10– 20% din cei infectați.

Perioada preicterică. Durata ei variază între 3– 7 zile și peste. În această perioadă se întâlnesc următoarele sindroame clinice: gripal, dispeptic, astenic și mixt. Ea cuprinde simptomatologia până la apariția icterului, tabloul clinic fiind polimorf.

Debutul este acut cu manifestări generale de tip infecțios, care constau din febră înaltă (peste 39°C) moderată cu o durată de 3– 5 zile. Febra uneori este însoțită de dureri musculare, mai rar și de manifestări catarale, ce pot domina în tabloul clinic, realizând tipul de debut „gripal” al HVA.

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



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

La sfârșitul perioadei preicterice cu 1– 2 zile înainte de apariția icterului **urina își schimbă culoarea (brună)**, iar **materiile fecale** (mai rar– surii (**cenușii**)). Simptomele menționate mai sus, examenul obiectiv și ancheta epidemiologică permite medicului de familie, ori de altă profesie, să suspecte HVA în condiții de ambulator sau la domiciliu.

Alte manifestări clinice

Erupții de tip urticarian, scarlatiniform sau rujeoliform în 2– 3% din cazuri.

La examenul obiectiv se constată **hepatomegalie** cu 1– 3 cm în 98% din – cazuri cu sensibilitate ușor dureroasă în hipocondrul drept și în epigastru, **o mărire moderată a splinei** (mai ales la copii) și **adenopatii** moderate.

O particularitate a evoluției clinice a HVA în perioada preicterică este prezența **sindromului abdominal**, care se manifestă uneori prin dureri mai pronunțate în abdomen **ce necesită diferențiere de ocluzie intestinală, colică hepatică** etc.

Perioada icterică a HVA. Durata ei este în medie de 2– 3 săptămâni, în formele ușoare – până la câteva zile. În perioada menționată se disting stadiile de creștere a icterului, de apogeu și de declin.

Perioada icterică se începe cu apariția icterului, care se manifestă prin colorarea treptată în galben a sclerelor, mucoaselor, apoi a tegumentelor, intensificându-se moderat în câteva zile. Stadiul de creștere a icterului are loc timp de 7– 10 zile, menținându-se în platou până la o săptămână (stadiul de apogeu al icterului), ulterior scăzând în decurs de o săptămână (stadiul de declin al icterului). Este caracteristic pentru perioada icterică a HVA normalizarea temperaturii, ameliorarea stării generale – apariția poftei de mâncare, dispariția greței și a vomei. Totodată, se mai pot păstra durerile moderate în hipocondrul drept și în regiunea epigastrică.

Ficatul este moderat mărit în volum aproape la toți bolnavii cu forme icterice, depășind rebordul costal drept cu 2– 3 cm, fiind uneori sensibil la presiune. De menționat că hepatomegalia reprezintă un semn prețios pentru urmărirea evoluției bolii. O regresie lentă a ficatului coincide cu evoluția favorabilă a maladiei. Splina este moderat mărită la 30% din cazuri în HVA.

Afectarea altor organe și sisteme

Pancreasul este afectat sub forma unei pancreatite edematoase catarală, de obicei, ușoare și rapid trecătoare.

Stomacul și intestinul prezintă simptome de afectare mai ales sub formă de gastroduodenită acută.

683169

Căile biliare sunt afectate prin hipotonia veziculei biliare și perturbări ale funcției de rezervor și concentrație a bilei. Distonia veziculei biliare și spasme ale sfincterului Oddi.

Aparatul cardiovascular prezintă unele modificări: tensiunea arterială scade, de obicei este bradicardie, miocardul fiind uneori afectat sub forma unei miocardite discrete.

Rinichii nu sunt antrenați în procesul patologic, constatându-se uneori numai o discretă albuminurie.

Sistemul nervos este afectat în mod variabil, sub forma unor simptome psihice: astenie, apatie, stare depresivă sau irascibilitate.

Sindromul colestatic se întâlnește rar în caz de asociere a HVA cu colecistită de diversă etiologie.

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

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

Formele clinice

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

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

În forma subclinică a HVA tabloul clinic este absent, dimensiunile ficatului și nivelul bilirubinei sunt în normă, însă totdeauna se depistează ușoare modifi-

cări morfologice în hepatocite. Se observă o creștere de scurtă durată a activității enzimelor (1–2 săptămâni), a izoenzimelor și au loc deviații imunologice.

În forma inaparentă nu numai simptomatologia clinică este absentă, dar și modificările morfologice. La bolnavi în sânge se depistează o seroconversie specială, care confirmă infectarea cu virusul A.

Frecvența formelor atipice Forma anicterică constituie – 80%; forma subclinică și inaparentă – 30 – 40%; în focare cu HVA: formele manifeste (icterică și anicterică) – 35%; forma subclinică – 15%, forma inaparentă – 50%.

De menționat, că formele atipice de HVA vor fi depistate până la maximum dacă va fi organizat activ controlul clinico-laboratoric al contactațiilor în focare.

Tabloul clinic conform formei de gravitate

Criterii de stabilire a formei de gravitate:

- criterii clinice

- simptome de intoxicație generală, care include simptome digestive, persistența și accentuarea tulburărilor digestive în perioada icterică; simptome de afectare a sistemului nervos central (astenie intensă, slăbiciune generală, tendința la somn);
- sindrom hemoragic (epistaxis, purpură cutanată etc.);
- icter intens;

- criterii de laborator

- crește nivelul bilirubinei;
- scade indexul de protrombină, β -lipoproteidelor, probei cu sublimat.

Forma ușoară – 50-60%

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

Forma moderată – 30%

În perioada preicterică

febră 38°C 2–3 zile, greață, vomă, dureri în abdomen, fatigabilitate, scade pofta de mâncare

În perioada icterică

- simptomele de intoxicație generală se mai mențin 2 – 3 zile, dar de o intensitate și frecvență mai mică
- icterul moderat
- ficatul 2–5 cm
- bradicardie
- hipotonie
- bilirubina până la 175 mcmol/l
- indexul protrombinic 60–70%
- ficatul o-și revine în 40–60 zile

Forma severă 1–3%

- simptomele de intoxicație generală sunt accentuate: icter franc, greața persistă, voma repetată, anorexie, vertijuri, astenie, indispoziție, bradicardie, hipotonie, hemoragii nazale, gingivale, erupții hemoragice, ficatul 4–5 cm, dureros la palpare, bilirubina peste 175 mcmol/l, indexul de protrombină 50–60%

Diagnosticul

În stabilirea diagnosticului de HVA se vor lua în considerare:

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

Semnele, care conduc la stabilirea diagnosticului sunt: debut acut cu febră până la 38–39°C, perioada preicterică scurtă cu prezența sindroamelor gripal, disepetic și astenic: cu 1–2 zile înainte de apariția icterului schimbarea culorii urinei și a scaunului, mărirea ficatului în volum cu o sensibilitate moderată la palpare chiar de la începutul maladiei. De asenemea o mare importanță au datele anchetei epidemiologice: contact cu cazuri similare în ultimele 50 zile până la îmbolnăvire, prezența focarului epidemic familial sau colectiv; vârsta tânără a bolnavului ori depistarea la copii, **nerespectarea regulilor de igienă personală și generală**. Toate aceste suspiciuni vor fi confirmate **prin teste de laborator**.

Diagnosticul de laborator, diagnosticul specific

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

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

Metode nespecifice de diagnostic

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

Diagnosticul diferențial

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

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

În perioada icterică: anemie hemolitică, sindromul Jilbert, sindromul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, Mononucleoza infecțioasă, Leptospiroza, Adenoviroze, Yersinioza, Hepatitele cronice virale și nonvirale, Ciroza hepatică, Icter mecanic

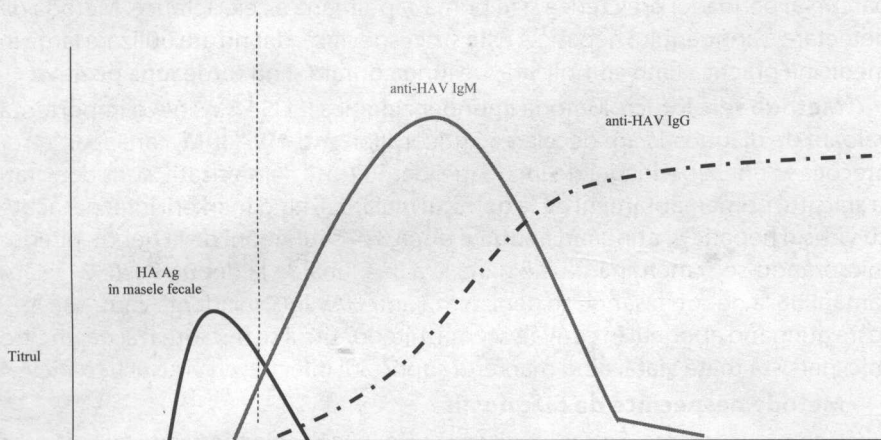


Figura 3. Dinamica markerilor specifici ai virusului hepatitei virale A

Diagnosticul biochimic

Tabelul 1. Testele sindromului de citoliză "directe"

Indicii de laborator	Valori normale	Valori în hepatitele virale acute
ALAT (alaninaminotransferaza)	0,1–0,68 mmol/h/l	11–13 mmol/h/l 9–11 mmol/h/l (HVC)
ASAT (aspartataminotransferaza)	0,1–0,45 mmol/h/l	4–6 mmol/h/l
Aldolazele		
F-1-F-A (monofosfaldolaza)	0,1–2 un	10–30 un
F-1,-6-FA (difosfaldolaza)	2–13 un	30–60 un
Urocaninaza	nu se depistează	6–10 un
SDH (sorbitdehidrogenaza)	0,4–1,5 un	4–6 un
OCT (ornitincarbamiltransferaza)	0,25–2,4 un	8–12 un
Izoenzimele		
LDH ₅ (lactatdehidrogenaza)	0,1–3,5%	20–30%
MDH ₁ (malatdehidrogenaza)	5–30%	50–70%
MDH ₄ (malatdehidrogenaza)	–	5–20%
A ₃ (aldolaza)	0,1–10%	30–50%

Tabelul 2. Testele sindromului de citoliză "indirectă"

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

Tabelul 3. Testele sindromului de colestază

Indicii de laborator	Valori normale	Valori în hepatitele virale acute
Fosfataza alcalină	0,5–1,3 mcmol/g/l	crește
Acizi biliari	5,1 mcmol/l	crește
γ -GT (γ -glutamintranspeptidaza)	0,24–1,44 mmol/h/l	crește
5-nucleotidaza	0,2–0,72 un	crește considerabil
β -lipoproteidele	25–30 un	crește considerabil
Colesterolul total	3,1–6,5 mmol/l	crește
Urobilinați în urină	+	scade și nu se determină
Fe	14,3–21,5 mmol/h/l (B) 16,1–25,1 mmol/h/l (F)	se micșorează

Tabelul 4. Testele sindromului de inflamație mezenchimală

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

Determinarea bilirubinei în urină

În normă urina conține o cantitate mică de bilirubină, care nu este percepută de testele de laborator cantitative și calitative. Bilirubina este determinată în urină, dacă cantitatea de bilirubină conjugată ("directă") este mai mare de 3,59 mcmol/l.

Determinarea urobilinogenului urinar

Afectarea capacității ficatului de a menține urobilinogenul în circuitul enterohepatic prin captarea sa din sânge și excreția lui în bilă va determina, implicit, creșterea sa în urină.

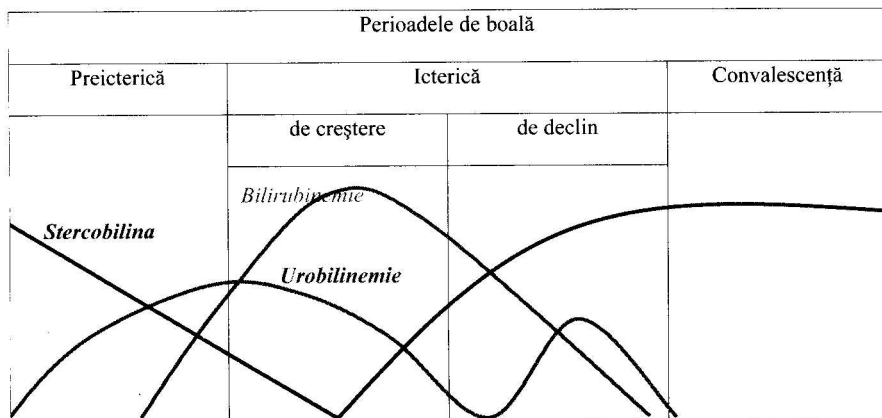


Figura 4 . Dinamica bilirubinei, urobilinei, stercobilinei în hepatitele acute virale care evoluează cu icter

Particularitățile evoluției hepatitelor acute virale la persoanele de vârstă a treia

- gravitatea maladiei crește cu vârsta;
- icterul se întâlnește în 70– 80% cazuri la adulți, 40– 50% la copii cu vârsta 7– 18 ani și 10% la copii cu vârsta 1– 6 ani;
- formele fulminante se întâlnesc mai frecvent ca la copii;
- letalitatea în hepatita virală A este de mai puțin de 1 la 1000 persoane și 27 la 1000 locuitori la persoanele peste 50 ani ori/sau 0,07% la vârsta 15– 24 ani și 4% peste 65 ani.

Prognostic și sechele

1. Vindecare (în decurs de 1– 1,5 luni) – 100%.
2. Consecințe: (timp de 2– 3 luni de dispensarizare).
 - a. Convalescență prelungită.
 - b. Hepatomegalie.
 - c. Manifestarea postvirală a sindromului Jilbert.
 - d. Afectarea căilor biliare (inflamatorie, diskinezie).

3. Continuarea procesului infecțios

a. Forma trenantă (3– 6 luni) – 2,7– 10%

Complicații

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

Tratamentul

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

Luând în considerare că HVA este o maladie cu o evoluție spontană spre vindecare, necesitatea tratamentului antiviral nu este argumentată.

În formele ușoare tratamentul va consta din regim la pat și dietetic. Regimul la pat este necesar pentru perioada acută a bolii (atât timp cât testele de citoliză rămân crescute), fiind urmate de un repaos relativ în convalescență și o reluare treptată a activității.

Dieta trebuie să fie echilibrată (nr.5) conținând toți factorii nutritivi (hidro-carbonate, proteine, lipide, vitamine) vor fi evitate elemente greu digestibile (sosuri, răntășuri, maioneze, carne de porc, gâscă, rață etc., condimentele, se interzice categoric consumul de alcool).

În formele moderate tratamentul se va face prin repaos la pat și regim dietetic, la unii bolnavi tratament patogenetic prin terapie de detoxicare unde se va recurge la perfuzii intravenoase cu soluții de glucoză, hemodeză, reopoliglucina, se va administra riboxina în pastile.

Pentru tratamentul formelor severe, cu insuficiență hepatică, **excepțional** de rar în HVA, ca și în hepatita acută virală B.

Formele colestatice, cu icter prelungit, de asemenea se întâlnesc foarte rar în HVA. Tratamentul e la fel ca în HVB acută.

Alimentele recomandate în HVA

A. Proteine (de preferință animaliere, bogate în aminoacizi esențiali) 1,5 g/kg/corp/zi, carne de vită sau pasăre, pește alb de râu, lactate (brânză de vaci, iaurt, chefir).

B. Glucide: 350– 400 g, pâine albă uscată, paste făinoase, orez, dulciuri concentrate (miere, gem, geluri, dulcețuri), fructe, zarzavaturi și legume proaspete.

C. Lipide 1g/kg/corp/zi, uleiuri vegetale, unt (peste 2 săptămâni de la debut)

Alimentele interzise on HVA

A. Alcool sub orice formă.

B. Proteine: carne grasă (porc, oaie, rață, gâscă), carne conservată, afumată sau fazendată, raci, creier, brânzeturi afumate sau fermentate, ouă prăjite sau umplute, praf de ouă, maioneze.

C. Glucide: cartofi prăjiți, varză, ridiche, castraveți, leguminoase, boabe (fașole, mazăre, linte), ceapă, usturoi, măslina.

D. Lipide: grăsimi de porc, gâscă, seu, sosuri grase, ciocolată, oleaginoase (alune, nuci, migdale), cozonac.

Criterii de externare

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

Dispensarizarea va fi efectuată de medicul de familie și medicul infecționist.

- Durata dispensarizării – 1 lună de la externare din spital, în caz de vindecare clinică și biochimică convalescenței sunt scoși de la evidență.
- Dispensarizarea va fi prelungită până la 3 luni, dacă aceste condiții nu sunt prezente și în formele trenante până la 6 luni.
- Se va evita efortul fizic și sportive până la 6 luni.
- Regimul alimentar, dieta N5 va fi prelungită până la 3– 6 luni.

Profilaxia specifică

În 1991 s-a reușit prepararea vaccinului anti-VHA comercializat și experimentat în Franța din 1992 sub denumirea de Havrix. Costul unei fiole de 1 ml (o doză) era de aproximativ 200 de franci francezi (respectiv 25 dolari USA). Concomitent au fost preparate și folosite vaccinuri anti-VHA în SUA, Germania, Japonia etc.

Vaccinul a fost obținut prin cultivarea pe celule diploide umane a tulpinei virale Hm 175, inactivată ulterior cu formaldehidă.

Se utilizează vaccin hepatita A – HAVRIX:

- Havrix – 1440 pentru adulți.
- Havrix – 720 pentru copii.
- Havrix este o suspensie sterilă ce conține virusul hepatic A inactivat cu formaldehidă (tulpină de virusul hepatic A Hm 175 adsorbit pe hidroxid de aluminiu).

Mod de administrare. Pentru adulții începând cu vârsta de 19 ani, o singură doză de Havrix 1440 (1,0 ml suspensie) i.m. în regiunea deltoidiană. O doză (1,0 ml) de rapel la 6/12 luni.

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 1 an, până la vârsta de 18 ani inclusiv.

Havrix 720 (0,5 ml suspensie) i.m. în regiunea deltoidiană și în porțiunea antero-laterală a coapsei la copii mici o doză (0,5 ml) de rapel la 6/12 luni.

Durata imunității – 10 ani și peste

Profilaxia specifică a hepatitei virale A și B

Se utilizează vaccinul combinat **Twinrix Adult**

Vaccinul combinat hepatic A inactivat (720 unități ELISA) și hepatic B ADN-recombinat (20 mcg) care se conține în **O DOZĂ** (1 ml vaccin).

Virusul HA este inactivat și obținut prin cultivare pe celule diploide umane MRC₅. AgHBs este obținut prin cultivare într-un mediu selectiv de drojdie manipulate genetic.

Twinrix Adult este recomandat adulților și adolescenților în vârstă de 16 ani și peste. Schema standard de primovaccinare constă din trei doze:

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

Profilaxia nespecifică comună cu a altor infecții intestinale constă în:

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

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

HEPATITA VIRALĂ B ACUTĂ

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

Prima lucrare despre această maladie în Republica Moldova a fost publicată în anul 1959 de profesorul universitar Isaak Drobinski. Ulterior și-au adus aportul la studierea acestei infecții savanții C.Andriuță, S.Țibuleac, V.Jitari, Elena Mihnevici, V.Pântea, T.Holban, Gh. Plăcintă.

Etiologie. Hepatita virală B acută este determinată de virusul hepatic B. Un aport enorm în studierea acestui virus a adus-o B.Blumberg, care în 1963 în sângele unui aborigin din Australia a descoperit un antigen nou, denumit antigenul australian. Pentru această descoperire și pentru aportul adus de Blumberg în studierea hepatitelor i s-a decernat în 1976 Premiul Nobel. Ceva mai târziu R.Okochi, A.Price, D.Cocke și P.Holland stabilesc independent că antigenul australian reprezintă învelișul VHB (AgHBs). În 1970 David Dane vizualizează virionul VHB sub forma unor particule sferice cu diametrul de 42 nm (particula Dane).

În anul 1972 Magni și Espemark au pus în evidență în capsida virionului un alt **antigen denumit e**.

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

Învelișul viral este de natură glicolipoproteică și este constituit din:

- dublu strat lipidic derivat din compartamentele celulare interne;
- proteinele de suprafață HBs;

a. proteina mică S (small) SHBs (24 KD) conține doar domeniul S (de suprafață) care poate fi ca o structură glicozilată (GP27) sau neglicozilată (P24 KDa);

b. proteina mijlocie M (middle) MHBs (31 KD) conține doar domeniile S și pre-S₂, este glicozilată și se prezintă în două forme GP 33 și GP 36. Domeniul

S_2 favorizează atașarea virionului de celulă prin intermediul serumalbuminei și posedă un epitop cu imunogenitate înaltă.

c. Proteina mare L (large) LHBs (39 KD) conține domeniul S , pre- S_1 și pre S_2 se determină în forma glicozilată GP 42, cât și neglicozilată P 39.

Structura proteinei mici este controlată de gena S , în timp ce structura proteinei medii – de genele pre S și pre S_2 , iar a proteinei mare – de genele S , pre S_2 și pre S_1 . Sinteza fiecărei componente a învelișului este controlată la nivel transcripțional și translațional.

Aceste trei glicoproteine ale învelișului nu au o distribuție uniformă la particulele virale ale VHB. Particulele virale (filamentoase sau sferice) de 22 nm sunt compuse predominant din proteinele S , cu cantități variabile de proteina M și foarte puțin proteina L (circa 300–400 proteine S și 40–80 proteine M și L). În schimb, particulele virale complete sunt predominant compuse din proteinele L .

Proteinele L comportă un domeniu, responsabil ca receptor de recunoaștere, care contribuie la atașarea eficientă la receptori superficiali ai celulei – gazdă.

Proteinele HBs (de suprafață), deși structurale, dar datorită reproducerii lor în esces (în cantități de 10^3 mai mari decât virionii) sunt secretate în ser, unde circulă liber și pot fi considerate și ca proteine secretate.

AgHBs corespunde celor trei proteine de suprafață HBs și se găsește în sânge sub formă de particule sferice sau filamentoase (20–22 nm și 50–250 nm). Eliberate în exces din învelișul extern, aceste particule se găsesc în ser în cantități uneori mari (50–500 mcg/mb), putând fi declarate prin diferite teste pentru diagnosticul specific al infecției cu HVB.

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

AgHBs apare în sânge, hepatocite, spermă, secretul vaginal, lichidul cefalorahidian, lichidul sinovial, laptele mamei, salivă, urină cu 1,5–2 luni înaintea

bolii clinice, menținându-se în perioada de boală mai mult de 2–8 săptămâni. Persistența lui peste 3 luni de la debut prezintă semnificația fie a trecerii în stare cronică, fie cea de purtător aparent sănătos (cronic) de antigen.

S-a demonstrat prezența de **AgHBs** (în cazul gravidei infectate), în 50% din probele de sânge recoltate din cordonul ombilical, în 33% în lichidul amniotic și în 72% în suc gastric al nou-născutului.

Față de AgHBs apar anticorpii respectivi **anti-AgHBs**, însă mai târziu, în **convalescență** și numai la acei bolnavi care fac o **infecție autolimitată**, prezența lor semnificând vindecare sigură a bolii și imunitatea postinfecțională (singurii anticorpi din cursul acestei infecții cu acțiune protectivă). În majoritatea cazurilor, anticorpii anti-AgHBs, apar după trecerea unui anumit interval de timp de la dispariția (negativarea) AgHBs (după 2–4 luni), rezultând astfel (pentru diagnostic) o “fereastră serologică”.

b) **Componenta centrală** (nucleocapsida virionului) cuprinde următoarele componente: capsida, ADN-polimeraza și genomul viral. Capsida este compusă din 180 de capsomere și conține un singur polipeptid. Este denumită în mod curent antigenul central al virusului: AgHBc. Se decelează în celulele hepatice prin imunofluorescență, precum și în complexe imune (particule de antigen și un înveliș de anticorpi). Față de AgHBc apar anticorpii respectivi, specifici IgM și IgG. IgM reprezintă indicatorul cert de infecție (boală acută). Anti-HBcor IgM se decelează în titrul semnificativ, de regulă, la a 7-a zi de boală și apoi se depistează până la a 3–4 lună de la debut la persoanele care se vor vindeca. Anti-HBcor IgG, de regulă, se depistează la a 3-a săptămână de boală și în titre mici se mențin toată viața.

La 4% din maturi și 15% din copii în perioada precoce de boală a fost depistat numai anti-HBc IgM, fără a fi depistat AgHBs, particularitățile lor clinice fiind o evoluție în formă foarte gravă la toți adulții și la 75% din copii, deci în necroză acută hepatică cu o mortalitate mare.

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

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

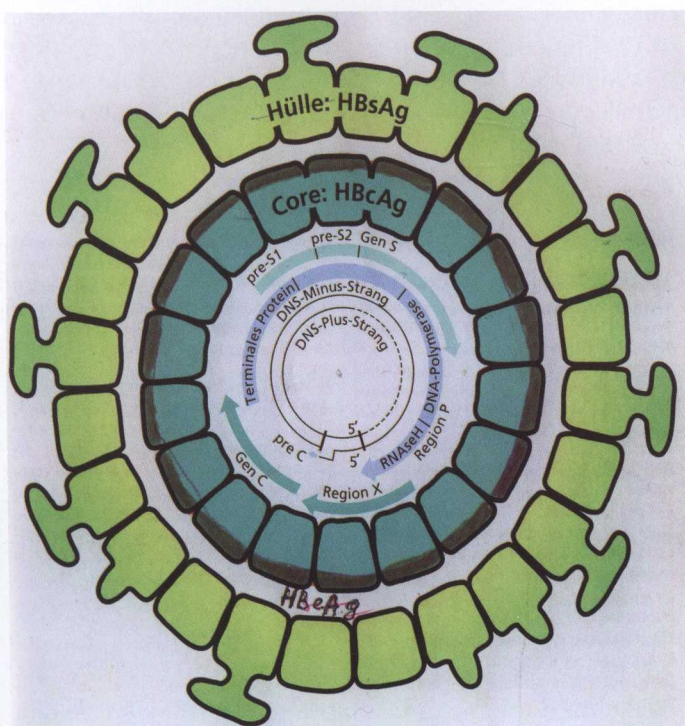


Figura 5. Structura virusului hepatitic B

Nucleocapsida conține 2 enzime: **ADN-polimeraza** și **reverstranscriptaza**.

Gradul de activitate a ADN-polimerazei indică intensitatea replicării virale și gradul de infectivitate a serului respectiv.

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

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

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

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

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

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

Replicarea VHB este prevalent hepatică, dar prezentă și în splină, rinichi, pancreas și măduva osoasă. Virusul se atașează la hepatocit prin intermediul

situsului de la nivelul pre-S1. În hepatocit genomul este completat de ADN-P endogenă, iar lanțul lung închis covalent. Se obține un ADN circular, covalent, închis, care servește drept matriță pentru sinteza ARN. Cel mai mare dintre cele 3 ARN-uri, pregenomul, servește revers-transcrierii lanțului negativ al ADN în interiorul particulelor core. După lanțul negativ se transcrie cel pozitiv, incomplet. Particulele core incapsidate cu AgHBs sunt exportate din hepatocit.

Variabilitatea genetică. Genomul VHB este relativ stabil, însă secvențierea ADN-ului mai multor virusuri hepatice din diverse regiuni ale globului a confirmat existența mai multor genotipuri, care diferă după structură și funcție și au o distribuție geografică distinctă.

În prezent sunt cunoscute 8 genotipuri: (A;B;C;D;E;F;G;H), care pot fi diferențiate pe baza –secvenței de ADN.

Distribuția geografică a genotipurilor:

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

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

Viabilitatea virusului B. La acțiunea glutaraldehidei apoase la temperatura camerei piere în timp de 5 min, la 98°C – 2 min; la fierbere 100°C piere peste 30 min; la autoclavare 128°C piere în 30 min; la 120°C – 45 min; în pupinel 180°C piere în 1 oră; la acțiunile cloraminei 1–2% piere în 2 ore; hipocloritului de sodiu

0,5–1% piere peste 30 min; alcoolului isopropilic 70% și alcoolului etilic 80% la +11°C timp de 2 min; temperaturii 60°C rezistă 10 ore; formalinei 16% rezistă 12 ore; este distrus de raze ultraviolete; în condiții de cameră rezistă 6 luni; în stare congelată rezistă 15-20 ani, în plasma liofilizată – 25 ani.

Mutantele virusului hepatic B

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

- imposibilitatea producerii AgHBe;
- o evoluție mai severă a infecției cronice cu VHB;
- alterarea răspunsului la tratamentul cu interferon;
- un risc mai mare de dezvoltare a carcinomului hepatic;
- o mortalitate crescută față de cei infectați cu VHB sălbatic;

Mutația genei S afectează formarea AgHBs în absența formării anticorpilor anti-HBs. Această mutantă se caracterizează printr-un defect în regiunea S a genomului VHB, care și-a pierdut determinantul antigenic „a” al AgHBs. Cea mai frecvent semnalată mutație de tip punctiform (G cu A) la nucleotidul 587 al cărei rezultat este substituția arginină cu glicină, cu absența formării anticorpilor anti-HBs. Mutațiile au loc la nivelul regiunilor pre-S1 sau S2. Această mutație explică eșecul vaccinării și expune la omisiune de diagnostic diminuând sensibilitatea testelor datorită absenței AgHBs. Mutanta pre-S1 are semnificația de marker al replicării VHB. Prezența ei în cazurile anti-HBe+ demonstrează replicarea unei mutante. Raportul pre S1/AgHBs se corelează cu intensitatea replicării VHB, în timp ce pre-S2/AgHBs nu se corelează cu replicarea virusului.

Mutația genei P este semnalată după tratamente antivirale cu analogi nucleozidici și se datorează mutației la nivelul proteinei cu 93,2 kDa din compoziția genei polimerazei. Mutația genei P a fost evidențiată la bolnavii cu persistența ADN-VHB extra cromozomial în ficat în pofida dezvoltării unui răspuns serologic imunitar anti-HBe și anti-HBs.

Mutația genei X se caracterizează prin absența AgHBx. Aceasta s-ar datora:

- replicării cadrului de citire deschis al pre-X;
- deleția perechii de bază VIII la extremitatea 3' a genei X;

- fuziunea cadrelor de citire X și C.

Semnificațiile clinice ale acestei mutante ar consta în caracterul lor non-infectios și favorizarea dezvoltării cancerului hepatic primitiv.

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

Tabelul 5. Evoluția naturală în infecția prin VHB (A.Lok, 2001)

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

Fazele de evoluție ale infecției

Din punct de vedere evolutiv, infecția cu VHB recunoaște 4 stadii: 2 stadii replicative și 2 stadii integrative. Durata fiecărui stadiu este variabilă și poate fi influențată de factori genetici individuali predispozanți, sex, vârstă la care are loc infectarea, statusul imun al individului, coinfecții virale și, implicit, de apariția mutantelor VHB.

Astfel, în **stadiul 1** (faza replicativă de toleranță imună), toleranța imună a gazdei față de VHB permite o replicare virală continuă fără manifestări clinice evidente: ALT este în limite normale. Acest stadiu se descrie la pacienți anterior sănătoși și este asociat cu perioada de incubație. Ca atare, stadiul I durează aproximativ 2–4 săptămâni, premurgător începerii clearance-ului viral (stadiul 2).

La nou-născuți acest stadiu poate evolua de-a lungul mai multor decade, însoțindu-se de inflamația hepatică minimă și, destul de rar, se constată progresia spre ciroză.

În **stadiul 2** (faza replicativă a clearance-ului imun), răspunsul sistemului imun al gazdei este direcționat, prin stimularea LT-citotoxice (CD8+), împotriva proteinelor virale VHB-în special față de AgHBc prezent pe suprafața membranelor hepatocitare. Principala problemă este reprezentată de inflamația hepatică în derulare. Atunci când este de durată și de intensitate mare, pacientul asociază un risc crescut de ciroză și carcinom hepatocelular. La pacienții ce se îndreaptă spre clearance viral, stadiul 2 durează 3–4 săptămâni, la purtătorii cronici acest stadiu poate dura peste 10 ani.

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

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

Localizarea extrahepatică

Mononucleare circulante, inclusiv monocite, limfocitele T4 și T8, neutrofile, măduva osoasă, celulele pancreatice, celulele renale, celulele tegumentare

Epidemiologie

Hepatita virală cu virusul hepatic B la ora actuală prezintă o problemă mondială de sănătate publică. Se apreciază că în secolul XX peste 2 miliarde de oameni au contractat infecția cu virusul hepatic B. Actualmente cu virusul hepatic B sunt infectați peste 500 mln oameni (portaj cronic, hepatită cronică).

Prevalența infecției cu virusul hepatic B în populație este variabilă, există 3 zone:

- o zonă cu endemicitate scăzută – 0,5 – 1%, SUA, Europa de Nord, Centru și Vest, Australia;
- o zonă cu endemicitate medie – 2–7%, Europa de Sud, Est, America Centrală și de Sud, Orientul Mijlociu;

- o zonă cu endemicitate înaltă – 15–20% Asia de Sud-Est, Africa de Nord și Ecuatorială

În Republica Moldova Nord – 3-4%, Centru – 7-8%, Sud – 15-20%. În medie portajul cu virusul hepatic B în Republica Moldova constituie 13% (C. Andriuță, „Bolile infecțioase și parazitare”, Chișinău, 2000). Vaccinarea obligatorie a nou-născuților inițiată în RM în anul 1995 și continuată și actualmente la copii până la vârsta de 18 ani a adus la o micșorare considerabilă a morbidității și portajului cu virusul hepatic B la copii. În anul 2007 – sau înregistrat 238 de cazuri, din care numai 11 la copii.

Sursa de infecție este omul (bolnavii cu diferite forme de hepatită B acută și cronică, purtător cu AgHBs). Purtătorii de AgHBs și formele asimptomatice (latente) de hepatită cronică virală B prezintă rezervorul principal de infecție cu virusul hepatic B. Un pericol deosebit de infectare prezintă purtătorii AgHBs și hepatitele virale B cronice la care concomitent în sânge se depistează AgHBe. Virusul hepatic B este prezent în numeroase **lichide biologice: sânge, spermă, secreții vaginale, lichidul cefalorahidian, lapte matern, salivă, bilă, urină**. Cantitatea de material infectat, suficient pentru producerea infecției prin VHB, poate fi de 0,00005 ml, iar volumul mediu de sânge inoculat în timpul unei înțepături cu acul este de aproximativ de 0,0001 ml și poate conține până la 100 doze infecțioase de VHB. Concentrația în secrețiile menționate este de 100–1000 ori inferioară celeia din sânge.

Mecanismul principal de transmitere este parenteral (orizontal) vertical (de la mamă la făt) și natural (habitual).

Căile de transmitere:

- parenteral;
 - prin intermediul instrumentariului medical insuficient sterilizat (manopere stomatologice, chirurgicale, ginecologice, urologice, endoscopice, angiografii, bronhoscopie, acupunctură);
 - prin injectare de droguri i.v., folosirea repetată sau în colectiv a acelor și seringi. La narcomanii care utilizează droguri i.v., infectarea are loc în 90% din cazuri. În SUA la adolescenți și tineri până la 30 ani HVB acută se depistează în 90% din toate cazurile de hepatită cu virusul hepatic B;
 - infecția profesională cu virusul hepatic B este frecventă la stomatologi, chirurghi, reanimatori, ginecologi, asistente medicale;
 - infectarea pacienților prin contact direct cu personalul medical infectat;

- sângele și derivatele lui (plasmă, mase eritrocitare, trombocitare, leucocitare, fibrinogen, trombină, factorii antihemolitici, concentrarea de factori VIII și IX), frecvența hepatitelor posttransfuzionale a scăzut considerabil după obligativitatea controlului sângelui de la donator la AgHBs;
- transmiterea sexuală până la 30%. La prostituate în 56% din cazuri au fost depistate manifestări de hepatită acută ori au făcut o hepatită virală și dacă ele utilizează droguri i.v., markerii hepatitei virale B au fost depistați până la 75% din cazuri. La homosexuali infectarea cu virusul hepatic B are loc până la 70% din cazuri.
- **Transmiterea verticală de la mamă la făt**, VHB poate fi transmis de la mamă la făt prin trei modalități:
 - antepartum (prin pasajul transplacentar al virusului);
 - Intrapartum (în timpul travaliului, contracțiile uterine produc microtrasfuzii de aproximativ 3 ml sânge de la mamă la făt și în timpul expulziei, prin contactul tegumentelor și mucoasei conjunctivale a nou-născutului cu sânge și secrețiile genitale materne infectate sau ingestia de sânge matern și alte fluide infectate în timpul nașterii);
 - postpartum (prin alaptarea la sân).

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

Calea de transmitere naturală (habituală), transmiterea în familie (intra-familială) sau colectivități, prin contact cu un purtător de AgHBs sau hepatită cronică virală B, prin folosirea în comun a instrumentelor de bărbierit, periute de dinți, folosirea obiectelor de igienă personală pentru machiat manichiură, pedichiură, pe cale sexuală. La soți, unde unul este purtător AgHBs, la 50% din cei contactați se determină markerii hepatitei virale B și modificări biochimice, pe când la alți membrii ai familiei numai la 17%.

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

Factorii de risc asociați cu transmiterea virusului hepatic B:

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

Persoanele AgHBs pozitive trebuie:

- să fie considerate potențial infecțioase;
- să fie informate despre riscul potențial de transmitere sexuală;
- să fie informate despre riscul potențial de transmitere verticală;
- să fie informate că nu este contraindicată sarcina sau alaptarea;
- să țină protejate leziunile pielii.

Persoanele AgHBs pozitive nu trebuie:

- să doneze sânge, organe, țesuturi sau spermă;
- să nu permită altor membri ai mediului habitual folosirea obiectelor sale de igienă personală (trusă pentru bărbierit, periuță de dinți, truse de manichiură și pedichiură, prosoape etc);
- personalul medical AgHBs pozitiv să respecte strict cerințele specifice epidemiologice.

Controlul infecției cu VHB constă în:

- vaccinarea a nou-născuților, copiilor și contingentelor de risc;
- screeningul la prezența AgHBs, anti-HBcor sum în sângele, organele, țesuturile și sperma donate;
- testarea personalului medical la AgHBs și anti-HBcor sum și vaccinarea contra VHB;
- asigurarea și respectarea condițiilor de prelucrare și sterilizare a instrumentelor medicale de multiplă folosință;
- înlocuirea instrumentelor de multiplă folosință prin instrumente de unică folosință;
- organizarea corectă a decontării și lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat;

- asigurarea protecției tegumentelor, mucoaselor, ochilor personalului medical la locul de muncă;
- educația după unele standarde de igienă personală și comportament sexual inofensiv a categoriilor de risc.

Receptivitatea este generală, constatându-se mai frecvent la adulți, persoanele cu risc sporit de infectare sunt: bolnavii de hemofilie, pacienții centrelor de hemodializă, cu maladii cronice, care necesită multiple investigații și manopere medicale, toxicomani, contacte sexuale multiple neprotejate și profesional în instituțiile medicale (stomatologi, chirurghi, obstetricieni-ginecologi, medici laboranți, asistente medicale care vin în contact cu sângele).

Imunitatea. Imunitatea postinfecțioasă se formează la 85–90% din persoanele, care au contractat VHB și este durabilă. **Durata imunității postvaccinale – până la 5 ani.**

Patogenia și imunopatologia

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

Infecția cu VHB se realizează frecvent, pe cale parenterală sau prin contact cu secreții și mucoase infectate. După intrarea VHB în sânge, acesta ajunge în ficat, unde se fixează pe receptorii specifici ai hepatocitelor (sau ai altor celule). Virusul pătrunde apoi în hepatocit, virogenează, începând în nucleul hepatocitar și se completează în citoplasmă. Ciclul de replicare a VHB durează 10–12 zile, după care urmează eliberarea extracelulară a virusului, invazia celorlalte hepatocite și a întregului parenchim hepatic, urmată de viremie.

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

- existența stării de purtător asimptomatic cronic de virus, care se însoțește de o antigenemie abundentă de AgHBs, în contrast cu situația din hepatocitele cronice agresive, cu leziuni intense celulare, în care antigenemia este prezentă în titruri mici sau chiar absentă;

- situația persoanelor cu deficit imunologic, care devin purtătoare cronice asimptomatice de AgHBs, sângele lor fiind extrem de infecțios, fără să prezinte manifestări clinice.

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

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

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

Modificările morfologice

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

- leziuni hepatocelulare (grade diferite de degenerescență și necroză);
- modificări reactive (infiltrație cu celule inflamatorii proliferative a celulelor stelate și a altor celule mezenchimale și regenerare hepatoepitelială);
- modificări ale arhitecturii lobului hepatic (distorsiunea cordoanelor de celule hepatice prin fragmentarea trabeculelor și colabarea tramei în zonele necrozate, urmate de regenerare).

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

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

Evoluție. În cazurile, care evoluează spre vindecare, fără sechele, vindecarea histologică este în linii generale paralelă cu cea clinică și biochimică, dar adesea cea histologică poate întârzia un oarecare timp, față de acestea din urmă. Retrocedarea durează 2–3 luni.

În unele cazuri tabloul de hepatită acută regresează mult mai lent, vindecarea histologică, biochimică și clinică realizându-se în 6 luni.

Alteori, procesul de proliferare fibroblastică se intensifică și reticulul lobular este distrus, concomitent cu menținerea unor infiltrații mononucleare și a unor zone de necroză hepatocelulară, aspecte variate de trecere spre hepatită cronică și ciroză.

Clasificarea clinică a hepatitei virale B acute

După formă

I. Tipică:

1. Icterică.

A. Cu sindromul de colestază.

B. Colestatică.

II. Atipică:

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

După gravitate

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

După evoluție

1. Acută (până la 3 luni).
2. Trenantă (4–6 luni).
3. Cronică (cu grad de activitate.)
 - A. Activitate absentă.
 - B. Activitate minimă.
 - C. Activitate moderată.
 - D. Activitate severă.
4. Ciroză hepatică de etiologie virală
 - A. Micronodulară.
 - B. Macronodulară.
 - C. Mixtă.
5. Carcinom hepatic.

Tabloul clinic

Forma icterică. Perioada de incubație durează 50-120-180 zile.

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

- pierderea poftei de mâncare, greață, vomă 1–2 ori pe zi,
- dureri în rebordul costal drept ori în regiunea epigastrică (sindromul dispeptic),
- oboseală, cefalee, indispoziție generală (sindromul astenic),

- dureri în articulații fără modificări funcționale și organice (sindromul artralgiic). Artralgiile se întâlnesc în 25–30% din cazuri, fiind moderate și mai accentuate seara. Durerile apar în diverse articulații, uneori fiind simetrice, se prezintă drept o manifestare alergică, constând din formarea de complexe imune circulante.

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

Unul din semnele precoce ale bolii este modificarea culorii urinei, care devine brună-cenușie, ca berea și se observă cu 1–2 zile înainte de apariția icterului, scaunul (mai rar) poate căpăta o culoare cenușie. La examinarea bolnavului în această perioadă se determină hepatomegalie în 100% din cazuri, uneori splenomegalie (30%).

Perioada icterică se începe cu un subicter scleral, al mucoasei sublinguale, al palatinului dur și moale, apoi pe tegumente. Ea are aceleași stadii ca și în HVA: de creștere a icterului, de platou (de stare) și de declin. La început pielea are o culoare galbenă – deschisă, treptat culoarea se intensifică, atingând maximum la a doua săptămână de la apariție. Cu apariția icterului starea generală nu se ameliorează, ci dimpotrivă, semnele clinice de intoxicație generală (anorexie, greață permanentă, vomă repetată, cefalee, oboseală, dureri în rebordul costal drept etc) se intensifică. Uneori, mai ales în cazuri grave, apar semne hemoragice (peteșii, hemoragii nazale, gingivale, menstruații abundente). Durata perioadei icterice este de 3–4 săptămâni, iar uneori se menține 5–6 și peste.

Afectarea altor organe și sisteme

Manifestările digestive sunt expresia unei inflamații gastrointestinale cu tulburări de tonus și secreție (confirmate prin biopsii, tubaje, examen radiologic și endoscopic).

Manifestările din partea căilor biliare sunt de tip funcțional (kinetică și tonus) și inflamatorii (coledocite, papilite, oddite).

Afectarea pancreasului constituie o manifestare frecventă în cadrul hepatitei virale B acute, atât în ceea ce privește funcția exocrină, cât și cea endocrină.

Manifestări cardiace sunt prezente (50–70% din cazuri) sub formă de modificări electrocardiografice pasagere (modificări ale undei P, tulburări de conducere atrioventriculară aplatizări și chiar negativări ale undei TS), bradicardie, hipotonie cu expresie clinică discretă.

Manifestări renale. Inflamația de tip interstițial, discretă și reversibilă, iar în unele cazuri glomerulonefrită membranoasă.

Manifestările neurologice se manifestă prin: apatie, astenie, stare depresivă sau irascibilitate. Meningite, nevrite, mielite – apar excepțional.

Manifestările psihice (encefalopatie hepatică) în formele severe cu insuficiență hepatică acută.

Manifestările cutanate: erupții scarlatiniforme, urticariene sau purpuricee.

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

Perioada de convalescență se caracterizează prin ameliorarea stării generale: icterul dispare, culoarea urinei și a scaunului devin normale. Se mai pot păstra asemenea semne clinice cum ar fi: dureri ori senzație de greutate în rebordul costal drept, slăbiciune generală moderată.

Forma icterică cu sindromul de colestază (se depistează în 5–10% din cazuri). Se caracterizează prin prezența simptomelor de colestază (icter pronunțat, prurit cutanat chinuitor, subfebrilitate) și modificarea indicilor biochimici de colestază (bilirubina, colesterolul, fosfataza alcalină,

5 nucleotidaza, GGT, β -lipoproteidele). Activitatea ALAT 12–14 mmol/h/l.

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

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

- **forma trenantă manifestă, ce** se manifestă prin simptomatologie clinică și biochimică caracteristică perioadei acute: icter, hepato și splenomegalie, hipertransaminazemie;
- **forma trenantă persistentă** ce se caracterizează prin simptome caracteristice perioadei de convalescență, icterul este absent, se constată hepatomegalie, uneori splenomegalie, testele biochimice cu o regresie lentă;

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

Forme clinice

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

90–98%. Ficatul, de regulă, este mărit la toți bolnavii.

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

Forma subclinică. Tabloul clinic este absent. Ficatul are dimensiuni normale. Bilirubina e normală. Prin puncție-biopsie se depistează modificări pasagere ale ficatului (hepatocitelor) și, deci, se decelează o creștere moderată și de scurtă durată a activității enzimelor (1–2 săptămâni) și dereglări imunologice. Este confirmată prin modificări biochimice (ALAT, ASAT), virusologice și serologice

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

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

Portaj de AgHBs acut și cronic.

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

Frecvența formelor clinice

Forma icterică – 30-40%; Forma anicterică – 30-40%; Forma subclinică și inaparentă – 10-20%

După gravitate: Forma ușoară – 20%; Forma moderată – 60%; Forma severă – 20%; Forma fulminantă – 1%.

Forma ușoară. Simptomele de intoxicație generală sunt moderate, cu o durată de 1–2 săptămâni, ficatul cu 2–3 cm sub rebordul costal drept, nivelul bilirubinei până la 85 mkmol/l, ALAT 10–12 mmol/h/l, proba cu timol și sublimat normale, indexul de protrombină –70–80%.

Forma moderată. Se manifestă prin simptome ale sindromului dispeptic (greață, vomă, scade pofta de mâncare, dureri în rebordul costal drept), cu apariția icterului simptomatologia clinică nu se ameliorează, nivelul bilirubinemiei crește până la 175 mkmol/l, protrombina 60–70%, ficatul 2–5 cm și revine peste 2 luni.

Forma severă. Simptomele de intoxicație generală sunt accentuate (slăbiciune generală marcantă, adinamie, anorexie, greață permanentă, vomă repetată, insomnie, dureri în rebordul costal drept, vertijuri, astenie), hemoragii nazale, gingivale, erupții hemoragice, ficatul 4–5 cm, dureros la palpare, bilirubina – peste 175 mkmol/l, protrombina 50–60%

Diagnosticul

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

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

Testele biochimice de laborator includ determinarea bilirubinei, care în HVB crește considerabil. Testele enzimactice pun în evidență leziunile celulare hepatice (citoliza), care eliberează în sânge o serie de enzime: ALAT, ASAT, F1FA, urocaninaza, SDH, izoenzimele LDH_{5'}, MDH_{3,4'}, A_{3'}, teste de coagulare, care au valoarea de a aprecia severitatea bolii (protrombina, β -lipoproteidele, proba cu sublimat etc.); testele uzuale în diagnosticul diferențial cu icterul mecanic (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, colesterolul, β -lipoproteidele).

Testele specifice pun în evidență numeroși markeri ai prezenței infecției cu virusul hepatic B și anume: AgHBs, AgHBe și anti-HBe, anti-HBcor IgM și anti-HBcor IgG.

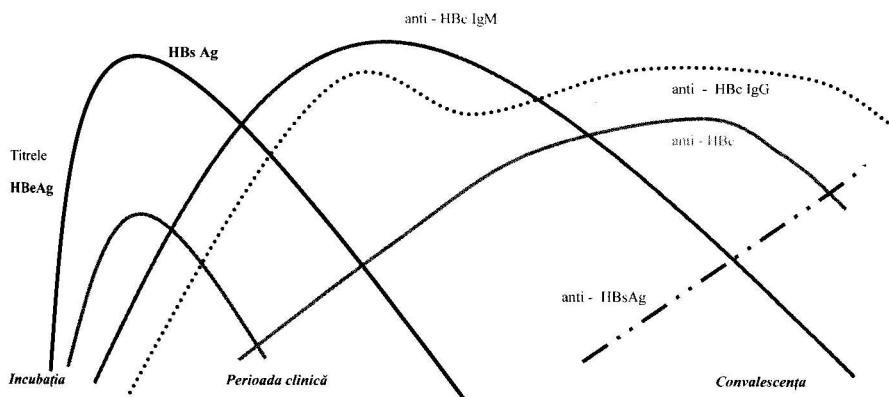


Figura 6. Markerii serologici ai HVBA

În evoluția normală a HVB AgHBs este depistat din perioada de incubație cu 4–8 săptămâni înainte de debutul clinic al bolii. Obținerea unor rezultate negative pentru AgHBs nu înseamnă și infirmarea diagnosticului de HVB. În aceste cazuri **numai decelarea de anti-HBcor IgM**, unicul indicator al infecției acute, permit de a confirma diagnosticul de hepatită virală acută.

Tabelul 6. Markerii VHB și semnificația lor

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

Depistarea de AgHBs și AgHBe are o deosebită importanță nu numai pentru prezența unei infecții cu HVB, dar și pentru infecțiozitatea sângelui (bolnavi, purtători) și de test de prognostic.

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

Diagnosticul diferențial

În perioada preicterică – HVB se va diferenția cu: toxiinfecțiile alimentare, diskinezii biliare, reumatism, poliartrită neinfecțioasă, purpură reumatoidă, nevroze.

În perioada icterică se pun numeroase probleme de diagnostic diferențial. Urmează să se efectueze diferențierea între cele trei mari categorii de icter: ictere hepatice (parenchimotoase), ictere posthepatice (mecanice) și ictere prehepatice (hemolitice).

Ictere hepatice. Diferențierea trebuie făcută cu hepatitele virale de altă etiologie A,D,E, C,F,G, hepatita determinată de virusul EBV (mononucleozică), de virusurile citomegalic, herpetic, febrei galbene, adeno - și enterovirusuri.

Hepatitele bacteriene cu sau fără icter pot apărea în: febra tifoidă, salmoneloze, tuberculoză, sarcoidoză, leptospiroză, sifilisul secundar etc.

Hepatitele toxice cuprind o mare varietate de afecțiuni hepatice însoțite sau nu de icter: hepatita alcoolică, în urma utilizării diverselor substanțe nocive, medicamentoase (tetraciclină, rifampicină, izolanidă, etionamidă, fenotiazinele, anabolizantele de sinteză, anticontracepționale, antitirodine, antidiabetice, anestezice).

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

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

Particularitățile evoluției hepatitei la persoanele de vârstă a treia

- În SUA și Europa HVB acută după vârsta de 65 de ani se întâlnește rar.
- Mai frecvent se întâlnesc formele ușoare și subclinice.
- Debutul maladiei cu simptome ale sindromului de colestază (fosfotaza

alcalină, colesterolul sunt mărite considerabil).

- Markerii replicării virale AgHBe și ADN VHB se decelează în titre mici ori sunt absenți.
- Mortalitatea în formele fulminante crește concomitent cu vârstă.
- Portajul de AgHBs după o HVB acută este de până la 60% (în vârsta tânără până la 10%).
- Evoluția spre hepatocarcinomă este mai frecventă până la 927 cazuri la 100000 locuitori (la vârsta 30–39 este de 197 la 100 000).

Prognosticul și sechele

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

2. Consecințe:

- a. convalescență prelungită;
- b. hepatomegalie;
- c. manifestarea postvirală a sindromului Jilbert;
- d. afectarea căilor biliare (inflamatorie, diskinezie);

3. Continuarea procesului infecțios:

- a. forma trenantă (3–6 luni);
- b. stare de purtător cronic asimptomatic – 5-8%;
- c. hepatita cronică cu activitate 0, minimă, moderată, severă–3-5%;
- d. ciroza hepatică 0,5–1%;
- e. carcinom hepatocelular 0,4–2,2%.

Complicații

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

Tratamentul

1. Repaos la pat.

2. Regim dietetic.

În linii generale tratamentul hepatitei virale B trebuie să fie mai atent, mai complex și mai prelungit decât în hepatita virală A și adaptat formelor clinice.

Cu cel mai bun tratament existent nu pot fi controlate, în mod satisfăcător, cele două manifestări majore ale hepatitei virale: hepatita cu evoluție în necroză acută și hepatită cu evoluție spre hepatită cronică.

Tratamentul va fi efectuat pe baza următoarelor principii:

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

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

Hemostatice vor fi indicate în prezența sindromului hemoragic, care mai frecvent se întâlnește în formele severe și va include etamzilat (dicenon) 12,5%–2 ml i.m. sau/ori i.v. de 3–4 ori în zi; menadionă (vitamina K) 1% 1 ml de 3 ori/zi i.m.; sol. calciu gluconat 10%–10 ml i.v.; sol acid aminocaproic 5%–200 ml perfuzie i.v.

Hepatoprotectoare. În Clinica de Boli infecțioase s-a recomandat drept un remediu excelent **riboxina (inosina)**, care se prezintă ca o substanță anabolică de origine nesteroidă și cu un predecesor al ATF. Se încadrează activ în sinteza nucleotidelor, având concomitent și funcție antioxidantă. În formele ușoare 600–800 mg/zi în 3 prize, în formele moderată și severă intravenos lent sol. 2%–10 ml timp de 10–15 zile. În formele, care evoluează cu steatoză, ar fi binevenite **fosfolipidele esențiale**, ce intervin la refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, proteic și funcția detoxifiantă a ficatului, restabilește și păstrează structura celulară a ficatului și a sistemelor enzimatice fosfolipid-dependente. Vitaminele din componența preparatului devin parte integrată a coenzimelor participante la diverse procese metabolice. În formele ușoare esențiale se administrează câte 2 capsule de 2–3 ori în zi în for-

mele moderate și severe se administrează i.v. 10–20 ml (e de dorit ca conținutul fiolelor să se amestece cu sângele pacientului în proporție de 1:1).

Pacovirina, preparat autohton, elaborat de savanții din RM, C.Spănu și P. Chintea, este glicozid furostanolic obținut din semințe de tomate, manifestă acțiune hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antioxidantă și antivirală. Se indică câte o comprimată de 2 ori pe zi înainte de mese timp de 10–15–30 zile.

Antifibrinolitice și antiproteaze vor fi indicate în formele severe. Sol de aprotonină 100.000–400000 UI/zi în perfuzie i.v.

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

Spasmolitice. **Drotaverină** (No-Spa) comp. 40 mgx1–3 ori/zi per os sol. injectabilă 40 mg/2 ml i.m. ori/sau i.v.; **sol. papaverină** 2%–2 ml s/c i.m.

Odeston 200–400 mg de 3 ori/zi înainte de mese; **duspatalin** 200 mg înainte de mese 2 ori zi (dimineața și seara) timp de 1–2 săptămâni

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

Ameliorarea procesului de digestie. Festal, mezim forte 10.000, kreon 10.000, kreon 25.000, kreon 4000 câte 1–2 dr x 3 ori/zi în timpul meselor.

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

Tratamentul formelor colestatice. Dieta. Se indică alimente, care posedă proprietăți cholechinetice; morcov, varză, căpșune, mere, pepene verde, uleiuri vegetale, rație alimentară în 5–6 prize.

Heptral - se utilizează în tratamentul hepatitelor colestatice în scopul stimulării proceselor metabolice. Doza nictimerală 800–1600 mg per os și parenteral stimulează procesele metabolice. Manifestă acțiune coleretică și colecistochinetică, are proprietăți detoxifiante, regenerative, antioxidante, antifibroze și neuroprotective. Înlătură colestaza intralobulară, favorizează detoxicarea acizilor biliari, crește conținutul acizilor biliari sulfatați și conjugați cu taurină, ceea ce le mărește solubilitatea și eliminarea lor din hepatocite, apoi din urma sulfatării din organism cu urina. Deci, în hepatita virală acută B va fi administrată preponderent în formele cu colestază și co-

lestatice; intern, intramuscular sau în perfuzie intravenoasă. Primele 2–3 săptămâni câte 400–800 mg/zi i.v. lent sau i.m. Pulberea se dizolvă numai în solventul alăturat (soluție de L-lizină). Pentru terapia de menținere câte 800–1600 mg/zi per os în perioadele dintre mese, preferabil în prima jumătate a zilei. Durata tratamentului de menținere este de 2–4 săptămâni. Contraindicații–sarcina (trimestrele I și II), lactația, vârsta sub 18 ani.

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

Din vitamine se prescriu: vitamina A (retinol), vit. E (tocoferol) ori forma combinată aevit, vit. B₁₂.

Remedii, care ameliorează pruritul, – antialergice: atarax, clemastin, raditen, fencarol etc. Se recomandă *absorbenți ai acizilor biliari*–colesteramin și bilignin. Ambele preparate au o masă moleculară mare, nu se dizolvă în apă, fiind rezistenți la enzimele aparatului digestiv, acționează la nivelul lumenului intestinului. Cholesteramina se indică în doza de 4 gr, bilignina de 5–10 gr, în 3 prize, cu 30–40 minute până la mese. Alte remedii vor fi administrate cu 30–60 min până la administrarea absorbentilor.

Polifepan este un adsorbent insolubil în apă. Se administrează oral, înainte de mese câte 1–2 lingurițe de 3–4 ori/zi.

Se dizolvă extempore, se amestecă în decurs de 2 minute cu 100 ml apă, se bea încet.

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

Rifampicina. Mecanismul de acțiune se studiază. 600 mg o dată în zi.

Carbolen 1,0–1,5 (4–6 pastile) de 3 ori/zi după mese cu 1,5–2 ore

Tratamentul etiologic

Luând în considerare faptul că vindecarea în HVBA are loc în 85–90% din cazuri, tratamentul antiviral va fi aplicat în cazurile de cronicizare a procesului

infecțios. Care formă, de regulă, evoluează spre cronicizare? Formele ușoare. Pacientul cu HVBA se monitorizează clinic, biochimic și virusologic și dacă după o lună de tratament patogenetic ameliorare clinică, biochimică și virusologică nu se obține, se inițiază tratament antiviral combinat: interferoni și analogi nucleozidici. Peginterferon alfa 2a (pegasys) 180 micrograme (Firma LaRoche), administrat o dată pe săptămână s.c.+ lamivudină 100 mg/zi, administrat pe cale orală. Durata tratamentului 3–6 luni ori roferon A 5 MU/zi sau 10 MU x 2/săptămână + lamivudina 100 mg/zi.

Lamivudina nu trebuie să fie folosită în monoterapie în HVBA, ținând cont de riscul apariției mutantei YMDD.

Din grupul interferonilor face parte și peginterferon alfa 2b (pegintron), firma Schering – Plough. Pegintron se administrează în doze de 1,5 sau 1,0 micrograme/kg s.c. o dată pe săptămână ori intron A 5 MU/zi sau 10 MU/2/săptămână + lamivudină. Durata tratamentului 3–6 luni.

Alți analogi nucleozidici:

- **Adefovir – dipivoxil.** Exerciță acțiune atât asupra virusului sălbatic, cât și asupra celui rezistent la lamivudină sau ganciclovir. Doza eficientă este de 10 mg/zi.
- **Famciclovir.** Este un prodrug al pencilovirului. Exerciță acțiune inhibitoare asupra replicării VHB, dar cu efect tranzitoriu – 500 mg/zi.
- **Entcavir.** Este un analog carboxilic al guanozinei cu acțiune inhibitoare asupra funcției ADN-polimerazei-VHB. Se administrează în doze de 0,1 mg/zi.
- **Emtricitabina.** Este un derivat, 5-fluorinat al lamivudinei. Spre regret, este inactivă asupra mutantelor YMDD rezistente la lamivudină și poate genera mutante rezistente, asemănătoare celor produse de lamivudină.
- **Clavudina.** Este un analog pirimidinic, care acționează după trifosfatare, inhibând ADN-VHB polimeraza. Se administrează în doze de 100 mg/zi.
- **L-nucleozide.** Sunt nucleozide naturale în configurația β -L din această clasă făcând parte: L-deoxitimidina (L-dT), L-deoxicitidina (L-dC) și L-deoxiadenozina (L-dA). Toate au efect puternic, selectiv și specific de inhibiție asupra hepadnavirusurilor.

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

Imunomodulatori

- **Timozina a1 (thymalfasin-zidaxin)** promovează reconstituirea răspunsului imun, stimulează diferențierea celulelor stem, mărește numărul de celule NK, CD4 și CD8 și sporește răspunsul imun de tip Th2, având și o acțiune antivirală directă, prin creșterea expresiei moleculelor HLA clasa I pe celulele infectate și de inhibare a replicării virale. Se administrează în cantitate de 900 micrograme/m² suprafață corp, de 2 ori pe săptămână 3–6 luni.
- **Timalin (Thymalin).** Se administrează intramuscular 5–10 mg/zi timp de 5 zile (la o cură de tratament 30–100 mg). Pulberea se dizolvă în 1–2 ml soluție fiziologică (sol NaCl 0,9%). Pastile 1–2 / zi timp de 3–10 zile. Durata tratamentului – 6 luni.
- **Tactivin.** Flacoane de 1 ml 0,01%, soluție transparentă, incoloră. Se administrează subcutan în partea superioară a m. deltoid (de regulă, spre seară) 40 micrograme la 1m² de suprafață a corpului (1–2 micrograme/kg) timp de 5–14 zile timp de 3–6 luni.
- **Tamerit (Tamerite).** În flacoane, care conțin 0,1 g tament. Se administrează i.m. 100 mg nictimeral, se dizolvă în 2 ml apă distilată sterilă timp de 10 zile, apoi 100 mg o dată la două zile – 15–20 injecții.
- **Timactid (Thymactide).** Tablete a câte 0,25 mg se administrează 1 pastilă sublingval, o dată în zi până la mese cu interval de 4 zile. Pentru o cură de tratament 5–7 pastile. Tratament repetat peste 1–2 luni
- **Timogen (Thymogen).** Flacoane a câte 0,0001 (0,01 mg), fiole 0,01% 5 ml. Se administrează a câte 50–100 mg i.m. timp de 3–10 zile.
- **Timoptin.** Flacoane a câte 5 mg (conțin 100 mg timoptin). Se administrează subcutan (conținutul flaconului se dizolvă în 0,5–1 ml soluție fiziologică. Doza–70 micrograme la 1 m² de suprafață corporală (100 micrograme). Cura de tratament 4–5 injecții la interval de 4 zile. Aceasta poate fi repetată la fiecare lună până la 6 luni.

Inductori de interferon

Amixin (Tiloron). Tiloronul stimulează sinteza de interferoni alfa, beta și gama în organism, în special celulele epiteliale intestinale hepatocite, limfocite T și neutrofile. Preparatul manifestă acțiune imunomodulatoare și antivirală, stimulează formarea de anticorpi, reduce gradul de imunosupresie, restabilește raportul T-helper/T-supresor, este eficient contra infecțiilor virale: hepatită, gripă, herpes. Mecanismul acțiunii antivirale constă în inhibiția sintezei proteinelor vi-

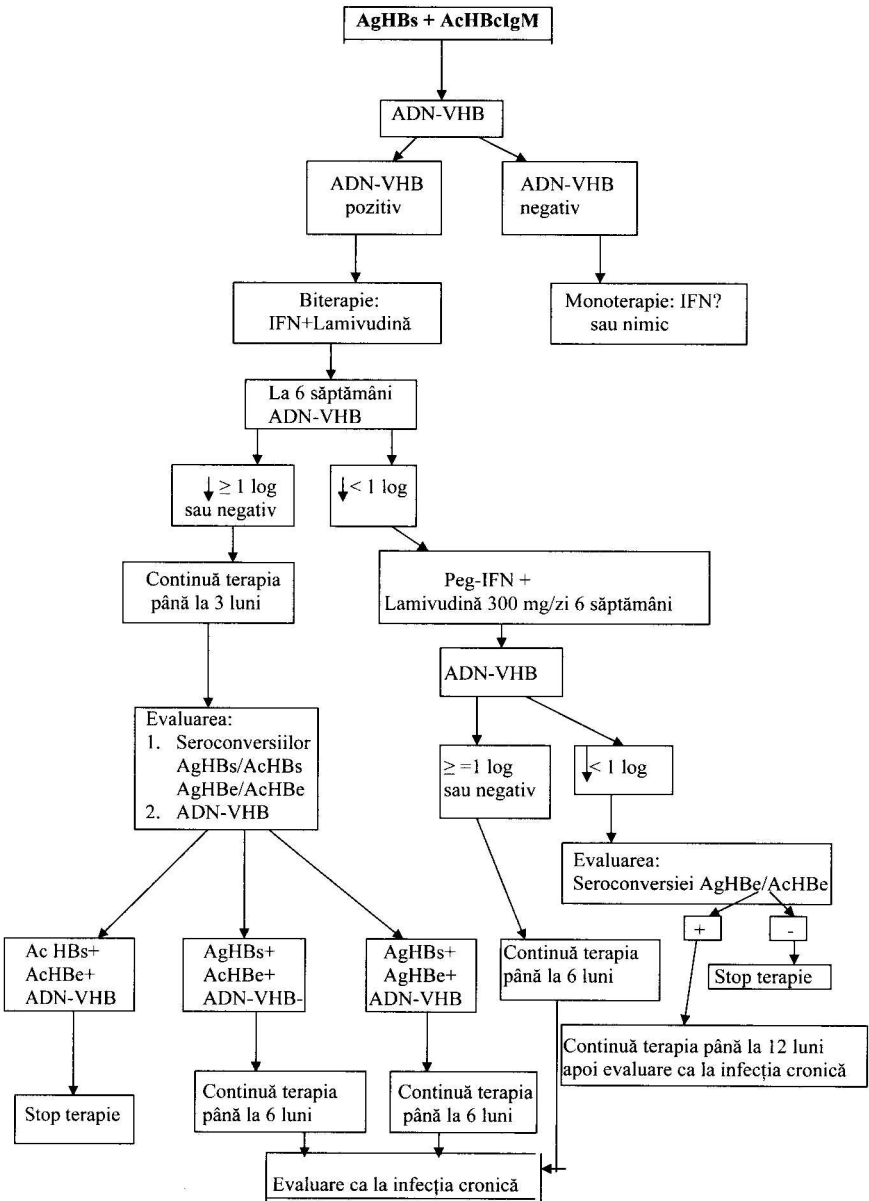


Figura 7. Algoritmul de monitorizare și tratament al infecției virale B

rale specifice în celulele infectate și stoparea reproducerii virusurilor. Preparatul se administrează intern după mese primele 2 zile câte 125 mg, apoi câte 125 mg la fiecare 48 ore. Cura de tratament este de 16 comprimate. În forma trenantă, prima zi se administrează câte 125 mg de 2 ori pe zi, apoi câte 125 mg odată la 48 ore, în total 20 comprimate

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

Tratamentul formelor trenante

Preparate antivirale. Interferonii pegilați+analogi nucleozidici și nucleotidici–6 luni.

Hepatoprotectoare. Silimarina– 140 mg on 2 prize dimineața și seara după mese; **ursofalc** – 2 capsule seara la culcare; **Esențiale** – 2 capsule on timpul mesei on 3 prize; **hepatofalc**–planta –140 mg de 2 ori on zi; **Fosfogliv** – 2 capsule on 3 prize 3–6 luni.

Antioxidante. Tri-V-plus. Compoziție: Vit. A,E,C și microelementele Zn, Seleniu cu efect antioxidant. Un comprimat - o dată în zi.

Imunomodulatorii. Timozina α 1, timalin, tactivin, timogen,timoptin

Inductori de interferoni. Amixin, cicloferon.

Dispensarizare

Regulile de externare din spital:

Vor fi aceleași ca și în HVA. Depistarea de AgHBs în perioada de convalescență nu prezintă o contraindicație pentru externare.

Recomandările necesare la externare sunt aceleași ca și în HVA, numai regimul dietetic se va respecta timp de 12 luni, uneori și mai mult. Durata pierderii temporare a capacității de muncă în HVB va fi de la 16 până la 25 zile după externare din spital.

Supravegherea dispensarică. Convalescenții după HVB vor fi supravegheați de către medicul infecționist ori medicul de familie peste 1,3,6,12 luni de la externare, în caz de cronicizare – o durată mai lungă. În limitele indicate ei vor trece controlul medical și testele de laborator (determinarea bilirubinei, ALAT, ASAT, probei cu timol, sublimat, în cazuri necesare și fracțiile proteice, prezența AgHBs).

Convalescenții după HVB se scot de la evidență, dacă nu se cronicizează și AgHBs nu se mai depistează. În cazul în care AgHBs se depistează, ei vor sta la evidență atât timp, cât acest marker se decelează.

Purtătorii de AgHBs vor trece un control clinic și de laborator (biochimic și serologic) o dată în 6 luni. Dacă rezultatele examenului la AgHBs sunt negative pe parcursul anului, ei vor fi controlați de 5 ori la acest antigen peste 2–3 luni și dacă rezultatele vor fi negative ei vor fi scoși de la evidență.

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

Vaccinarea este indicată:

- nou-născuților;
- tuturor copiilor și adolescenților, care nu au fost vaccinați;
- contacților din focar, în absența contraindicațiilor;
- subiecților aflați în grupe de risc crescut de infectare:

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

Se utilizează vaccinul hepatic B – **ENGERIX B care** este o suspensie sterilă, ce conține antigenul major de suprafață (AgHBs), purificat, al virusului, produs prin tehnica ADN-ului recombinat, absorbit pe hidroxid de aluminiu:

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

Scheme de primovaccinare:

- o schemă rapidă cu vaccinarea la 0–1–2 luni și o doză de rapel la 12 luni;
 - o schemă cu interval mai mare între a 2 și a 3 doză la 0–1–6 luni și o doză de rapel peste 5 ani;
 - o schemă în situații excepționale (cazul persoanelor, care călătoresc în zone cu endemicitate crescută, leziuni cu ace contaminate etc) 0–7–21 zile. O doză de rapel la 12 luni de la prima doză.
- Vaccinarea nou-născuților se începe de la naștere (maternitate), fiind posibile primele două scheme de primovaccinare

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

Efecte adverse. La locul inoculării: dureri tranzitorii, eritem, indurație.

Rare: fatigabilitate, febră, indispoziție, simptome pseudogripale, vertij, cefalee, parestezie, grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, artralгии, mialгии, erupții, prurit, urticarie.

Foarte rare. Anafilaxie, boala serului, sincopă, hipotensiune, paralizie, neurită, encefalită, meningită, artrită, eritem multiform.

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

Nou-născuților din mame cu AgHBe prezent li se administrează imunoglobulinele umane specifice anti-HVB (0,5 ml), la 48 ore de la naștere (protecție 70–80%) urmată de 0,5 ml vaccin anti-HVB simultan sau după 7 zile de viață.

Profilaxia nespecifică a hepatitelor virale B,C și D acute

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

Măsurile față de căile de transmitere:

- Utilizarea utilajului medical (seringi, pipete, scarificatoare etc.) de unică folosință (jetabile).
- Respectarea normelor de sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical.
- Organizarea corectă a lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat.
- Protecția efectivă a tegumentelor, mucoaselor personalului medical la locul de muncă prin asigurarea cu trei seturi de echipament personal, în funcție de specificul activității profesionale.
- Să nu utilizeze obiecte de igienă personală: lamă/aparat de ras, periuța de dinți, trusă de manichiură și pedichiură, pe care le folosesc alte persoane, evitarea contaminării jucăriilor, biberoanelor.
- Limitarea transfuziilor de sânge și derivatele lui, în situații de strictă necesitate.
- Dacă doresc să-și facă tatuaje sau *piercing*, să apeleze la un specialist autorizat, care să garanteze utilizarea instrumentarului steril.
- Reducerea până la maximum în instituțiile medicale a practicării investi-gațiilor parenterale și injecțiilor neargumentate.
- Evitarea înțepăturilor accidentale cu ace contaminate în cazul unui astfel de accident, este recomandat ca persoana respectivă să își facă testul pentru depistarea anticorpilor anti-VHB.
- Folosirea prezervativului pentru protejarea infectării cu VHB pe cale sexuală.
- Testarea la prezența AgHBs, anti-HBs a donatorilor de sânge și plasmă, spermă, țesuturi, cornee, organe.
- Educația sanitară a populației pentru informarea privind simptomatologia HVBA, a riscului de infectare și măsurilor de profilaxie.
- Femeile infectate cu virusurile hepatice B,C și D trebuie să știe că riscul de transmitere a acestuia de la mamă la făt, deși redus (până la 10%), există.

- În situația nedorită a consumului de droguri injectabile trebuie evitată utilizarea în comun a seringilor.
- Instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) să fie asigurate cu aparataj necesar pentru sterilizarea garantată a instrumentarului și mai eficace utilizarea acestuia de o singură folosință.
- În caz de accidentare prin înțepare sau stropire se recomandă: favorizarea sângerării, spălarea abundentă cu apă, aplicare de dezinfectante, timp de 5 minute sub formă de comprese sau în ploaie, cu clorhexidină 0,05%, alcool etilic 70%, apă oxigenată 3%.

HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

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

Hepatita virală C acută (HVCA) constituie o problemă majoră de Sănătate Publică. În întreaga lume, circa 170 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația mondială sunt infectate cu virusul hepatic C (VHC), iar 3–4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul C a fost estimată la 1–3 cazuri la 100.000 persoane anual. Evident, incidența reală a infecției noi cu VHC este mult mai mare (majoritatea cazurilor fiind asimptomatice). S-a constatat că la 80% din cei care au contractat virusul hepatic C, maladia evoluează în formă asimptomatică, amănifestă (adică din 100 de persoane care au contractat virusul C forma acută se întâlnește în 20% din cazuri). HVCA pe parcursul a mai multor ani era inclusă în hepatita „Non A non B”, care ulterior după depistarea în 1988 de o echipă de cercetători de la firma Chiron a unui nou virus cu tropism hepatic specific VHC.

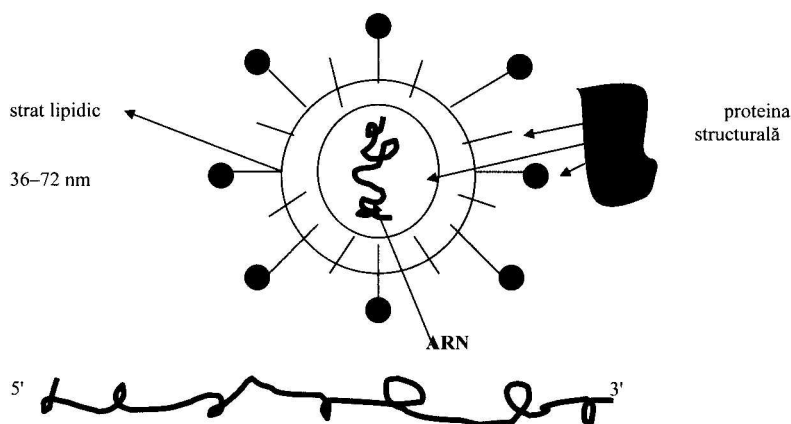


Figura 8. Structura virusului hepatic C

Etiologie. Virusul hepatic C a fost clonat în 1988 din plasma cimpanzeilor infectați cu acest virus. VHC este un hepacivirus ARN (monocatenar) mic cu diametrul de 40–60 nm din familia **flaviviridae**. Cele mai apropiate virusuri umane de VHC sunt: virusurile GB (GB-A și GB-B) și G (VHG), virusul febrei galbene și denga virus.

Anvelopa virală cuprinde un strat lipidic și proteinele anvelopei, care înconjoară capsida ("core"), structură, care include acidul nucleic viral.

Tabelul 7. Structura VHC

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

NCR – regiune noncodantă; C – miezul; E1 – înveliș; E2/NS1 – înveliș; NS2 – protează; NS3 – protează helicază; NS4 – replicază; NS5 – polimerază.

Genomul VHC este reprezentat de un lanț ARN – pozitiv. Lungimea ARN-HCV este de 9,4 Kb (Kilobaze) și cuprinde o regiune 5' non-codantă (NCR) o singură structură deschisă de citire (ORF) de aproximativ 9000 nucleotide (903–9099 baze), și o regiune scurtă 3' NTR.

Extremitatea 5' noncodantă este conservantă și cu cele 324 baze nucleotidice ale ei intervine în replicarea VHC și în patogenia infecției cu HVC. La acest nivel sunt codificate 2 proteine structurale glicozilate de anvelopă (E_1 și E_2) ca și proteina de capsidă (C), asemenea cu proteina core a VHB.

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

Proteinele genomului (C_{22} pentru regiunea C, C_{33c} pentru NS3, C_{100} și 5.1.1. pentru NS4 și NS5 pentru regiunea NS5) sunt folosite în detectarea anticorpilor anti-HVC în diagnostic. Proteina C_{200} reprezintă o fuziune de proteine, cuprinzând C_{33c} și C_{100-3} . Apariția în ficat și în ser a ARN-VHC poate fi markerul unei infecții acute cu VHC, precedând creșterea în ser a ALAT, apariția simptomelor sau anticorpilor față de VHC (anti-HVC). **Anti- C_{22-3} și anti C_{33c} pot fi primii anticorpi anti-HVC ce apar în infecția cu VHC.** Anti-NS5 apar ceva mai târziu, iar apariția anti- C_{100-3} semnifică începutul limitării infecției acute. Nivelele titrului anticorpilor anti- C_{22-3} pot fi menținute crescute o perioadă considerabilă de timp, titrurile anticorpilor anti- C_{33c} , anti NS5 și anti- C_{100-3} scad treptat.

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

Tabelul 8. Tipurile și subtipurile genomice ale VHC

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

VHC este heterogen, iar secvențializarea regiunii NS5 a diferențiat 6 genotipuri (grupuri majore 1–6), cu subtipurile filogenice a,b,c pentru care există 2 clasificări:

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

Okamoto a clasificat VHC în grupuri, subgrupuri, subtipuri, izolate și quasispecii. El descrie 9 grupuri, 23 subgrupuri, 52 izolate în revista Intervirology, 1994.

Genotipurile condiționează severitatea bolii și face posibilă infectarea succesivă cu mai multe tulpini virale, influențează răspunsul la terapia cu interferoni și împiedică prepararea de vaccinuri eficiente.

Subtipurile. Au fost constatate peste 90 de subtipuri, diferă prin 20–23% în secvența nucleotidică cu diferențe importante, în funcție de regiunea genomică și sunt desemnate cu litere mici din alfabetul latin: 1a, 1b, etc.

Izolatele. Desemnează mutații, care prezintă o variație a secvențelor între 2–15% la pacienții cu același subtip.

Cvasispeciile. Reprezintă un pol de variante virale, genetic distincte, dar strâns înrudite, existente la un pacient infectat, care au grad de divergență de 1–5% în secvența nucleotidică.

Prezența cvasispeciilor indică faptul că un subiect infectat nu prezintă o populație virală omogenă, ci un spectru heterogen de variante genomice, care conferă virusului un avantaj de supraviețuire, prin selecția mutantelor cele mai bine adaptate condițiilor de mediu. Studii de **Kinetică virală** au relevat potențialul replicativ ridicat al VHC: zilnic se produc $4 \times 10^{10} - 1 \times 10^{13}$ copii cu $T_{1/2} = 1,5-4,5$ ore și turnover-ul de 97–99,9%, ceea ce înseamnă că într-o singură zi întreaga populație a VHC se reînnoiește. În comparație cu virusul HIV (numărul noilor virioni apăruiți depășește 10 miliarde zilnic). Circa 30–50% dintre virionii existenți la un moment dat provin din celulele infectate în ziua precedentă. Durata medie a unui ciclu replicativ al HIV in vivo este de 1,2 zile. Timpul necesar formării unei noi generații virale este pentru HIV de 2,6 zile). VHB are o rată de replicare înaltă, zilnic producându-se $10^{10}-10^{13}$ virioni. Turnover-ul ($T/2$ pool-ului seric) VHB este de 1–2 zile.

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

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

Tabelul 9. Repartiția geografică a genotipurilor VHC

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

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

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

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

Epidemiologie

Hepatita virală cu virusul C constituie o problemă de sănătate publică mondială. În întreaga lume, circa 170 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația mondială, sunt infectate cu virusul hepatic C, iar 3–4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual. Evident, incidența reală a infecției noi cu VHC este mult mai mare (majoritatea cazurilor fiind asimptomatice).

Republica Moldova este o zonă endemică nu numai pentru hepatitele B și D, dar și C. În ultimii ani în RM s-a constatat o scădere lentă a morbidității prin infecția acută cu virusul hepatic C. În anul 2005 au fost înregistrate 111 (4) cazuri, în anul 2006 – 111 (3) cazuri, în anul 2007 – 101 (2) cazuri. Aportul în studierea HVCA în RM și-au adus savanții C.Andriuță, S.Țibuleac, V.Pânteu, Rodica Gilca, S.Rață.

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

- 0,01–0,05% în Canada, nordul Europei și nordul SUA;
- 0,5–1,5% în Japonia, bazinul Mării Mediterane și sudul SUA;
- 3,5–6,4% în unele regiuni din Africa;
- 4,3% în Republica Moldova, în cercetările din ultimii ani ai secolului XX – 5-6%

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

Infecția VHC se transmite:

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

Principala cale de transmitere este parenterală:

- prin injectare de droguri i.v. folosind repetat sau în colectiv aceleași ace și seringi (28–70%) se infectează adolescenții 15–17 ani și tinerii în vârstă de 18–29 ani;

- Manopere medicale: stomatologice, chirurgicale, ginecologice, angiografii, endoscopii, acupunctura și nemedicale: tatuaj, manichiură, pedichiură cu utilizarea instrumentarului de multiplă folosință;
- la hemodializații cronici și hemofilici politransfuzati, infecția cu VHC apare la 2% (înainte de introducerea testelor anti-VHC și a distrugerii virusului prin încălzire 60–90% dintre bolnavii hemofilici erau anti-VHC pozitivi);
- infecția profesională cu VHC (1–5%) este frecventă la stomatologi, chirurghi, reanimatori, ginecologi, asistente medicale și în alte specialități în care se vine în contact cu sângele pacienților;
- transfuzii de sânge și derivatele acestuia. Frecvența hepatitelor post-transfuzionale a scăzut considerabil, dar 80–90% din totalul lor sunt determinate de VHC.

Transmiterea VHC prin transfuzii de sânge a scăzut considerabil prin controlul donatorilor, dar se menține acolo unde nu există posibilități materiale pentru efectuarea testărilor. Prezența în sânge a ARN-VHC la persoanele cu anticorpii anti-VHC cu valori normale ale transaminazelor justifică considerarea acestora ca fiind potențial infecțioși.

- **Calea habituală:** infectarea intrafamilială de la persoana bolnavă sau purtătoare de VHC, folosirea în comun a aparatului de ras, periștelor de dinți, seringilor și acelor, truselor de manichiură sau a oricăror obiecte tăioase, prin contacte sexuale neprotejate; manopere nemedicale cu instrument contaminat insuficient sterilizat în instituțiile de deservire socială (bărbierit, manichiură, pedichiură, tatuaje, găurirea lobilor urechilor pentru portul cerceilor, instalarea verigilor în ombelic, buze, limbă etc) și modalități de ritual.
- **Calea sexuală** joacă un rol secundar în transmiterea VHC datorită nivelului redus al VHC în spermă și secreția vaginală (5–10%):
 - prostituate – 6%;
 - heterosexuali – 4%;
 - homosexuali – 3%;

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

- infecția perinatală poate fi posibilă (3–9%);
- alaptarea este mai puțin riscantă.
- VHC se transmite prin organele transplantate. Astfel 85–100% din recipienții unui organ ARN VHC pozitiv transplantat fac infecția VHC.

În 20–40% din cazuri calea de transmitere a infecției VHC rămâne necunoscută.

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

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

Patogenie

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

În favoarea mecanismului lezional direct citopatic pledează:

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

Mecanismul lezional indirect, mediat imunologic, este susținut de numeroase fapte.

- s-au evidențiat anticorpi anti-nucleari (ANA), anticorpi anti-mitochondriali (AMA), anticorpi hepato-renali, anti-microsomal (LKM), anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (SLA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA);
- s-au vizualizat agregate limfoide dense cu centrul germinativ, celule dendritice și limfocite B activate înconjurate de limfocite T helper și T citotoxice/supresoare activate. Majoritatea limfocitelor T intrahepatice sunt LTC restricționate HLA I față de antigenele VHC;
- limfocitele T citotoxice provenite de la bolnavii HC VHC lizează în culturi de celule hepatocite autologe restricționate HLA I, în timp ce hepatocitele alogene nerestricționate HLA sunt ignorate;

- deși răspunsul imun celular limitează temporar efectul citopatic a VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresiunea leziunilor hepatice datorită persistenței VHC. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către VHC prin intermediul mutațiilor genomice, a particulelor virale defective, a localizărilor extrahepatice.

Modificările morfologice în hepatita acută virală tip C

În ductele portale și biliare se evidențiază infiltrate limfoide, iar în citoplasma hepatocitelor-corporculi eozinofili caracteristici (tip Mallory), mai rar întâlniți în hepatitele cronice (20%). Infiltrate sau agregate limfocitare din ductele portale sau biliare, ca și modificările de steatoză din citoplasma hepatocitelor, sunt aspecte frecvente, încă din stadiile incipiente ale hepatitei acute virale de tip C.

Depunerile de fier (scor 1–4) la nivelul celulelor sinusoidelor, în hepatocite și în ductele portale sunt prezente la 70% din hepatitele de tip C.

Tabloul clinic

Clasificarea clinică e identică cu cea din HVBA. După formă se disting forme: tipice (icterică cu sindromul de colestază și colestatică, atipice (anicterică, frustă, subclinică, inaparentă și portaj); după gravitate (ușoară, moderată, severă și fulminantă); după evoluție – acută (până la 3 luni), trenantă (4–6 luni), cronică (peste 6 luni), ciroză hepatică și hepatocarcinom.

Forma acută se întâlnește în 10–20% din cazuri. Mai frecvent se depistează formele anicterice. HVC acută forma icterică în RM ocupă de la 3,4% până la 17,8% din structura morbidității totale prin hepatitele virale.

Perioada de incubație variază de la 7–140 zile și peste. În HVC acută post-transfuzională 7–50 zile.

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

- senzație de disconfort digestiv;
- astenie și indispoziție generală;
- artralгии;
- hepatomegalie, ficatul sensibil la palpare;
- splenomegalie (mai rar);
- urină întunecată;

- scaun aholic;
- uneori poate să fie ascensiune termică;
- prurit izolat ori asociat cu alte simptome.

Perioada de stare (icterică) se caracterizează:

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

Icterul are o perioadă de intensitate de 5–10 zile, menținându-se în platou câteva zile, mai rar, săptămâni, după ce scade în decurs de 10–20 zile.

În formele ușoare icterul durează câteva zile, în cele severe și colestatice se poate prelungi peste 30 de zile.

Formele icterice pot evolua cu colestază ori cu sindromul de colestază, ușoare și moderate mai frecvent, forma severă mai rar și forma foarte severă foarte rar. Formele atipice au aceeași simptomatologie ca și în HVBA.

Particularitățile evoluției hepatitelor acute virale la persoanele de vârstă a treia

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

- mai frecvent ciroza se întâlnește la vârsta de 65 ani iar hepatocarcinoma – la 70 ani;
- titrul ARN VHC la pacienții de vârsta a treia este mai mare decât la pacienții tineri.

Manifestările extrahepatice

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

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

Diagnosticul infecției cu VHC se face pe date clinice, epidemiologice și investigații de laborator (molecular biologice și biochimice).

Date clinice debut lent, cu simptome de oboseală, fatigabilitate, greață, uneori vomă, dureri în rebordul costal drept, dureri în articulații. Datele epidemiologice sunt semnificative, dacă există o anamneză parenterală etc. Modificările biochimice cu hipertransaminazemie de 10–15 ori față de normă, testele de disproteinemie, concentrația protrombinei și altele derând cu investigațiile molecular biologice și serologice confirmă diagnosticul de HVCA.

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul molecular-biologic include determinarea ARN-VHC (viremia) ARN-VHC se determină prin:

- tehnica de amplificare b-ADN (branched-chain);
- tehnica PCR (polymerase chain reaction).

Amplificarea prin hibridizare b-ADN (sau c-ADN) poate fi corelată cu modificările histopatologice, dar este mai puțin sensibilă nedetectând viremiile joase.

Testul PCR evidențiază ARN-VHC, confirmând infecțiozitatea la persoanele cu anticorpi anti-VHC.

ARN-VHC poate fi detectat în sânge după **1–2 săptămâni de la infectare**, metoda fiind foarte sensibilă (evidențiază 2000 copii genomice/ml PCR poate fi și cantitativă (nested) sau RT-PCR, care amplifică extremitatea 5' a genomului, secvențele nucleotidice ale regiunii fiind conservate la majoritatea tulpinilor virale izolate. Hibridizarea produselor RT-PCR pe benzi cu oligonucleotide specifice de tip permite diferențierea tipurilor și subtipurilor de VHC.

ARN-VHC poate fi capturat cu ADN-oligomeri complementari regiunii genomice 5' și amplificate ulterior prin b-ADN sensibilitatea metodei, fiind de 350 000 echvalenți genomici/ml.

PCR este indicat pentru diagnosticul hepatitelor acute la seronegativi, la nou-născuți din mame infectate sau pentru monitorizarea tratamentului antiviral; pentru diagnosticul infecției cu VHC la imunodeprimați, hemodializați sau cu transplant hepatic, pentru diagnosticul HC.

Determinarea calitativă a ARN-VHC

Reprezintă cea mai bună metodă pentru documentarea infecției active cu VHC și face apel la tehnici de amplificare. Determinarea calitativă a ARN-VHC este utilă la pacienții anti-VHC-negativi în principal la cei imunocompromiși, care au simptomatologia de hepatită cronică, la subiecți la care se suspectează prezența unei infecții virale C sau la cei anti-VHC pozitivi cu valori normale ALAT.

Testul calitativ pentru determinarea ARN-VHC este pozitiv în infecțiile acute și cronice virale C, cu două excepții:

- pacienții în faza de refacere după infecția acută C, la care nivelul ARN-VHC fluctuează marcat și poate deveni chiar nedetectabile sau
- la pacienții în stadiile finale ale bolii hepatice, determinate de virusul C la care viremia scade sub pragul de detecție.

Determinarea cantitativă a ARN-VHC

Are indicații pentru monitorizarea predicției răspunsului terapeutic și pentru identificarea pacienților nonrăspunzători la tratamentul antiviral. Tehnicile foarte

sensibile de tipul amplificării mediate de transcripție au un prag foarte înalt de detecție (5–10 UI/ml) și pot fi utilizate pentru depistarea viremiei reziduale minime, la sfârșitul tratamentului, acesta fiind un factor predictiv pentru recăderile postterapeutice și servind pentru identificarea pacienților, care ar necesita eventual prelungirea tratamentului antiviral.

Testele de amplificare au unele limite:

- gradul mare de variabilitate între laboratoarele care utilizează sisteme improvizate;
- lipsa standardizării testelor utilizate pentru determinările cantitative ARN-VHC;
- o serie de variabile, care includ condiții improprii de stocare a serului, contaminarea mostrelor, primerii utilizați, contaminarea produsului de amplificare sau eficiența sistemelor de detecție postamplificare.

Din acest motiv, în prezent se recomandă utilizarea sistemelor comerciale standardizate pentru determinarea cantitativă.

Genotiparea

Nu este utilă pentru diagnosticul infecției, dar are un rol determinant în ghidarea terapiei antivirale și în predicția răspunsului.

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

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

- posibilitatea decelării Core Ag VHC în ser și plasmă;
- specificitatea decelării Core Ag VHC;
- prezența Core AgVHC la subiecții seronegativi prin anti-VHC;
- frecvența (90,3%) determinării Core AgVHC în serurile cu prezenți anti-VHC și ARN-VHC;
- o corelare directă dintre concentrația ARN-VHC și decelarea Core AgVHC;
- micșorarea “ferestrei negative” de la momentul infectării până la decelarea anti-VHC.

S-a constatat că Core Ag VHC se decelează în 88% din cazuri (n=24) în a doua zi după determinarea ARN-VHC și mai timpuriu (în medie 26 zile) până la apariția de anticorpi anti-VHC.

Diagnosticul serologic. Examenul serologic evidențiază anticorpi specifici virali, care sunt capturați pe proteinele recombinante ale VHC. Seroconversia

apare după 7–31 săptămâni de la infectare prin transfuzii de sânge („fereastra imunologică”) ori la a 20–150-a zi (în medie la a 50-a zi [Toyoda H, Fucuda Y, Haykawa T et al. Am. J. Gastroenterol, 1999, Aug], anticorpilor fiind puși în evidență prin teste **ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)** cu confirmarea prin **RIBA (recombinant immunoblot assay)**. Testele ELISA sunt specifice și sensibile pentru determinarea anticorpilor anti-VHC corespunzător proteinelor structurale (C22-3) și nestructurale (C 33 c C 100).

Aceste teste sunt de 3 generații și anume:

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

Anticorpilor anti-C 33 apar după 11 (maximum 20) săptămâni de la infectare. Aceste teste permit, în 93% din cazuri, diagnosticul precoce al hepatitei acute cu VHC (după 12 săptămâni de la debutul clinic), anticorpilor față de antigenele C și NS3 de tip IgM fiind detectați înaintea celor de C100-3.

- testele ELISA din generația a III-a au încorporat în plus antigenul recombinat corespunzător regiunii NS5.

la monitorizarea anticorpilor anti-HVC este necesară cunoașterea capacității imunogene a antigenelor virale. Au imunogenitate crescută NS4 (C 100-3) și P 22 (din capsidă), importantă în **diagnosticul formelor cronice**.

Imunogenitatea este dominată la gr 70 (produsă de E2/NS1), folosită pentru genotiparea VHC, sau este nespecifică pentru NS5 (polimeraza), gr. 31 (E1) și NS2.

Pentru diagnosticul formelor asimptomatice este necesară evidențierea anticorpilor față de antigenele: core (anti-VHC core IgM și IgG), nestructurale (anti-VHCNS3, NS4, NS5) și de înveliș (anti-HCV envelope).

Se consideră că pentru diagnosticul formelor cronice sunt informative indicele de decelare a anticorpilor față de antigenele nestructurale NS4 și NS5).

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

Pentru confirmarea importanței diferitor metode de diagnostic în diagnosticul precoce al HVCA.

La catedra **Boli Infecțioase FPM** s-a făcut un studiu comparativ în primele 2 săptămâni de la debut, concomitent s-a investigat ARN-VHC (la 22 genotipul VHC), prin PCR anti-VHC IgM anti VHC sum și spectrul anti-VHC prin ELISA la 35 pacienți.

Rezultate: ARN-VHC a fost decelat la 35 pacienți (100%) titrul de la 800.000 copii/ml până la 3.800000 copii/ml. Genotipul 1b la 21 pacienți (95,5%) și 2a la 1 pacient (4,5%). Anti-VHC IgM a fost pozitiv la 20 (57,1%) pacienți, anti-VHC sum la 4 (11,4%). Spectrul anti-VHC a fost studiat la spitalizare fiind pozitiv în 80% din cazuri și peste 6 luni de la externare în (68,6%).

Tabelul 10. Spectrul anti-VHC la pacienții cu HVC acută la spitalizare și peste 6 luni de la externare a convalescenților

Spectrul anti-HCV	La spitalizare (n=35)			Peste 6 luni (n=35)		
	Nr	Densit. optică	%	Nr	Densit. optică	%
E1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
E2(NS1)	26	1,448±0,10	74,2	18	1,559 ±0,18	51,4
NS2	28	1,422 ±0,09	80,0	24	1,541 ±0,15	68,6
NS3A	27	1,434 ±0,09	77,1	20	1,520 ±0,16	57,1
NS3B	22	1,423 ±0,11	62,8	12	1,795 ±0,23	34,3
NS4A	4	1,057 ±0,14	11,4	8	1,266 ±0,27	22,8
NS4B	4	0,784 ±0,12	11,4	8	1,172 ±0,25	22,8
NS5	0	0,0	0,0	5	0,815 ±0,16	14,3

Din tabel e evident că la 80,0% dintre pacienții investigați la spectrul anti-VHC față de proteinele structurale și nestructurale (preponderent anti-NS1-NS3 A și B) au fost pozitive, iar față de proteinele NS4A și B numai la 4 (11,4%) și față de NS5 anticorpi nu s-au format. Investigațiile efectuate peste 6 luni au demonstrat că la pacienții la care procesul infecțios a avut o evoluție **favorabilă spre vindecare anti-NS4A și B și anti-NS5 nu s-au format**, iar titrul anti-NS1-NS3A+B a fost în descreștere. Prezența anticorpilor în regiunea NS4A și B în titre

mai mari peste 6 luni de la externare față de titrele de la debutul maladiei semnifică formarea unui proces infecțios cronic. Absența anti-NS5 la debutul maladiei și pozitivarea lui după 6 luni de la externarea convalescenților prezintă un prognostic nefavorabil indicând evoluție spre cronicizare.

Diagnosticul biochimic

- indicii sindromului de citoliză directe și indirecte (ALAT, ASAT, bilirubina, monofosfatfructozaldolaza, difosfatfructozaldolaza, sorbitdehidrogenaza, MDH4, LDH5, A3, protrombina);

- indicii sindromului de colestază (fosfataza alcalină, GGTP, β -lipoproteide, 5-nucleotidaza, colesterolul;

- indicii sindromului mezenchimal inflamator (proba cu timol, cu sublimat, γ -globulina etc).

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

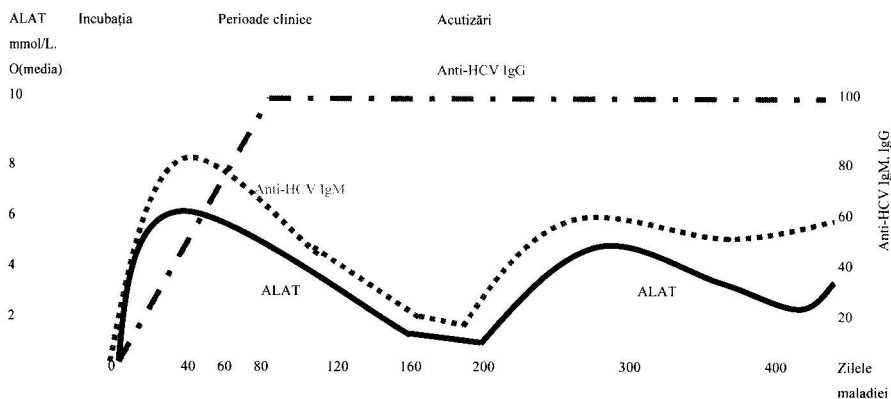


Figura 9. Dinamica activității ALAT și a frecvenței markerilor anti-HCV IgM și IgG în hepatita virală C acută cu cronicizare

Prognosticul și sechelele

Studii prospective controlate histologic au demonstrat că:

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

S-a observat o rată mai mare a **cronicizării** infecției la pacienții care achiziționează infecția la o vârstă mai avansată. Într-un studiu recent s-a demonstrat că rata **cronicizării** la indivizii sub

20 ani a fost de 30%, în timp ce subiecții peste 20 ani au avut o evoluție cronică în 76% din cazuri (Hoofnagle SH Course and aut come of hepatitis C. Hepatology 2002; 36: S 21-5 29)

Sexul. Femeile au o evoluție spre cronicizare mai scăzută decât bărbații. Estrogenii inhibă sinteza citokinei TGF- β implicată în procesul de fibrogenază.

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

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

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

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

- CH în 10–20% de cazuri;
- CCH în 15% de cazuri.

Complicațiile:

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

Tratamentul: Regim la pat, dietetic și tratamentul patogenetic ca și în HVBA. Luând în considerare că procentul de cronicizare este mare (50–90%) tratamentul de elecție trebuie să fie cel antiviral. Tratamentul formelor trenante la fel ca în HVBA.

Tratamentul precoce antiviral al infecției acute cu VHC are scopul de a scădea riscul trecerii spre cronicizare.

Ca și în forma cronică a hepatitei cu VHC, tratamentul combinat interferon+copegus (ribavirină, rebetol) este de elecție.

Primele studii (Almasio, Mirto S, Malleo C. et al. 1991; Ohnishi K., Nomura F., Nakana M. 1991; Omata M., Yokosuka O., Takano S. et. al 1991) au utilizat α și β

interferoni în doze de 3-4,5 mln UI i.m. ori/sau s.c. de 3 ori pe săptămână timp de 1 lună rezultatele erau evaluate conform indicilor biochimici (normalizarea activității ALAT). După 6 luni de la sfârșitul tratamentului ALAT este normală la 50-75% din cei tratați.

Ulterior Calleri G., Collombatto M., Gozzelini M. et al (1998) au utilizat aceeași schemă de tratament cu interferon alfa-2b, dar cu monitorizarea biochimică (ALAT și ASAT) și virusologică (determinarea ARN-VHC) de la 6 până la 22 luni cu transaminaze normale și ARN-VHC nedetectabil în 25% din cazuri.

Tratamentul antiviral de scurtă durată a condus la apariția recăderilor, ceea ce a sugerat prelungirea tratamentului până la 3 luni. În mod global o meta-analiză situează nivelul de răspuns complet la 73% (3 MU 3 ori/săptămână, 3 luni) față de 35% (grupul de control și nivelul prelungit la 1 an la 60% comparativ cu 33% (Poynard T).

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

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

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

Vogel W. a studiat eficacitatea interferonului alfa 2b (Intron A) cu administrare zilnică în doză de 10 mln UI timp de 4-6 săptămâni. După 18 luni de la sfârșitul tratamentului ARN-VHC a fost nedetectabil în 81% (20/22).

Într-un studiu publicat în Jurnalul Hepatology 3y:1721-1733 (2004) se prezintă rolul interferonului pegilat (Pegasys) în tratamentul HVCA: la 20 pacienți le-a fost indicat pegasys+Ribavirină 24 săptămâni la alți 20 pacienți pegasys în monoterapie timp de

24 săptămâni și 14 pacienți care nu au primit tratament antiviral. A fost studiat ARN-VHC și CD4T specifice pentru HVC. Răspuns virusologic susținut în primul lot s-a constatat în 85% din cazuri, iar în lotul al doilea 80%. Din cei 14, care nu au primit tratament antiviral la 5 (31%), a avut loc vindecare spontană.

Modele de tratament în forma acută sunt puține și cele verificate în hepatita cronică cu VHC pot fi aplicate și-n forma acută.

În hepatita virală cronică C eficiența terapiei antivirale s-a obținut după asocierea IFN-alfa (în ultimii ani a interferonului pegilat) cu ribavirină (rebetol, copegus), eficiența: din punct de vedere biochimic, virusologic, histologic. Studii asupra eficacității tratamentului cu interferon pegilat în combinație cu copegus în HVCA în bibliografia de specialitate nu am întâlnit.

Studiile noastre modeste de evaluare a tratamentului cu pegasys și copegus în hepatita acută virală C sunt: în studiu s-au aflat 20 pacienți (8 femei și 12 bărbați cu vârsta 21–43 ani).

Pegasys a fost administrat 180 micrograme s/c odată pe săptămână 3 luni – la 8 pacienți; 6 luni - la 8 pacienți și 12 luni la 4 pacienți. Copegus a fost administrat conform greutateii ponderale în

2 prize dimineața și seara imediat după mese în doze 800–1000–1200 mg/zi. După 3 luni de tratament ARN-VHC nu a fost depistat nici la un pacient. Decizia de a prelungi tratamentul până la 6 și 12 luni, respectiv a fost luată la pacienții cu valori crescute a ALAT. La pacienții, care au continuat tratamentul până la 6 și 12 luni, ARN-VHC nu a fost depistat, iar ALAT s-a normalizat. Terapie cu interferon determină și multiple efecte adverse: sindrom de tip gripal

(60-80%), astenie, anorexie, scăderea ponderală, alopecie, iritabilitate, tulburări tiroidiene, retiniene, migrenă, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, etc.

Efecte secundare ale ribavirinei: modificări cardiopulmonare, renale, teratogene, anemie.

Tratamentul cu interferoni este contraindicat în hepatitele autoimune, tiroidite, ciroze hepatice decompensate, pancitopenii, afecțiuni psihice și insuficiențe organice decompensate. Peste 6 și 12 luni după finisarea tratamentului ARN-VHC a fost negativ la toți pacienții.

Criteriile de externare

- Însănătoșire clinică completă cu normalizarea probelor biochimice ale ficatului.
- Externarea din spital a convalescenților mai poate fi admisă în următoarele cazuri:
 - cu icter moderat, dar cu probele funcționale ale ficatului și dimensiunile ficatului normale;
 - când indicii sindromului de citolizei și probei cu timol rămân moderat

mărite, dar nu mai mult de 1,5–2 ore față de normă, însă s-a normalizat definitiv bilirubina și au dispărut semnele clinice.

Dispensarizarea se va efectua de către medicul de familie și cel infecționist.

- Se va evita efortul fizic și sportul 6 luni.
- Regimul dietetic, dieta 5 se prelungește până la 6–12 luni și peste.
- În caz de vindecare, vor fi scoși de la evidență.
- Durata dispanserizării e de 12 luni. Pacientul va fi examinat clinic, biochimic, la 1,3,6,9 și 12 luni și virusologic la 6 și 12 luni,
- În caz de persistență a procesului infecțios și după 12 luni, supravegherea de dispensar va fi continuată.
- **Caracterul supravegherii dispanserice**

Examenul clinic: acuze; culoarea tegumentelor și sclerelor; dimensiunile ficatului, consistența lui; dimensiunile splinei; culoarea scaunului și a urinei.

Examenul paraclinic: bilirubina; ALAT, ASAT; testul cu timol; testul cu sublimat; fracțiile proteice; examen ultrasonor al ficatului; la necesitate și alte teste biochimice: colesterol, trigliceride, fosfataza alcalină, β -lipoproteidele, GGT, glucoza, anti HVC IgM, anti-HVC sum.

Profilaxia specifică este o problemă încă nerezolvată. Este preparat vaccin cu VHC (preparat din glicoproteinele de anvelopă E2 și E2), dar efectul protector a fost pasager și inconstant.

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

Măsurile față de căile de transmitere: utilizarea utilajului medical (seringi, pipete, scarificatoare etc.) de unică folosință (jetabile), respectarea normelor de sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical, organizarea corectă a lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat; protecția efectivă a tegumentelor, mucoaselor personalului medical la locul de muncă prin asigurarea cu trei seturi de echipament personal, în funcție de specificul activității profesionale; să nu utilizeze obiecte de igienă personală: lamă/aparat de ras, periuța de dinți, trusă de manichiură și pedichiură, pe care le folosesc alte persoane, evitarea contaminării jucăriilor, biberoanelor; limitarea transfuziilor de sânge și derivatele lui, în

situații de strictă necesitate; dacă doresc să-și facă tatuaje sau *piercing*, să apeleze la un specialist autorizat, care să garanteze utilizarea instrumentarului steril; reducerea până la maximum în instituțiile medicale a practicării investigațiilor parenterale și injectiilor neargumentate; evitarea înțepăturilor accidentale cu ace contaminate în cazul unui astfel de accident, este recomandat ca persoana respectivă să își facă testul pentru depistarea anticorpilor anti-VHC; folosirea prezervativului pentru protejarea infectării cu VHC pe cale sexuală; testarea la prezența anti-HVC a donatorilor de sânge și plasmă, spermă, țesuturi, cornee, organe; educația sanitară a populației pentru informarea privind simptomatologia HVCA, a riscului de infectare și măsurilor de profilaxie; femeile infectate cu virulul hepatic C trebuie să știe că riscul de transmitere a acestuia de la mamă la făt, deși redus (până la 10%), există; în situația nedorită a consumului de droguri injectabile trebuie evitată utilizarea în comun a seringilor; instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) să fie asigurate cu aparataj necesar pentru sterilizarea garantată a instrumentarului și mai eficace utilizarea acestuia de o singură folosință.

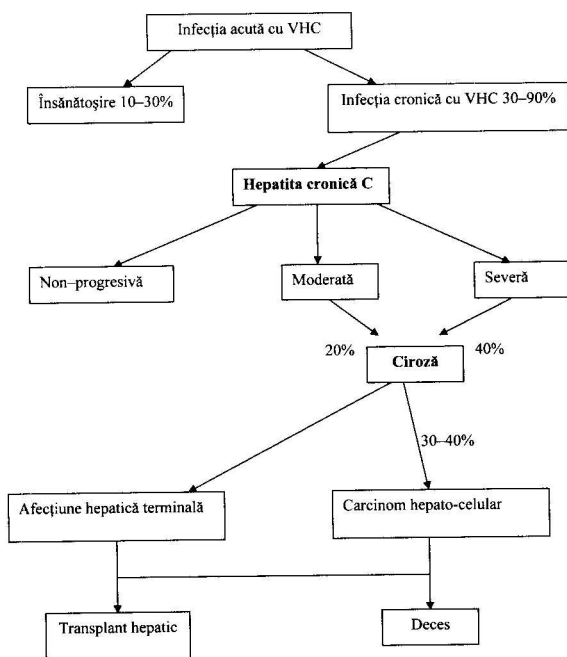


Figura 10. Evoluția infecției cu VHC