

HEPATITA VIRALĂ D ACUTĂ

Hepatita virală D acută (HVDA) este o boală infecțioasă acută sau cronică, antroponoză, provocată de virusul hepatic D (VHD) cu mecanism de transmitere parenteral, care se caracterizează prin afectarea ficatului și a altor organe și sisteme (neuro-endocrine, articulare, hematologice, renale), manifestându-se clinic prin simptome a trei sindroame: dispeptic, astenic și artralgie. HVDA este dereminată de VHD. Denumirea hepatitei D își are origine în limba greacă „al patrulea” înseamnă „delta”, deoarece M.Rizzeto și coautorii, care au depistat agentul patogen, la început credeau, că au descoperit sistemul al patrulea de antigen-anticorpi în HVB.

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

Structura. VHD este de formă sferică, format din înveliș și nucleocapsidă.

Învelișul derivă din AgHBs și asigură protecția exterioară a VHD.

Nucleocapsida (miezul) are un diametru de 18 nm și este formată din antigenul virusului hepatic D (AgVHD) și genomul ARN monocatenar circular, fiecare deținând un rol cheie în replicarea și patogenitatea VHD.

AgVHD este constituit din două proteine: AgVHD mare cu 214 aminoacizi și AgVHD mic cu 195 de aminoacizi, cele două peptide sunt identice. AgVHD mic activează replicarea ARN VHD în timp ce AgVHD mare are un efect contrar, stopând replicarea VHD.

Se disting trei tipuri genetice: I, II, III, din care cel mai răspândit este I cu două subtipuri 1a și 1b.

HVD determinată de 1a evoluează mai ușor, iar 1b—o evoluție mai severă și mai frecvent este depistat la persoanele care se droghează.

Replicarea VHD se desfășoară autonom, independent de VHB și începe prin fixarea și pătrunderea virionului în celula victimă. ARN VHD este transportat prin intermediul AgVHD în nucleu, unde se găsește enzima necesară replicării. Deși ARN VHD se replică autonom, prezența VHB este necesară formării învelișului VHD. Învelișul VHD reunește toate cele trei componente ale AgHBs (antigenul mare, mediu și mic), dar în proporții diferite de cele ale VHB. VHD are aceleași afinități tisulare ca și VHB, dar, deoarece există deosebiri provocate de raportul

diferit sub care se găsesc componentele învelișului VHB și VHD, ultimul nu este prezent în pancreasul sau limfocitele bolnavilor AgHBs pozitivi. Asocierea VHD și VHB se prezintă sub două forme:

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

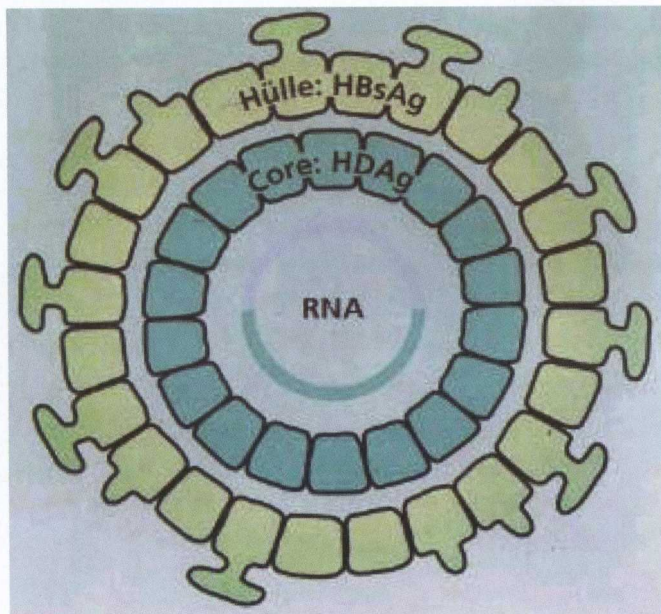


Figura 11. Structura virusului hepatic D

Epidemiologie

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

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

În RM la donatori de sânge anti-HVD s-a fost depistat de la 17,6 până la 20,4% (C.Andriuță 1993). La nordul RM J.Drobeniuc la donatorii de sânge (1988) anti-VHD s-au fost depistați la 6,9% iar la sudul RM la 30,3% din cei examinați. A.Andriuță a constatat că la gravidele AgHBs pozitive anti-HVD s-au depistat în 25% din cazuri. Așadar, RM este o zonă cu endemicitate înaltă a VHD. În RM HVDA a început a fi studiată în 1986 un aport deosebit și-au adus savanții C.Andriuță, N.Paladi. Morbiditatea în ultimii ani a scăzut, în 2007 înregistrându-se 22 cazuri din care numai 2 la copii.

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

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

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

Patogenie. Asocierea simbiotică VHD VHB face dificilă înțelegerea rolului acestor doi virusuri în patogenia HAVD. Ambii virusuri pătrund în hepatocite.

Replicarea VHD are loc în hepatocite și, experimental în unele celule extra-hepatice. Mecanismele patologice includ efectele citopatice directe și secundare prin modificări imunologice indirecte. Infecția cu VHD modifică biosinteza VHB cu scăderea markerilor serici (cantitatea de ADN-VHB se micșorează ori chiar dispare, AgHBs nu se mai depistează, scade cantitatea de AgHBs, iar la 2-10% dispare).

Astfel, s-a observat că în mod obișnuit infecția VHD trece de la o fază precoce a viremiei duale VHD VHB la o fază în care există numai viremie-VHD și se

încheie cu o fază tardivă non-viremică. Pacienții cu perioade lungi de persistență ARN VHD și ADN VHB au o evoluție severă, sugerând că durata viremiei duale influențează semnificativ gravitatea leziunilor hepatice.

Variantele genomice VHB influențează patogenitatea VHD. Astfel, cazurile AgHBe defective și suprainfectate cu VHD dezvoltă forme blânde de HC.

Numeroase studii atrag atenția asupra importanței factorilor legați de gazdă în ceea ce privește forma afectării hepatice. Astfel, calitatea și intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice.

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

Coinfecție, tabloul clinic

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

Perioada prodromală (preicterică) este de la 1 până la 14 zile, debut acut cu febră până la 38–39°C (ca și HVA), sindromul dispeptic, sindromul astenic, sindromul artralgi (mai frecvent ca în HVB), hepatomegalie, splenomegalie (mai rar) sunt mărite chiar de la debutul maladiei, având o importanță în diagnosticul precoce a maladiei, urina brună, scaun aolic (mai rar).

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

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

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

Perioada de convalescență e de mai lungă durată decât în HVB, fiind urmată de vindecare cu o frecvență de 80–95%.

Suprainfecție, tabloul clinic

Perioada de incubație este de 1–2 luni.

Perioada prodromală (preicterică)

Durata acestei perioade este de 3–5 zile: debut acut cu febră 38–39°C, sindromul dispeptic, sindromul astenic, sindromul artralgie, hepatomegalie (ficatul dur la palpare) – 100%, splenomegalie – 100%, uneori mai evidentă decât hepatomegalia, ce nu este caracteristic pentru HVB și coinfecție, ascită.

O particularitate clinică a suprainfecției este evoluția ondulantă, care se manifestă cu agravare multiplă clinică și biochimică, însoțită de intensificarea simptomelor de intoxicație generală, a icterului, creșterii temperaturii, apariția sindromului edemo-ascitic. La bolnavii cu suprainfecție mai frecvent decât în HVB și coinfecție sunt prezente simptomele: greață permanentă, vomă repetată, dureri în abdomen și rebordul costal drept, vertijuri, cefalee, meteorism, sindromul hemoragic. Evoluția spre vindecare este rară, de regulă, spre cronicizare (70–98%), în unele cazuri cu simptome de ciroză hepatică.

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

HVDA coinfecție, diagnosticul specific. În perioada preicterică se determină AgHBs, AgHBe și AgVHD (mai rar). AgVHD antigenul VHD se evidențiază prin testul imunoblot în ficat și în serul sanguin. În perioada icterică se determină AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, apoi anti-HBcor IgG, anti-HVD IgM, apoi anti-HVD-IgG. ARN-VHD va fi evidențiat în sânge și țesutul hepatic, prin tehnici de hibridizare moleculară sau PCR și RT-PCR. Prezența de AgHD și de ARN-VHD în sânge semnifică replicarea VHD. În faza de hepatită acută, apariția acestor markeri este pasageră, dar este persistentă în hepatitele cronice cu VHD.

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

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

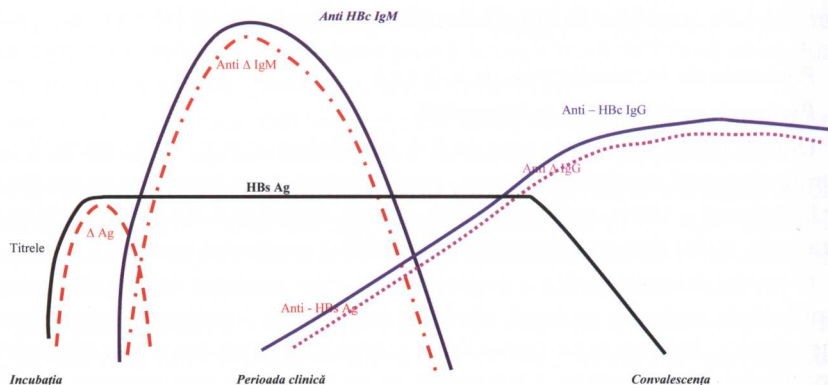


Figura 12. Coinfecția acută DELTA

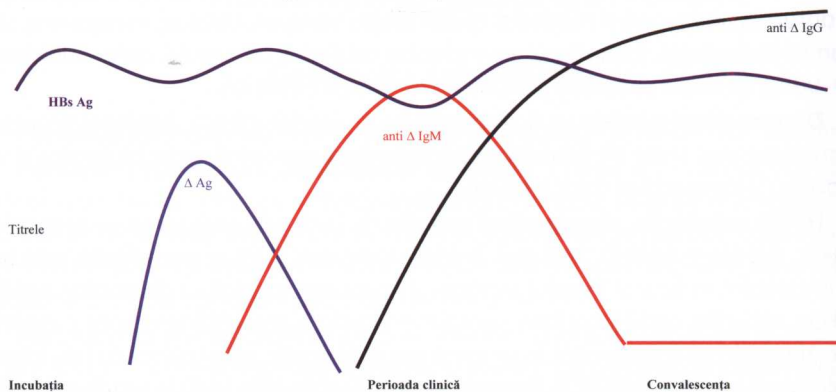


Figura 13. Suprainfecția acută DELTA la purtătorii de HBsAg

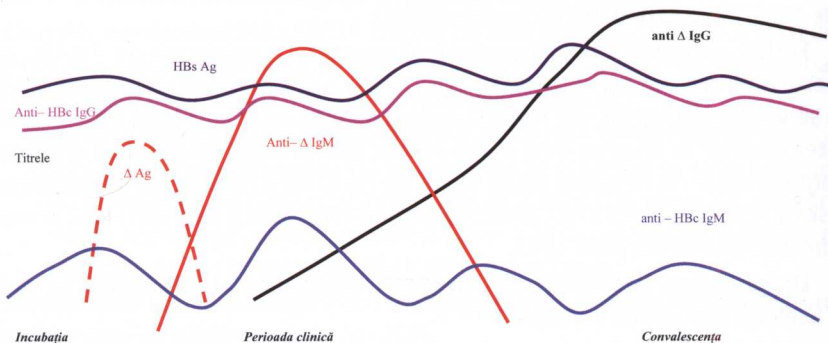


Figura 14. Suprainfecția acută DELTA la bolnavii de HEPATITĂ CRONICĂ B

Prognostic și sechele

• Vindecare (în decurs de 1–2 luni) 80–95% în HVDA coinfecție și până la 30% în HVDA suprainfecție.

• Consecințe:

- convalescență prelungită;
- hepatomegalie;
- manifestarea postvirală a sindromului Jilbert;

• Continuarea procesului infecțios:

- stare de purtător sănătos;
- forma trenantă;
- hepatită cronică – 5-20% în HVDA coinfecție și 70–98% în HVDA suprainfecție;
- ciroză hepatică – 60–70% din hepatita cronică suprainfecție, din care 15% cu evoluție rapidă și 85% cu evoluție lentă (10-20 ani) spre ciroză;
- hepatocarcinom – 20–40% după ciroză HVB+HVD.

Complicații:

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

Tratamentul. Va fi respectat regimul de pat și dietetic ca și în HVBA. În tratamentul patogenetic, particularitățile terapiei formelor colestatice și trenante vor fi aceleași abordări terapeutice ca și în HVBA. Tratamentul etiologic va fi indicat de regulă în HVDA suprainfecție pornind de la procentul mare de cronicizare 70–98%. S-a încercat foscarnetul în formele fulminante, cu câteva rezultate pozitive. Este greu de descifrat mecanismul de acțiune al foscarnetului cu acțiune discutabilă asupra replicării VHD, dar care în mod sigur inhibă replicarea VHB.

Tratamentul de elecție ar fi utilizarea interferonilor pegilați: Pegasys și peginterferon 180 mcg și 1,5 mcg/kg/zi s.c ori/sau i.m. o dată pe săptămână timp de 24–48 săptămâni **monoterapie, deoarece biterapia cu lamivudină** în hepatita virală D cronică s-a dovedit a fi **ineficientă**, lamivudina-potent inhibitor al replicării VHB-nu are efect asupra virusului D și nu s-au putut demonstra efecte sinergice cu interferonul. Biterapia cu alți analogi nucleozidici și nucleotidici necesită încă studii.

Criteriile de externare

Externarea se va efectua: Însănătoșirea clinică completă , normalizarea probelor biochimice ale ficatului.

Externarea din spital a convalescenților mai poate fi admisă în cazurile: cu icter moderat, dar probele funcționale ale ficatului și dimensiunile ficatului sunt normale; când indicii sindromului de citoliză rămân moderat mărite, dar nu mai mult de 1,5–2 ori față de normă, însă s-a normalizat definitiv bilirubina și au dispărut semnele clinice.

Dispensarizare. Supravegherea pacienților după HVD acută coinfecție și suprainfecție. 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 – 12 luni. Pacientul va fi examinat clinic, biochimic și serologic 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 –de supraveghere.

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; Anti-VHD IgM, Anti-VHD sum, Ag HBs, Anti-HBs, AgHBe, Anti-HBe, examen ultrasonografic al ficatului. La necesitate și alte teste biochimice: colesterol, trigliceride, fosfataza alcalină, β -lipoproteidele, GGTP, glucoza.

Profilaxia specifică și nespecifică ca și în HVBA.

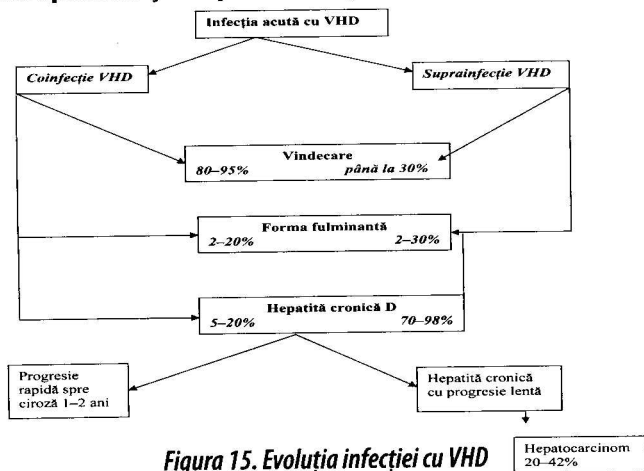


Figura 15. Evoluția infecției cu VHD

HEPATITA VIRALĂ G ACUTĂ

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

Istoric. În 1975 F.Deinhardt et al. au observat că serul unui chirurg în vârstă de 34 ani, care suporta o hepatită virală acută, inoculat intravenos tamarinilor, ultimele s-au îmbolnăvit de hepatită virală acută. Cercetările științifice ulterioare au confirmat existența unor hepatite virale, non A, non B, non C și non E. Se constată că 10–15% dintre pacienții cu hepatită non A, non B, non C, cu transmitere parenterală intră într-un nou grup numit non A, non E. Dacă formele implicate în domeniul diagnosticului (Abbott și Genelabs) și-au concentrat atenția după 1992, asupra cercetării agentului viral susceptibil de a umple acest vid etiologic. În anul 1994, ele au anunțat simultan descoperirea unui nou virus GB (reprezintă inițialele chirurgului găsit purtător al virusului). GBV/Abbott și GBV/Genelabs. În 1995 S.N. Simons et al., prin clonarea moleculară a genomului, evidențiază în plasma tamarinilor infectate experimental, existența virusurilor hepatice VGB-A, VGB-B și VGB-C cu structura asemănătoare flavivirusurilor, familie din care fac parte și virusurile vegetale. Ulterior a fost izolat VGB-C de la persoana cu risc din Africa de Vest. Structura genomului și organizarea VGB-C este realizată în 1996 (Leary T.P.). GB-C a fost evidențiat și la om, producând hepatite idiopatice, cu risc de cronicizare

(8-38%). În 1996 Linen și colab. reușește, grație tehnicilor de biologie moleculară, să constate asemănarea (mai mult de 95%) între secvențele nucleotidice ale virusurilor GB-C și VHG, s-a considerat că reprezintă unul și același virus și au fost reunite sub numele VHG. Primele două virusuri: – GB-A și GB-B– se întâlnesc la primate, în timp ce ultimul – VHG– se găsește la om.

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

NS5a, NS5b). Au fost identificate 3 tipuri majore de VHG: 1 cu subtipurile 1a și 1b (în Africa de Vest); 2 cu subtipurile 2a și 2b (în Africa de Nord, Europa, India, America de Nord) 3 (în China și Japonia)

Tabela 12. Structura genomului VHG

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

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

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

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

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

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

Tabloul clinic. Incubația este de 14 și 145 zile, după transmiterea de transfuzii de sânge.

Debutul și perioada de stare sunt caracterizate prin manifestări atenuate și sărace ca și în HVC. Se întâlnesc forme manifeste (tipice), anicterice, fruste, subclinice, inaparente și portaj. După gravitate forme ușoare, moderate, severe și foarte severe (fulminante și subfulminante); după evoluție acută, trenantă și cronică. V.Uceaikin în anul 2003 la copii a constatat numai forma anicterică cu debut acut cu febră, 38,5°C, greață, vomă, dureri în abdomen, hepato – și splenomegalie, simptomatologia clinică (astenie, scăderea poftei de mâncare, subfebrilitate, păstrându-se încă 14 zile de la debut). Normalizarea indicilor testelor sindromelor de citoliză au fost constatate la 12-a zi, 35-a zi și peste 5 luni de la debut. Campos cu colab și Colombuto P cu colab în 1996 au descris forme clinice, care evoluau cu sindromul biochimic de colestază, cu creșterea considerabilă a valorilor GGTP și fosfatazei alcaline. M.Yoshiba cu colaboratorii au constatat că forma fulminantă, ce se dezvoltă în HVG, are o evoluție clinică mai lentă – de la 16 până la 45 de zile cu letalitate înaltă – 83%.

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

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

Diagnosticul specific

Metoda virusologică. Se depistează ARN-VHG prin PCR sau RT-PCR și bADN pentru oligonucleotide și secvențele lor. ARN-VHG este extras din plasmă sau

ser, iar ADN-ul complementar este obținut după reverstranscriere. RT-PCR amplifică o porțiune a regiunii necodifiante 5' și o secvență de gene NS3 și NS5a. RT-PCR permite monitorizarea viremiei și studii filogenetice.

Metoda serologică Se depistează anticorpi anti-VHG. Proteina E2 a VHG cultivată pe celule CHO, semipurificată și folosită pentru un test imunoenzimatic prototip de detectare a anticorpilor anti-VHG. Răspunsul imun umoral la E2 determină clearance-ul viral. Prezența de anticorpi anti – E2 VHG după dispariția ARN-VHG din ser, semnifică vindecarea infecției.

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

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

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

Complicații:

- Anemie aplastică.
- Inflamație a căilor biliare (colecistită, diskinezie).

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

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

Probleme neelucidate complet:

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

HEPATITA VIRALĂ E ACUTĂ

Hepatita virală E acută este o maladie infecțioasă acută, antropoză, determinată de virusul E cu mecanismul de transmitere fecal-oral (digestiv), care se caracterizează clinic prin simptome a trei sindroame: dispeptic, astenic și cataral.

Hepatita virală E acută (HVEA) este recunoscută din 1980 ca entitate patologică cu transmitere digestivă, desprinsă din grupul hepatitelor non – A non – B ca și hepatita parenterală tip C. În 1983 Balayan M.S s-a infectat cu VHE pe cale digestivă (fecal-oral), având anticorpi protectori față de VHA cu apariția VHE în materiile fecale după 28 – 45 zile, inițial infecția cu VHE a fost numită hepatita enterică non-A non-B. În 1990 este clonat genomul viral (Reyes C.), ceea ce a permis încadrarea VHE în familia Calciviridae, fiind mult asemănător togavirusurilor.

Etiologie. VHE are formă sferică (27 – 30 nm), simetrie icosaedrică și fără anvelopă. Genomul este unicatenar cu polaritate pozitivă, iar molecula ARN poliadenilată. ARN-ul genomic este înconjurat de o capsidă cu 2 proteine, dintre care una este ARN- polimeraza. Extremitatea 5' a genomului, codifică proteinele nestructurale (27 nucleotide), iar capătul 3' (68 nucleotide) codifică proteinele structurale. VHE este heterogen, cu 3 grupuri genetice (tulpini), care provin din Asia de Sud Est (Birmania, India), Asia de Nord și Centrală (China, Pakistan, Kirghizia), America de Nord (Mexic). Heterogenitatea este determinată de extremitatea 5'.

Viabilitatea. VHE, este rezistent la nitrogen lichid, la acțiunea acizilor, bazelor alcaline. Rezistă 4 zile la 4°C, dar instabil la 8°C sau la – 70°C.

Tabela 13. Structura VHE

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

CC1 – cadru de citire informațională, MT – metiltransferaza

Epidemiologie. HVEA este răspândită cu precădere în Asia (India, Pakistan) și în unele regiuni din Africa, America Centrală și de Sud. În zonele tropicale incidența anti-VHE atinge 7 – 17%, în țările cu o economie avansată incidența anti-VHE este sub 2%, în Europa au apărut cazuri rare în Spania (anti-VHE la donatori – 6,8%) și sudul Italiei (anti-VHE la donatori – 3,9%).

Sursa de infecție este omul bolnav cu forme manifeste și amănifeste. VHE se elimină din organismul uman cu materiile fecale în ultima săptămână a pe-

rioadei de incubație și încă 2 săptămâni de la debutul maladiei. Mecanismul de transmitere – fecal-oral (digestiv).

Căile de transmitere: hidrică, alimentară, habituală, sexuală (anal-oral). Cea mai frecventă cale de transmitere este calea hidrică, în Țările din Asia Centrală și de Sud, Africa de Nord și de Est, America Centrală au fost constatate multiple epidemii, calea de răspândire fiind cea hidrică, fiind cauzate de condițiile social-economice precare.

Receptivitatea este generală. Infecția cu VHE este posibilă la orice vârstă dar mai frecventă la vârsta de 15-40 ani, îndeosebi se îmbolnăvesc bărbații, mai rar copiii.

Imunitatea postinfecțională este stabilă, durabilă.

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

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

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

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

Tabloul clinic. Perioada de incubație este de la 2 până la 8 săptămâni (în medie 5 – 6 săptămâni)

Perioada prodromală (preicterică) cu o durată de la 1 – 4 până la 9 zile (în medie 3 – 7 zile). Debut acut sau gradat se manifestă prin simptome ale: sindromului dispeptic (inapetență, greață, vomă, jenă ori dureri în rebordul costal

drept), sindromul astenic (indispoziție generală, cefalee moderată, oboseală), sindromul gripal cu febră se întâlnește rar, hepatomegalie, splenomegalie (rar), urina de culoare brună, scaun aholic. La 1/5 din pacienți simptomele perioadei prodromale sunt absente și maladia debutează cu icter și urină de culoare întunecată.

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

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

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

Diagnosticul pozitiv este stabilit în baza datelor epidemiologice (epidemii hidrice, frecvent în Țările în curs de dezvoltare) sau de apariția hepatitelor virale la gravele clinice și confirmat prin teste serologice și biochimice.

Diagnosticul specific. Metoda microscopică – pentru evidențierea VHE a fost folosită examinarea la microscopul electronic; prin tehnici rapide de imuno-fluorescență (materiile fecale, material din puncție-biopsie).

Metoda serologică – prin ELISA. Se decelează: anti-VHE IgM apar după 1 – 4 săptămâni de la debutul clinic cu valori maxime 1/10000 (în primele 4 săptămâni) și dispar peste 3 luni, anti-VHE IgG (apar mai târziu seroconversie „fereastră imunologică” și în titruri mici persistă ani de zile).

Metoda virusologică – depistarea de ARN-VHE prin PCR și hibridizare din materiile fecale în 50 – 75% din cazuri în perioada precoce a maladii.

Diagnosticul diferențial se va face cu aceleași maladii ca în HVA. Prognosticul imediat și îndepărtat este favorabil. Nu se cronicizează și nu lasă sechele. Riscul letal există numai la gravele.

Complicații. Insuficiența acută hepatică la gravele.

Criteriile de externare și de dispensarizare ca și în HVA.

Tratament. Dat fiind evoluția spontană spre vindecare, nu se impune nici un tratament etiologic. Repaos la pat și regim dietetic ca și în HVA. În contextul

în care suntem în fața unei hepatite acute fulminante, la gravide ar beneficia de același tratament expus în capitolul insuficiența acută hepatică.

Profilaxia specifică Este în studiu un vaccin, care conține o proteină recombinată din capsula de VHE.

Profilaxia nespecifică e ca și în HVA.

HEPATITA VIRALĂ F ACUTĂ

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

HEPATITA VIRALĂ TTV ACUTĂ

T. Nishizawa cu colab. (1997) au depistat un nou virus, care conține ADN la pacienții cu hepatită posttransfuzională non-A, non-C. Virusul a fost denumit TTV de la primele litere a două cuvinte din limba engleză: transfuzion transmitted virus, după calea de transmitere prin transfuzie de sânge. Virusul TTV conține ADN cu dimensiunile 30 – 50 nm cu un genom circular, constituit din 3500 – 4000 nucleotide. A fost constatată o variabilitate majoră de la segmentul 1440 până la 1827 și o regiune constantă. Se cunosc 2 tipuri genetice (1 și 2) cu o diferență de 30%, care la rândul lor cuprind mai multe subtipuri. La început virusul a fost clasat în familia Parvoviridae, ulterior luând structural (molecula monocatenară a ADN) sunt mai aproape de Circoviridae a fost clasificat ca un nou membru al familiei Circoviridae.

Epidemiologie. VTT a fost depistat la donatori în SUA la 1%, Anglia – 1,9 – 10%, Japonia – 12%, Coreea de Sud – 14%, Tailanda – 7 – 30%, Rusia – 10 – 20%, Brazilia – 62%. La bolnavii cu ciroză criptogenă VTT a fost depistat în 15% din cazuri, în hepatitele fulminante la 27%, la hemofilici în 40%, la hemodializați – 44,9% (H. Okamoto et al, 1998). A.E. Gușcin cu colab (2003) a studiat frecvența infecției cu virusul TT la persoanele sănătoase și au constatat că la copii cu vârstă de la 16 până la 14 ani (99 copii) TTV a fost depistat în 73%, iar la donatori de sânge (97 persoane) în 84% din cazuri.

Sursa de infecție este omul bolnav (forme acute și cronice) purtătorii. VTT se transmite pe cale:

- Parenterală;
- Verticală;
- sexuală (posibil);
- intrafamilială.

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

Tabloul clinic. HVTT poate evolua cu forme icterice și anicterice, evoluție ciclică cu simptome ale sindromului disepitic, astenic, hepato – și splenomega-

lie, transaminazemie (8 – 15 ori față de normă). Ameliorarea clinică și biochimică după 16 – 18 săptămâni de la debut. Se cronicizează A.Matsumoto cu colab. a constatat persistența viremiei prin depistare de ADN-TTV timp de 22 ani.

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

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

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

HEPATITA VIRALĂ SENV ACUTĂ

În anul 2000 savanții italieni D. Primi, G.Fiordalisi, J.L.Mantero au depistat virusul SEN și tipurile lui genetice, în sângele unui pacient cu inițialele SEN.

- SENV se prezintă ca un virus cu dimensiuni mici, lipsit de anvelopă, ADN monocatenară (3800 nucleotide);
- după proprietățile biologice și structurale este asemănător cu virusul TTV, face parte din familia Circoviridae;
- există 8 tipuri genetice A,B,C,D,E,F,G și H (Y.Tanacu et al., 2001). Se deosebesc între ele de la 15% până la 20% și se aseamănă cu TTV în 40% și 60%;
- tipurile D și H mai frecvent se depistează în hepatitele posttransfuzionale non – A – non G. SEN-B mai frecvent se depistează la donatori, iar SEN-A la utilizatorii de droguri.

Epidemiologie

Sursa de infecție-umană (bolnav, portaj)

Modul de transmitere:

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

Diagnosticul. A fost elaborat un praimer, care determină prin PCR cele 8 tipuri ale SENV.

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

FORMA FULMINANTĂ A HEPATITELOR VIRALE ACUTE

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

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

Potrivit concepției lui Popper, termenul de insuficiență hepatică delimitează incapacitatea hepatocitelor de a asigura funcția hepatică. Pentru Brown insuficiența hepatică este legătura cu modificări structurale și biochimice ale ficatului. Ch. Trey caracterizează "insuficiența hepatică fulminantă" – cum o denumește el – în modul următor: un sindrom clinic asociat cu necroza acută a celulelor ficatului și modificarea bruscă, severă a funcției ficatului. Ea este caracterizată prin debutul acut și progresiv al icterului, scăderea în dimensiuni a ficatului, factor hepatic și comă hepatică.

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

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

Factorii etiologici principali capabili să determine tabloul clinic al insuficienței hepatice acute sunt 2/3 infecțiile virale (hepatitele virale, mononucleoza infecțioasă, febra galbenă, infecția herpetică, febra Lassa și febra Ebola) și 1/3 factori etiologici neinfecțioși: hepatita acută etilică; medicamente anestetice (halotane, paracetamol și alte medicamente din această grupă) alte medicamente (tetraciclina, antituberculoase), intoxicație cu tetraclorură de carbon, fosforul galben, ciuperci; dereglări metabolice (sindromul Reey la copii, sindromul lchan-(steatoză acută la gravide).

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

Patogenia insuficienței hepatice acute

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

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

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

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

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

Necroza hepatocitelor interesează îndeosebi formațiile subcelulare: mitocondrii (cresc transaminazele serice), reticul rugos (diminuă sinteza proteinelor, inclusiv a acelor cu rol de coagulare), de asemenea datorită ei: este tulburat metabolismul hidrocarbonaților, diminuă producerea de energie (crește conținutul

tul sângelui în acizii piruvic, α -cetoglutaric și lactic), diminuează ciclul enzimatic al ureei (hiperamoniemie) diminuează metabolismul hormonilor (crește insulina circulantă, se produce hipoglicemie) crește conținutul sângelui în aldosteron (se rețin sodiul și apa, dezvoltându-se edemul cerebral).

Tulburările metabolismului proteinelor

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

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

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

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

Echilibrul acido-bazic este tulburat în sensul unei alcaloze mixte: respiratorii și metabolice, iar în final prin apariția de acidoză metabolică. În privința electroliților se produce o hipokaliemie și hiponatriemie.

În concluzie tulburările metabolice acționează drept toxine cerebrale și afectează metabolismul cerebral prin amoniul în sânge și în lichidul cefalorahidian,

creșterea unor acizi grași și a unor aminoacizi cu acțiune toxică asupra creierului, determinând encefalopatia hepatică.

Ritmul de desfășurare a acestei catastrofe metabolice (biochimice) este atât de rapid, încât îl surprinde pe clinician, care de multe ori nu sesizează preludiul biochimic și clinic al acestei forme fulminante, ci numai stadiul de comă, de diferite grade.

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

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

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

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

Precoma II. Stare de confuzie accentuată, deci simptomatologia nervoasă din primul stadiu se accentuează, luând forma de agitație neuromotorie, cu halucinații și delir, uneori extremă ("nebulie hepatică"), tremurături; reflexele sunt prezente.

Matitatea hepatică s-a redus notabil, faetor hepatic intens, sindrom hemoragic posibil.

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

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

Diagnosticul de laborator

Precoma I

Crește bilirubina totală, inclusiv a celei indirecte.

Scăderea în sânge a protrombinei (sub 50%), probei cu sublimat, β -LP, fibrinogenei, factorilor de coagulare V, VII, XIII, activității transaminazelor, LDH₅, A₃. Crește activitatea antiplasminei, PDF, AF. Mai rar se depistează AgHBs, AgHBe și mai frecvent anti-HBs și anti-HBe. Leucocitoza moderată cu neutrofilie și deviere în stânga.

Precoma II

Bilirubinemie accentuată cu creșterea fracției indirecte. Scăderea protrombinei (sub 40 – 30%), probei cu sublimat, β -lipoproteidelor, fibrinogenei, factorilor de coagulare V, VII, XII activității izoenzimelor LDH₅, MDH₄, MDH₃, A₃. Creșterea considerabilă a antiplasminei, PDF, AF. Disparația AgHBs, AgHBe, apariția anti-HBs, anti-HBe. Leucocitoză cu neutrofilie și deviere în stânga.

Coma I

Bilirubinemie accentuată, cu creșterea fracției indirecte. Scăderea pronunțată a protrombinei (20%), probei cu sublimat, β -lipoproteidelor, factorilor de coagulare V, VII, XIII, activității izoenzimelor LDH₅, MDH₄, MDH₃, A₃. Creșterea considerabilă a antiplasminei, PDF, AF. Este absent AgHBs, AgHBe, se depistează anti-HBs, anti-HBe. Leucocitoză cu deviere în stânga.

Coma II

Aceleași modificări ca în coma I

Tratamentul necrozei hepatice acute (insuficienței hepatice acute, forme fulminante)

Insuficiența hepatică fulminantă realizată în această formă de hepatită virală depășește, de obicei, posibilitățile terapeutice actuale, mortalitatea fiind cu cel mai bun tratament de 80 – 85%.

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

1. Terapie de detoxicare – se va administra : sol. glucoză 5%, Ringer-Locke, Hamodez, reopoliglicină (10 ml/kilocorp), Hepasol, Hepasteril A și B (500 – 1000 ml nictimal) aminosol (30 – 35 ml/kilocorp), aminopeptid (20 ml/kilocorp), soluții poliionice (acesodiu, lactosodiu, cuartosodiu, closopiu), plasmă, albumină 5% – 10% – 20%. Volumul de lichid pentru 24 ore va fi de 30 – 50 ml/kg.

2. Blocatori ai membranelor celulare și lizosomilor: corticosteroizi-prednisolonă – la copii până la 1 an 2-5 mg/kilocorp, la adulți – 150 – 300 mg i.m. sau i.v. în 5 – 6 prize, nictimal. – hidrocortizonă – la nou-născuți și copii până la 5 mg/kilocorp, la adulți – 200 – 400 mg i.v. în 5 – 6 prize nictimal.

3. Blocatori ai enzimelor (proteazelor, lizosomilor)

Trasilol 100.000 – 300.000 un;

Contrical 60.000 – 100.000 un;

Gordox 100.000 – 300.000 un-nictimal;

La copii 1500 – 5000 un.

4. Corectarea dezechilibrelor acido-bazic și electrolitic

- În acidoza metabolică;
- sol. bicarbonat de sodiu 4% – 200 – 300 ml perfuzie i.v.;
- cocarboxylaza – 100 – 150 mg i.m.;
- în alcaloza metabolică;
- doze mari de potasiu (până la 10 g);
- sol. acid ascorbinic 5% – 10 ml;
- în hipokaliemie – 1 – 2 g KCL la 50 g glucoză;
- în hiponatriemie – 5 g NaCl la 100 g glucoză.

5. Corecția metabolismului azotic și proteic

Sol. albumini de 5% – 10%, plasmă, aminosol, aminopeptid, hepasteril, hepa-sol.

6. Corectarea tulburărilor de coagulare și sindromului hemoragic

- vitamina K (1 – 4 fiole/zi).
- Aethamzilat de sodiu (dicynon) 12,5% – 2-4 ml i.v.
- Transfuzie de sânge ori de plasmă proaspătă.
- În coagulopatie de consum (în prezența unui laborator capabil să asigure diagnosticul) heparină 15.000 – 30.000 i.v. ori i.m. transfuzii de sânge.
- În fibrinoliza mărită: antifibrinolitici naturali (gordox, contrical, trasilol, antagozan) ori artificiale (sol. ac. aminocapronic 5% 100 – 200 ml perfuzie i.v.).

- În hemoragii gastrice blocatori ai H_2 receptori (prin sondă sol. cimetidină de 10%, famotidină, ranitidină, sol. ac. aminocapronic de 5% t° 4).

7. Controlul și tratamentul edemului cerebral

- Poziția capului la 20 – 40° mai sus de orizontală.
- Administrare de osmodiuretice-manit 1 – 1,5 gr/kilocorp i.v.
- Sol. glucosae 40% – 100 ml.
- Administrare de corticosteroizi, preponderent dexametazonă.

8. Preîntâmpinarea absorbției substanțelor toxice din intestin și combaterea florei intestinale

- stoparea utilizării proteinelor;
- spălarea stomacului (repetată);
- clisme evacuatoare, clisme cu bicarbonat de sodiu peste 12 ore;
- neomicină sau canamicină sulfată 1 g peste 6 ore prin sondă ori clizmă, lactuloză (normază, diufalc, portalc, lactofalc, ivolac) în precomă 30 ml peste 4 – 6 ore, în comă – 200-400 ml peste 2 – 4 ore.

9. Corectarea tulburărilor neuropsihice

- oxibutirat de sodiu 50 – 120 mg/kilocorp i.v. în jet;
- seduxen (diazepam) 0,5% 3 – 4 ml;
- midozelam 0,5% – 3 ml i.v.

10. Corectarea stării de hipoxie

- oxigenare hiperbarică (oxigenul va fi administrat sub presiunea de 2 – 3 atm) timp de 1 – 3 ore; inhalație cu oxigen prin sondă nazală la viteza 2 – 4 l/min.
- Administrare de oxibutirat de sodiu și sibasonă (la copii de la 1 – 3 ani-1 mg, 3 – 7 ani – 2 mg, de la 7 ani – 5 mg/kilocorp).

11. Controlul și tratamentul insuficienței renale acute.

- Lespenefril (4 – 6 fiole) i.v. în jet cu sol. fiziologică
- Lespeflan prin sondă 30 – 50 ml
- osmodiuretice: manit, reogluman, reomacrodex, corecția ișemiei rinichilor se va face prin administrare de dofamină fiole (200 mg) se dizolvă în sol. glucoză 5% – 400.0 i.v. 10 picături pe min..

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

13. Controlul și tratamentul suprainfecțiilor bacteriene în flora grampozitivă se va administra amoxicilină 250 – 500 mg peste 8 ore, la

flora gramnegativă: ciprofloxacina 100 mg peste 12 ore i.v. cu sol. glucoze 5%

14. Procedee speciale

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

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

Tactica curativă în asemenea situații constă în următoarele măsuri:

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

HEPATITELE CRONICE

Sindromul hepatitei cronice

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

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

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

Diagnosticul hepatitelor cronice virale se stabilește în baza:

- tabloului clinic;
- modificărilor biochimice;
- modificărilor morfologice (biopsia ficatului: transcutană „oarbă”, transcutană sub controlul USG și prin laparoscopie) și
- confirmate prin examen serologic (markerii hepatitelor virale) și molecular-biologice (determinarea ARN ori ADN – viral prin PCR);
- statul imunologic celular și umoral: limfocite T (Th, Ts) și B IgA, IgM, IgG, CIC;
- instrumental (examen ultrasonor, scintigrafia ficatului, cu izotopi de Tc99, TC (tomografia computerizată, RMN (rezonanța magnetică nucleară), endoscopia digestivă superioară, colangiografia endoscopică retrogradă;
- chirurgical (laparoscopie).

Tabelul 11

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

Etiologia	Gradul activității inflamatorii			Stadiul	Stadiul fibrozei
	Grad	Portaj	Lobular		
Hepatită cronică	0	Absentă sau minimă	Absentă		
Hepatită cronică B	1	Inflamație portală (HCP)	Inflamație fără necroză	1	Absentă sau limitată la nivelul spațiilor porte lărgite
Hepatita cronică B și D Hepatită cronică C	2	Piecemeal necrosis (necroză bucățică cu bucățică) discret (HCA ușoară)	Necroză focală sau corpi Councilman	2	Fibroză periportală sau septuri portoportale cu arhitectură intactă
Hepatită cronică virală nedeterminată	3	Piecemeal necrosis (necroză bucățică cu bucățică) moderat (HCA moderată)	Necroză focală severă	3	Fibroză periportală cu distrugerea arhitecturii
Hepatită cronică neclasificată ca virală sau autoimună (criptogenă) Hepatită cronică medicamentoasă Hepatită autoimună Ciroză biliară primitivă Colangită sclerozantă primitivă Hepatita Wilson Afectarea hepatică prin deficiența de α_1 -antitripsină	4	Piecemeal necrosis (necroză bucățică cu bucățică) severă (HCH severă)	Bridging necrosis (necroză în punți)	4	Ciroză constituită

Tabloul clinic

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

Uneori, pacienții acuză dureri musculare sau articulare, pierdere ponderală, prurit sau dezvoltă icter. Omisiunea înregistrării simptomatologiei subiective este regretabilă, aceasta influențând adesea în sens negativ calitatea vieții. Este recomandabilă o gradare a severității simptomatologiei subiective, utilizând chestionare, care conțin lista simptomelor, inclusiv gradarea lor pe o scară de la 0 la 4, aprecierea intensității simptomelor pe o scară vizuală analoagă sau scorul Karnofsky modificat.

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

Diagnosticul biochimic

Indicii sindromului de citoliză ("direct")

ALAT – 0,1 – 0,68 mmol/h/l

ASAT – 0,1 – 0,45 mmol/h/l

Aldolaza (difosfat) – 2-13 un

Aldolaza (monofosfat) – 0,1 – 2 un

urocaninaza – nu se determină

LDH 5 – 0,1 – 3,5%

MDH 3 – 5 – 30%

MDH 4 – nu se determină

A₃ – 0,1 – 10%

Indicii sindromului de citoliză ("îndirecți")

Bilirubina generală – 3,59 – 17,95 μmol/l

Bilirubina directă – 0-3,59 μmol/l

Bilirubina indirectă – 3,59 – 14,36 μmol/l

Albumina – 55,2 – 64,2%

Gamaglobulina – 13-19%

Protrombina – 80-100%

Colesterolul – 3,1-6,5 mmol/l

Colesterol liber – 0,8-2,6 mmol/l

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

Indicii sindromului de colestază

Fosfataza alcalină – 0,5 – 1,3 μmol/l

Acizii biliari – 5,1 μmol/l

GGT – 0,24 – 1,44 mmol/l

5 - nucleotidaza – 0,2-0,72 un

B - lipoproteidele – 25-30 un

colesterol – 3,1 – 6,5 mmol/l

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

Indicii sindromului mezenchimal-inflamator

Proba cu timol – 2-4 un

Proba cu sublimat – 1,8-2,2 ml

α₂ - globulina – 4,6 – 9,2 %

γ - globulina – 17,7 – 19,0%

Diagnosticul de laborator biochimic suplimentar

- Determinarea autoanticorpilor (ANA, AMA, SUA, anti-LKM)
- Excluderea unor boli ereditare (hemocromatice, boala Wilson)
- Transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar
- Evaluarea modificărilor dismetabolice: lipidograma, HDLC, LDLC , trigliceride, fosfolipide

Modificările morfologice sunt apreciate prin puncție biopsie hepatică
Knodell și colaboratorii au descris o metodă pentru estimarea leziunilor he-

patice la pacienții cu hepatită activă asimptomatică și care nu poate fi utilizat pentru a determina care din trăsături are o semnificație prognostică.

Tabelul 12. Sistemul de apreciere Knodell (1981)

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

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

Scorul maxim posibil pentru gradare este 18.

Tabelul 13. Indicele de activitate histologică (HAI): scoruri componente (după Ishak și colab., 1995)

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

Tabelul 14. Corelația dintre gradarea numerică și descrierea verbală a biopsiilor

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

Tabelul 15. Stadializarea modificată: modificări arhitecturale, fibroză și ciroză (după Ishak și colab., 1995)

Scorul	Modificarea
0	Absența fibrozei
1	Expansiunea fibroasă a unor spații porte, cu sau fără septe fibroase scurte
2	Expansiunea fibroasă a majorității spațiilor porte, cu sau fără septe fibroase scurte
3	Expansiunea fibroasă a majorității spațiilor porte, cu punți P-P ocazionale
4	Expansiunea fibroasă a spațiilor porte, cu punți marcate P-P, precum și P-C
5	Punți marcate P-P și/sau P-C, cu noduli ocazionali (ciroză incompletă)
6	Ciroză, probabilă sau definită

Tabelul 16. Gradul activității în hepatita cronică (după Ishak și Martin, 1996)

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

Tabelul 17. Gradul fibrozei în hepatita cronică (după Ishak și Martin, 1996)

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

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

Clasificarea hepatitelor cronice C propusă de Grupul METAVIR (după Voigt, 1998)

Hepatita cronică C:

- fără activitate (A0);
- cu activitate minimă (A1);
- cu activitate moderată (A2);
- cu activitate severă (A3);
- fără fibroză (F0)
- cu fibroză portală fără septe (F1);
- cu fibroză portală și câteva septe (F2);
- cu fibroză septală fără ciroză (F3);
- cu ciroză (F4)

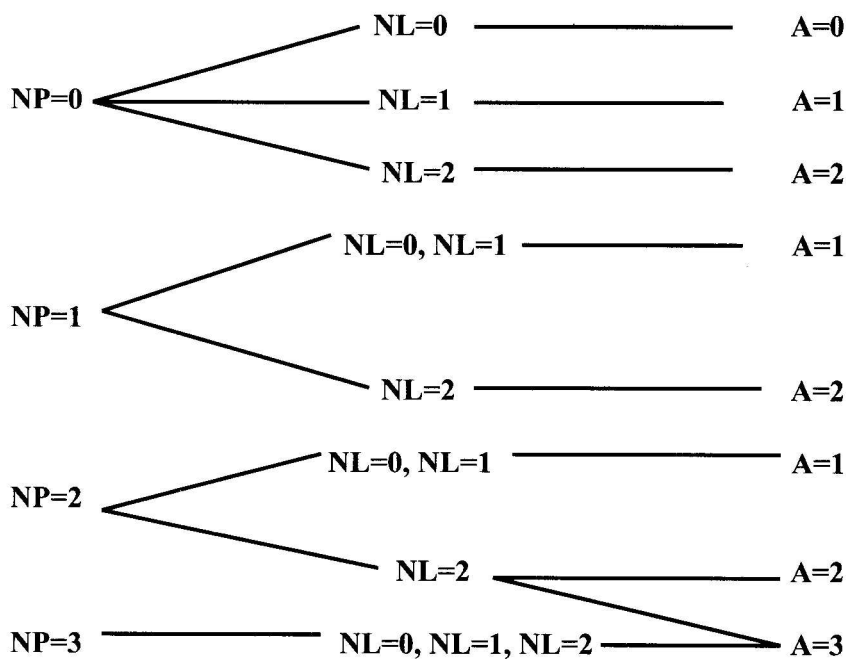


Figura 18. Algoritm al activității unei hepatite cronice (după Voigt, 1998)

Diagnosticul noninvaziv al fibrozei

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

- markerii serici;
- metode imagistice;
- teste genetice.

Pentru determinarea markerilor serologici ai fibrozei pe plan internațional s-a impus un fibrotest promovat de școala franceză. Acesta constă în determinarea a cinci markeri biologici relativ ușor de efectuat din serul pacientului:

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

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

Alte metode de determinare a fibrozei

- Raportul dintre ALAT și trombocite.

În prezent fibrotestul este validat în Europa și SUA.

- Testele imagistice.

Fibroza se evaluează cu ajutorul unui aparat denumit fibroscan (fibroza se determină cu o acuratețe înaltă).

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

În concluzie, fibrotestul este o metodă ce agregă cinci parametri biochimici care pot fi determinați prin aparate automate, este eficientă (3 – 5 euro) și dacă am compara cu valoarea reală a biopsiei (fiind evaluată la peste 1000 euro) munca medicului, a anatomopatologului, reactivii, spitalizarea sau îngrijirea bolnavului, atunci aceasta ar fi o metodă extrem de rentabilă, care ar spori confortul pacientului, ar aduce o siguranță diagnosticului, pentru că fibrotestul departajează pacienții cu fibroză ușoară sau neglijabilă față de cei cu fibroză semnificativă.

Tabelul 18. Markerii serici de investigare a fibrozei hepatice (după Fontana RJ, Lok ASF, 2002)

Markerii	Valoarea
Sinteza și degradarea colagenului P III NP Colagenul tip IV	Marker precoce al fibrogenezei și inflamației; se corelează mai bine cu gradul histologic al inflamației, decât cu fibroza; nivelul scade sub tratamentul cu IFN Marker al fibrozei: nivelul scade sub tratamentul cu IFN
Enzime ale matricei extracelulare TIMP-1 MMP	Inhibitor circulant al metalproteinazelor matriceale; poate crește fibrogeneza; are clearance seric rapid Degradează matricea extracelulară, corelație slabă cu stadiul fibrozei
Componentele matricei extracelulare Acidul hialuronic Laminina Alți markeri TGF- β YKL-40	Glicozaminoglican produs de celulele stelate, nivelul crește la pacienții cu ciroză și scade sub tratamentul cu IFN Glicoproteina membranei bazale; nivelul reflectă severitatea hipertensiunii portale Marker al fibrogenezei; cea mai importantă citokină implicată în activarea și proliferarea celulelor stelate; nivelul scade sub tratamentul cu IFN Glicoproteina de 38 KD, produsă de celulele stelate; nivelul crește la pacienții cu fibroză moderată; sensibilitate la progresiunea fibrozei în timp

P III NP—polipeptida N terminală a colagenului III

TIMP-1—inhibitor tisular al metalproteinazei – 1

MMP—metalproteinază matriceală

TGF- β —factorul transformant al creșterii β

YK-40—membru al familiei chitinazelor la mamifere

Tratamentul hepatitelor virale cronice

Principii generale de tratament antiviral în hepatitele cronice

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

Scopuri imediate:

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

Scopuri de lungă durată

1. Încetenirea sau oprirea progresului maladiei.

2. Prevenirea dezvoltării cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular.
3. Ameliorarea calității vieții pacientului.

Pentru atingerea acestor scopuri pe parcursul tratamentului sunt urmărite obiectivele tratamentului:

1. Clinic.
2. Biochimic.
3. Serologic.
4. Virusologic.
5. Histologic.

Tipurile de răspuns la tratamentul antiviral

Pentru a aprecia rezultatele obținute, au fost elaborate definițiile tipurilor de răspuns la tratamentul antiviral

1. Răspuns complet

Clinic – ameliorarea și dispariția simptomelor.

Biochimic – diminuarea activității și normalizarea ALT.

Serologic:

în HVB – dispariția AgHBe și apariția anti-HBe, dispariția AgHBs și apariția anti-HBs.

în HVC – dispariția anti-HCV IgM;

în HVD – dispariția anti-HDV IgM.

Virusologic:

în HVB – scăderea concentrației și dispariția ADN VHB;

în HVC – scăderea concentrației și dispariția ARN VHC;

în HVD – scăderea concentrației și dispariția ARN-VHD;

histologic – diminuarea modificărilor necroinflamatorii hepatice (scorului HAI) și a fibrozei (F).

2. Răspuns virusologic rapid (RVR). Scăderea încărcăturii virale cu 2 log zecimal UI/ml ori nedetectabil după 4 săptămâni de terapie antivirală.

Clinic-ameliorarea clinică.

Biochimic-scăderea ALAT.

3. Răspuns virusologic precoce (RVP) scăderea încărcăturii virale cu 2 log zecimal UI/ml sau nedetectabil după 12 săptămâni de terapie antivirală

Clinic – ameliorare ori dispariție a simptomelor clinice.

Biochimic – scăderea ori/sau normalizarea ALAT.

4. Lipsa de răspuns: lipsa oricărui din semnele enumerate mai sus după cel puțin trei luni de terapie.

5. Recădere: reapariția oricărui din semnele enumerate mai sus după anularea terapiei cu răspuns parțial sau complet (de obicei ALT sau ARN/ADN).

6. „Breakthrough” („spargere”). Reapariția unuia din semnele enumerate mai sus după răspunsul pozitiv pe parcursul terapiei (de obicei ALT sau ARN/ADN). Răspunsul la tratament se apreciază la sfârșitul tratamentului, însă cel mai important este obținerea răspunsului de lungă durată.

7. Răspuns la sfârșitul tratamentului (RST) Răspunsul complet sau parțial obținut la momentul anulării terapiei.

8. Răspunsul virusologic susținut (RVS) menținerea răspunsului obținut la sfârșitul tratamentului pe un timp de încă 6 – 12 luni.

În funcție de răspunsul manifestat la aplicarea terapiei antivirale, pacienții se divizează în pacienți responderi și pacienți non-responderi

9. Pacienții responderi: pacienții care răspund la tratament.

10. Pacienții non-responderi: pacienții, care nu manifestă răspuns la terapie atât în timpul terapiei, cât și la sfârșitul ei. Dacă un pacient nu a primit niciodată tratament antiviral, el este un **pacient „naiv”**.

În tratamentul antiviral al hepatitelor virale cronice sunt utilizați interferonii, analogii nucleozidici și nucleotidici.

Interferonii

Interferonii (INT) reprezintă un grup de glicoproteine produse de celulele nucleate stimulate viral sau prin inductori ce aparțin clasei citokinelor; ei manifestă proprietăți antivirale, imunoreglatorii și antiproliferative. Au fost descoperiți de Isaacs și Lindemann în 1957 drept factor de interferență și blocare a replicării virale.

Există trei tipuri de INT:

INT-alfa este produs de limfocitele B, limfocitele nule și macrofage. INT-alpha natural este o mixtură de cel puțin 21 glicoproteine fiecare dintre ele formată din 166 aminoacizi codificați de 13 situsuri genetice ale cromozomului 9. Până în prezent au fost izolate și purificate 3 tipuri de alpha-INT; alfa 2a, alfa 2b și alfa 2c. Producții Intron-A (INT-alpha 2b, Schering-Plough) și Roferon- A (INT-alpha 2a, Roche) sunt obținuți prin inginerie genetică și diferă între ei prin aminoacidul din poziția 23: arginină pentru Intron și lizină pentru Roferon. Produsul Wellferone (INT-alpha 2c, Wellcome) este extras și purificat din culturile de limfocite expuse la acțiunea virusurilor și diferă de primele două prin aminoacidul din poziția 24.

INT-beta, produs de fibroblaști și de celulele epiteliale, a fost primul descoperit și precede apariția celorlalți INT drept răspuns la infecția virală. INT-alfa și

beta sunt stabili în mediu acid, recunosc același receptor membranar și sunt codificați de cromozomul 9. INT-alfa și beta blochează replicarea virală, măresc expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate, sporesc activitatea citotoxică a limfocitelor natural killer (NK) și interferează cu diferențierea celulară.

INT-gama este produs de limfocitele T și NK, se descompune în mediu acid, recunoaște un receptor membranar diferit și este codificat de cromozomul 12. INT-gama mărește expresia antigenelor HLA I și II pe membrana limfocitelor ceea ce facilitează cooperarea dintre ele, mărește expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate mai mult decât INT-alfa, stimulează activitatea citotoxică a celulelor T și NK și a macrofagelor, sporește secreția de limfokine și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), inițiază producția de INT-beta de către fibroblaști.

Tabelul 19. Principalele caracteristici ale Interferonilor

Clasa	I	I	II
Tipul	Alpha	Beta	Gamma
Alte denumiri	Leucocitar	Fibroblastic	Imun
Originea	Limfocite B Limfocite nule Macrofage	Fibroblaste Celule epiteliale	Limfocite T Limfocite NK
Cromozomul	9	9	12
Receptorul	Comun alfa și beta	Comun alfa și beta	Diferit
Inductorii	ARN-viral	ARN-viral	Antigene specifice mitogene

Mecanismele de acțiune ale INT-ului sunt:

a) **Antiviral.** Studii recente au demonstrat efectul antiviral complex al INT. Celule neinfectate expuse la INT sunt protejate și nu se infectează. Celulele infectate răspund la stimulul viral prin activarea genelor, care codifică producția INT. Interferonul secretat și eliberat de celula infectată se leagă de receptorii aceleiași celule sau pe alte celule. La 14 – 30 s după ce INT se fixează pe receptorul specific, semnalul este procesat și concretizat prin creșterea rapidă a diacilglicerolului și inozitoltrifosfatului. Diacilglicerolul activează proteinkinazele și consecutiv accelerează fosforilarea și inactivarea factorului 2 de inițiere eukariotică. INT crește expresia 2 – 5 oligoadenilat sintetazei și oligonucleotidelor, care la rândul lor, în prezența ARN-ului viral, activează ribonucleozele și proteina Mx. Ribonucleozele scindează ARN-ul viral și mesager. Proteina Mx inhibă sinteza ARN-ului mesager. Drept urmare, transducția și sinteza proteică virală sunt blocate. Trebuie menționat faptul că INT acționează doar în faza replicării virale și nu are nici o influență asupra virusurilor integrate în genomul celular.

b) **Imunomodulator.** Acțiunea imunomodulatoare a INT este corelată cu creșterea expresiei antigenelor membranare HLA I implicate în procesul de recunoaștere imunologică tip "dual", în care limfocitele T citotoxice și NK identifică antigenul numai în combinație cu antigenul HLA I de pe membrana hepatocitelor. INT optimizează recunoașterea imunologică a hepatocitelor infectate și stimulează activitatea limfocitelor NK prin accelerarea diviziunii și transformării limfocitelor NK noncitotoxice în celule NK citotoxice. De asemenea INT sporește activitatea fagocitară a macrofagelor și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi a limfocitelor și a celulelor NK. În concluzie activitatea antivirală a INT se exercită direct, blocând replicarea virală și indirect, optimizând imunoeliminarea hepatocitelor infectate.

c) **Antitumoral** (antiproliferativ). Activitatea antitumorală a INT se realizează pe trei căi diferite: inhibiția sintezei proteinelor necesare celulelor tumorale în faza G, blocarea sau inhibiția directă a oncogenelor și creșterea răspunsului imun celular antitumoral.

Cele mai importante acțiuni biologice ale INT sunt:

1. acțiunea antivirală nespecifică, acțiuni inhibitorii pe alți paraziți intracelulari;
2. inducția secreției mai multor citokine: IL-1, TNF (tumor necrosis factor), factori de stimulare ai precursorilor granulocitari, inclusiv acțiunea de promovare a propriei activități în urma administrării unor doze mici cu câteva ore înaintea dozei terapeutice (efect de "priming");
3. inhibarea creșterii celulelor normale și transformate;
4. influențarea diferențierii celulare;
5. creșterea expresiei antigenelor CMH din clasa I și II;
6. creșterea activității celulelor NK;
7. creșterea proliferării și diferențierii limfocitelor B și a sintezei de IgG;
8. activarea macrofagelor;
9. sporirea numărului de receptori pentru alte citokine și pentru porțiunea Fc a IgG (mai ales IFN gama).

Interferonii se divizează în 2 clase sau tipuri. Clasa I cuprinde 22 subtipuri de IFN-alfa și un subtip de IFN-beta, clasa II-IFN-gama.

Interferonii de tip I acționează ca inhibitori ai replicării virale, iar de tipul II – ca supresori ai activității imunomodulatorii. IFN de tip I sunt produse drept răspuns la infecțiile virale de către toate celulele nucleate. Leucocitele și limfocitele produc predominant IFN-alfa, iar fibroblaștii și alte celule – predominant IFN-beta. Datele recente sugerează că hepatocitele produc predominant IFN-alfa.

PEG-interferonii

Tehnologia PEG presupune atașarea chimică a polietilenglicol (PEG)-ului de proteinele terapeutice sau molecule mici în scopul intensificării valorii terapeutice. PEG este un polimer relativ non-toxic și non-reactiv, utilizat frecvent în alimente și produse farmaceutice. Avantajele PEG-tehnologiei sunt:

- *extinderea vieții circulante;*
- *toxicitatea scăzută;*
- *stabilitatea crescută;*
- *solubilitatea crescută.*

În unele cazuri PEG poate transforma o proteină din una ineficientă în una eficientă. Utilizarea proteinelor în calitate de preparate terapeutice este limitată din cauza inducerii unui răspuns imunologic. Prin atașarea PEG are loc deguiizarea compusului și reducerea recunoașterii lui de către sistemul imun, ceea ce conduce la imunogenicitate redusă și diminuarea producerii de autoanticorpi. Astfel, frecvența dozărilor poate fi redusă fără diminuarea eficienței sau pot fi administrate doze mai mari pentru obținerea unui efect mai pronunțat.

Conceptul de pegilare a IFN constă în producerea unei molecule, care ar putea menține concentrații terapeutice pe o durată mai lungă prin optimizarea absorbției și distribuției, în același timp descrescând rata clearance-ului și reducerii proteolizei. Aceasta se realizează prin atașarea unei molecule de polietilen glicol (PEG) la IFN standard prin conjugare covalentă. Molecula PEG este un polimer nontoxic care este ușor excretat prin urină, prezentarea sa poate fi liniară sau ramificată. Moleculele PEG mai mari conduc la reducerea clearance-ului renal și absorbție subcutanată mai pronunțată. Cu cât mai mare este greutatea moleculară a PEG-IFN, cu atât mai mare este timpul său de viață, însă cu atât mai mică este activitatea sa antivirală, deci este necesară obținerea raportului optim între acești indici.

Primele formule de PEG-Interferon erau molecule PEG cu un lanț și aveau puține avantaje față de IFN nemodificat. Realizările obținute în tehnologia PEG au condus la elaborarea unor formule PEG mult mai mari, cu mai multe proprietăți benefice. În prezent se produc două formule de IFN pegilat: peginterferon-alfa-2b liniar de 12-kD (IFN-alfa 2b atașat de lanțul simplu de PEG de 12 kD) (pegIntron, Schering-Plough) și peginterferon-alfa-2a ramificat de 40-kD (IFN-alfa atașat de molecula ramificată PEG de 40 kD) (PEGASYS, Hoffmann-La Roche).

Interferonii moderni

În prezent sunt utilizate preparate din *grupul IFN-alfa 2a*:

- roferon A, Hoffmann La Roche (Elveția)

Din grupul IFN- alfa 2b:

- inron A, Schering – Plough (SUA);
- realdiron Biotecna (Lituania);
- reaferon, Viferon (interferon recombinat $\alpha 2b$ + vitamina E și acid ascorbic, supozitorii), Rusia;
- laferon, Biofarm (Ucraina)

Interferonul limfoblastoid (IFN- alfa - ni), Wellferon GlaxoWellcome

Consensus interferon

obținut prin ingineria genetică prin scanarea subtipurilor de IFN:

- Infergen – posedă 88% omologie cu IFN-alfa și 30% cu IFN-beta

PEG - interferon

obținut prin aplicarea tehnologiei PEG (polietilenglicol):

- pegasys (PEG – IFN $\alpha 2\beta$) Hoffmann LaRoche;
- pegIntron (PEG –IFN $\alpha 2\beta$) Schering-Plough.

Contraindicațiile de administrare a interferonului**Contraindicațiile absolute de administrare a interferonului:**

- hepatitele cronice nonvirale;
- ciroza hepatică decompensată (Child C);
- neutropenie și/sau trombocitopenie;
- maladii cronice decompensate (cardiace, renale, psihice: psihoza prezentă sau în antecedente, depresie severă);
- transplantul de organe (cu excepția transplantului de ficat) ;
- hipersensibilitatea la IFN.

Contraindicațiile relative de administrare a interferonului

- diabetul zaharat necontrolat ;
- dereglări autoimune.

Contraindicații absolute de administrare a ribavirinei

- insuficiență renală în stadiul final ;
- anemie ;
- hemoglobinopatii ;
- insuficiență cardiacă ;
- sarcina ;
- absență de metode contraceptive eficiente.

Contraindicații relative de administrare a ribavirinei

- hipertensiune arterială necontrolată ;
- vârsta înaintată.

Reacțiile adverse la tratamentul cu interferon

Reacții adverse precoce. RA precoce se observă în primele zile de la inițierea tratamentului antiviral: sindrom pseudogripal manifestat prin febră, frisoane, stare de rău, tahicardii, artralгии, mialгии, cefalee. Reacțiile adverse precoce pseudogripale sunt previzibile și se observă la majoritatea pacienților. Cel mai des apar peste 6 – 8 ore după începutul tratamentului și sunt mai pronunțate la primele injectări. De obicei, sunt manifestate la dozele de 3 – 6 MU (și mai mari) de IFN alfa. Pentru diminuarea lor se recomandă administrarea de paracetamol 0,5 – 1,0 g cu 30 min înainte de administrarea IFN-ului și administrarea IFN-ului seara.

Reacțiile adverse tardive

Reacțiile adverse tardive se observă după 2 – 4 săptămâni: astenie, irascibilitate, modificări cognitive, depresie, cefalee, dereglare a somnului, grețuri, diaree, pierderea ponderală, tendință spre cădere excesivă a părului, supresie a măduvei osoase, inducție de autoanticorpi etc.

Reacții adverse severe sunt observate extrem de rar, însă necesită anularea terapiei:

- psihoze sau depresie gravă;
- maladii autoimune (tiroidită, hepatită, anemie hemolitică, purpură trombocitopenică);
- insuficiență cardiacă;
- infecții bacteriene;
- insuficiența cardiacă;
- infecții bacteriene.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

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

Patogenie

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

Replicarea VHB presupune parcurgerea mai multor etape succesive

- Primul stadiu al infecției este reprezentat de atașarea și penetrarea virusului în hepatocit. Legarea de membrana plasmatică hepatocitară se realizează prin pre-S1 și, în principal, secvența 21 – 47 a aminoacizilor, legarea fiind blocată de anticorpii pre-S1. Regiunea pre S2 facilitează atașarea și penetrarea virusului în celulă.
- După penetrarea virusului în celulă au loc îndepărtarea anvelopei virale și eliberarea nucleocapsidei în citoplasmă.
- Nucleocapsida este transportată în nucleul celular, unde are loc sinteza ADN-ului complet dublu catenar și formarea ADN-ului circular, închis covalent (ccc ADN). Acesta se organizează la nivelul nucleului în nucleosomi, formând minicromosomi.
- Transcrierea ccc ADN produce ARN pregenomic, care servește drept matriță pentru reverstranscriere ca și mARN pentru producerea proteinelor nucleocapsidei și a polimerazei.
- ARN pregenomic și proteinele nucleocapsidice și polimeraza sunt încapsulate în particule core, în interiorul cărora, are loc reverstranscripția, formându-se catena minus ARN, urmată de sinteza catenei plus ARN.
- Nucleocapsida, care conține ADN matur circular relaxat poate trece prin reticulul endoplasmatic sau aparatul Goldji, unde structura virală se

completează cu proteinele anvelopei și virusul este exportat din celulă, prin aceasta facilitând extensia orizontală a infecției virale B în ficat.

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

Mecanisme înăscute: citochine, sistemul complement, celule NK.

Mecanisme adaptative: umorale – anticorpi neutralizanți, opsonizare; celulare – celule T_4 (helper), celule T_8 (citotoxic).

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

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

Modificările morfologice în hepatita virală B cronică

Biopsia hepatică practică anterior instituirii tratamentului antiviral este testul cu cea mai mare specificitate pentru urmărirea severității hepatitei cronice B. Analiza histologică a fragmentelor recoltate are o sensibilitate și o acuratețe superioară fluctuațiilor aminotransferazelor. Aspecte histologice privesc activitatea necroinflamatorie (grading) și dezvoltării fibrozei hepatice (staging).

În aprecierea grading-ului și staging-ului se recurge la Indicele de Activitate Hepatică (HAI). Calcularea HAI se face cu ajutorul indicelui Ishac sau Knodell. Leziunile, care permit diferențierea hepatitei cronice B de alte hepatopatii cronice, sunt: inflamația portală și periportală sau lobulară, necroza hepatocitară, prezența hepatocitelor „în sticlă mată” („Ground-glass”) și a displaziei. Numărul celulelor „ground-glass” este invers proporțional cu gradul activității inflamatorii. Evidențierea imunohistochimică a markerilor virali la nivelul hepatocitelor va confirma etiologia virală de tip B.

Fazele de evoluție a infecției cu VHB

- Faza de imunotoleranță (activitate minimă) AgHBe pozitiv. Nivelul ADN – 109 – 1010 copii/ml.
- Faza de clearance imun (imunoactivitate) AgHBe pozitiv. Nivelul ADN – 107 – 109 copii/ml.
- Faza de control imun (purător inactiv) AgHBe negativ. Nivelul ADN < 105 copii/ml.
- Faza de reactivare (scăpare imună) AgHBe negativ. ADN > 105 copii/ml.

Din cele 4 faze evolutive ale bolii, tratamentul este indicat doar în faza de clearance imun (de imunoactivitate) și faza de reactivare (de scăpare imună). Aceste două faze sunt caracteristice prin:

- creșteri fluctuante ale transaminazelor;
- creșteri ale nivelului virusului din sânge;
- creșterea activității histologice.

Tabloul clinic

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

Mai rar HVBC se manifestă cu greutate, scăderea poftei de mâncare, senzație de amărăciune în gură:

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

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

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

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

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

Hepatita cronică virală B AgHBe pozitivă

Se întâlnește predominant la bărbați. Leziunile hepatice recunosc o paletă largă de modificări, de la forme minore la cele moderate sau severe și până la ciroza activă. Prevalența HVBC AgHBe pozitivă este de 60%.

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

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

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

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

Hepatita cronică virală B AgHBe negativă

Hepatita cronică AgHBe negativă se definește prin prezența AgHBs mai mult de 6 luni, prin absența AgHBe, prezența anti-HBe, prezența unui nivel seric ADN-VHB > 105 – 106 copii/ml, prin creștere a nivelului ALAT, prezența de leziuni morfologice hepatice de tip necroinflamator, în condițiile excluderii altor cauze de boală hepatică (suprainfecție cu alte virusuri hepatice, abuz de alcool, medicamente hepatotoxice, boli hepatice autoimune sau metabolice).

Prevalența hepatitelor cronice AgHBe negative este de 33% în bazinul Mediteranean, 15% în zona Asia-Pacific și 14% în SUA și Nordul Europei.

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

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

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

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

Diagnosticul

Diagnosticul infecției cu VHB cronice impune:

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

1. Decelarea markerilor de infecție VHB

AgHBs marker al infecției cu VHB (acută, curentă, portaj, cronică). El apare cu 4 – 6 săptămâni (uneori și mai precoce – 1 săptămână de la contactul infectant, succedând pozitivării ADN VHB (PCR), titrul său crește în incubatie, scade

în cursul bolii și dispare la 85 – 90% din pacienți în 12 săptămâni de la debutul bolii.

Persistența AgHBs > 6 luni de la debutul bolii semnifică infecție cronică.

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

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

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

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

Anti-HBcor IgG (sum, total) sunt markerii infecției cronice și acute (peste 3 săptămâni de la debut).

În absența oricărui alt marker serologic de infecție VHB anti-HBc+ în titruri înalte semnifică infectivitate.

2. **Precizarea fazei infecției VHB** se realizează prin testarea anti-HBcor IgM. Ei apar în titru semnificativ la 7–a zi de la debutul maladiei, au un titru maximum în perioada de stare a maladiei și diminuează/dispar în convalescență. Cele mai mari titruri de anti-HBcor IgM la pacienții cu AgHBs+prelungit. În 1 – 5% ale infecției VHB acute unicul marker este anti-HBcor IgM.

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

- **AgHBe**-marker al replicării și infecțiozității, este decelabil la 25% – 60% din cei cu hepatită cronică B. Prezența sa imprimă o evoluție agresivă a bolii hepatice. Apare în infecția acută VHB simultan sau la câteva zile de la apariția AgHBs. Ștergerea sa survine, de regulă, în 2 săptămâni de la debut, mai rar până la 10 săptămâni.
- **Anti-HBe** apar în momentul seroconversiei AgHBe/anti-HBe și denotă o replicare virală redusă la cei cu infecție cronică; în infecția acută – relevând încetarea replicării virale și posibilitatea rezoluției hepatitei. Pierderea AgHBe, dar fără apariția anti-HBe nu constituie seroconversie.

Prezența anti-HBe și ADN-VHB la pacienții AgHBe negativ se întâlnește la cei cu VHB mutant pre-core.

ADN-VHB reflectă replicarea VHB și imprimă o creștere a riscului de progresivitate a bolii hepatice. Este primul marker al infecției VHB acute detectat prin PCR cu 2 săptămâni anterior apariției AgHBs și încă 2 săptămâni după decelarea anti-HBs. Măsurarea lui cantitativă permite aprecierea progresivității hepatitei cronice B și a răspunsului la tratamentul antiviral. Încărcătura virală (nivelul ADN VHB) – 10^2 - 10^5 copii/ml se consideră joasă, 10^8 – medie, 10^9 -înaltă și 10^{10} copii/ml – foarte înaltă.

ADN-polimeraza-reflectă replicarea VHB. Atât în infecția acută, cât și în cea cronică decelarea ADN-P se asociază cu detectarea AgHBe.

ADN-VHB, AgHBe și ADN-P reprezintă markerii cei mai sensibili ai replicării virale. Pozitivarea lor se corelează viremiei și prezenței AgHBc în hepatocite.

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

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

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

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

Evoluție, prognostic

Infecția cronică survine la 2 – 10% dintre adulți și 90% din copiii infectați perinatal. Se apreciază că 62% din infecțiile persistente sunt datorate VHB sălbatic și 35 – 37% mutantului în pre-c. Circa 25 – 50% din infectați cronic sunt viremici, imunotoleranți, 5 – 10% având viremie înaltă. Infecția este latentă la 0,5 – 15% din pacienți, iar la 5 – 10% este trădată de prezența anti-HBcor tot. AgHBs fiind

sub pragul de sensibilitate al testelor diagnostice comerciale ("low-level-arrier"). Factorii, care favorizează rata progresiei bolii hepatice sunt reprezentați de: vârsta înaintată, replicarea virală activă, genotipul C, stadiul fibrozei în momentul stabilirii diagnosticului, severitatea leziunilor necroinflamatoare, prezența de epizoade recurente de exacerbări acute, infecții concomitente cu alte virusuri hepatice (D,C) infecția cu HIV, consumul de alcool. Rata cumulativă a supraviețuirii la 5 ani este de 85% pentru cirozele B compensate, iar pentru cirozele decompensate de 50 – 70% la un an și 14 – 35% la 5 ani. Factorii de prognostic defavorabil sunt: fazele de replicare prelungită, prezența AgHBe (clearance-ul AgHBe se asociază cu o scădere de 2,2 ori a ratei de deces), vârsta înaintată, hipoalbuminemia, trombocitopenia și splenomegalia.

Remisiuni naturale se notează secundar seroconversiei "e" cu o rată anuală de 10 – 17%, iar clearance viral natural cu 1 – 2%. Rareori se notează reconversii la stadiul imunotolerant (-2%).

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

Carcinomul hepatocelular survine în evoluția infecției după decenii de contagiune, asociat, de regulă, unei ciroze inactive, blânde cu o rată anuală de 5,7%. Incidența anuală a CHC în infecția cronică virală B este de 0,1% la purtătorii inactivi, 10% la pacienții cu hepatită cronică netratată, fără ciroză și 3 – 8% la pacienții cu ciroză virală compensată, care provin din ariile cu prevalența înaltă. În statisticele europene, incidența anuală a CHC pe ciroza hepatică B este de 2,2%, iar cea cumulativă pe 5 ani de 9%. Factorii de risc pentru dezvoltarea CHC sunt reprezentați de: sexul masculin (efect tumorigen al androgenilor sau efect protector al estrogenilor), vârsta mai înaintată, prezența cirozei, istoric familial de CHC și coinfecții. De menționat faptul că, deși ciroza reprezintă un factor important de risc pentru dezvoltarea CHC în infecția virală B, CHC poate surveni în 30 – 50% dintre cazuri în absența cirozei.

Tratamentul hepatitei cronice virale B

Când tratăm?

- În faza de clearance imun și
- Faza de reactivare.

Cu ce tratăm?**1. Interferon**

- standard (Roferon A);
- pegylat (Pegasys).

2. Analogi nucleozidici și nucleotidici

- lamivudină;
- adefovir-dipivoxil;
- baraclude;
- clavudină.

3. Imunomodulatorii

- interleucina-12;
- timozina.

4. Cu acțiune specifică anti-VHB

- vaccinarea cu peptide s/s;
- vaccinarea cu epitopi AgHBcor ai LTC cu restricție de histocompatibilitate;
- transferul imunității adoptive.

5. Posibilități terapeutice în curs de investigare

- eliberarea țintită a agenților antivirali;
- oligonucleotide antisens;
- ribosomi;
- mutante dominante negative.

6. Tratament combinat

- interferon și lamivudină;
- interferon și adefovir;
- interferon și baraclude.

Tabelul 20. Schema terapeutică și durata tratamentului în hepatita cronică VHB AgHBe+

DNA-VHB	ALT	Atitudine terapeutică
> 105 copii/ml (> 20.000 UI/ml)	> 2 x N	Tratament, fără a necesita PBH. Tratament de primă linie cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudina în caz de rezistență.
> 105 copii/ml (> 20.000 UI/ml)	≤ 2 x N	PBH; în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu IFN/PEG-IFN, ETV, ADV. LAM în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă—urmărire.

< 105 copii/ml (< 20.000 UI/ml)	> 2 x N	PBH; în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu IFN/PEG–IFN, ETV, ADV. LAM în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă–urmărire.
< 105 copii/ml (< 20.000 UI/ml)	≤ 2 x N	Nu necesită tratament – urmărire.

Tabelul 21. Schema terapeutică și durata tratamentului în hepatita cronică VHB AgHBe-

ADN VHB copii/ml	ALAT	Recomandări terapeutice
< 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	<2 X N	Tratament nu se indică. Monitorizați la fiecare 3 luni pentru 1 an, ca să vă asigurați de stabilitate, apoi la fiecare 6 – 12 luni
< 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	>2 X N	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu INF/PEG-INF, entecavir, adefovir. Lamivudina în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă monitorizare în dinamică.
≥ 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	<2 X N	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu interferoni, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă – monitorizare în dinamică.
> 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	>2 X N	Tratament fără a necesita PBH. Tratament de primă linie cu interferoni pegilați, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență.

Tratament cu interferoni pegasys-180 mcg/săpt subcutan și peginterferon alfa 2b-1,5 mcg/kg/săptămână 48 săptămâni ori/sau Roferon A și Intron A 9 – 10 ml UI de 3 ori săptămână. Analogi nucleozidici și nucleotidici: lamivudina – 100 mg o dată în zi-48-72 săptămâni; adefovir – dipivoxil – 10 mg/zi – 48 săptămâni, baraclude – 0,5 mg/zi – 48 săptămâni, telbivudină 600 mg/zi-48 săptămâni. Analogii nucleozidici și nucleotidici se administrează per oral.

Eficiența terapeutică

Rata de răspuns susținut este apreciată la 30 – 40% dintre pacienții AgHBe pozitiv și cu ALAT crescut. La pacienții cu nivelul inițial ALAT normal sau crescut nesemnificativ, clearance-ul AgHBe se produce la mai puțin de 10% dintre cazuri. În privința durabilității răspunsului, urmărirea pe durata a 4 – 8 ani a evidențiat faptul că clearance-ul AgHBe este durabil la 80 – 90% dintre cazuri. Clearance-ul AgHBs este numai de 5 – 10% la un an de la inițierea tratamentului, rata cumulativă la 5 ani este de 11 – 20%, iar la 11 ani de 71%.

În hepatita cronică AgHBe negativă răspunsul la sfârșit de tratament este cuprins între 38 și 90%, față de 0-37% la lotul de control, dar rata de răspuns susținut nu depășește 15 – 18%.

Clearance-ul AgHBs este obținut la 15 – 30% dintre pacienți. Tratamentul cu Lamivudină-RVS după 48 săptămâni de tratament este de 18%, peste 5 ani de tratament – 69%. Tratamentul cu adefovir după 48 săptămâni RVS a fost de 18%, după 4 ani de tratament – 78%. Peste 1 an de tratament ALAT s-a normalizat în 78% din cazuri. Tratamentul cu pegIntron în hepatita cronică virală B AgHBe pozitivă a condus la negativarea ADN-VHB în 59% din cazuri; pegIntron+lamivudină – 60% și numai lamivudină în 44% din cazuri. Tratamentul antiviral cu pegIntron în hepatita virală B cronică AgHBe negativă s-a soldat cu negativarea ADN-VHB în 19% din cazuri, pegIntron+lamivudină – 20% și numai cu lamivudină – în 17% din cazuri.

În cazurile de formare a rezistenței către lamivudină se utiliza adefovir-dipivoxil. S.J. Hadziyannis cu aut. (a. 2003) a utilizat în tratamentul a 185 bolnavi cu diagnosticul HVBC AgHBe negativă și s-au obținut: ameliorare histologică în 64% din cazuri, ADN-VHB-nedetectabil în 51%, ALAT s-a normalizat la 72%, mutante nu au fost depistate. Studiul 026 (2006-2007) este unul randomizat, dublu orb, multicentric internațional care compară 10 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg lamivudină (LVD) administrată o dată pe zi la pacienții cu HVBC rezistenți la LVD. La 48 de săptămâni, 19% din pacienții rezistenți la LVD și tratați cu baraclude (n=141) a prezentat încărcătura virală nedetectabilă (VS 1% din pacienții tratați cu LVD, n=145). Până la 96 de săptămâni rata cumulativă de încărcătură virală nedetectabilă a fost 30% la pacienții rezistenți la LVD tratați cu baraclude (comparativ cu 1% la pacienții tratați cu LVD). Normalizarea la pacienții rezistenți la LVD tratați până la 96 săptămâni a fost constantă în 85% din cazuri (VS de 29% la pacienții tratați cu lamivudină). Studiul 027 (2006 – 2007) – un studiu randomizat, dublu orb-multicentric internațional, care compară 0,5 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg LVD administrată o dată pe zi cu hepatită virală B cronică AgHBe negativă, netratată anterior cu nucleozide. Încărcătura virală nedetectabilă la 48 de săptămâni (n.p.-325) a fost decelată în 90% din cazuri, la cei tratați cu LVD în 72% din cazuri. Rate de răspuns cumulativ până la 96 de săptămâni au fost constatate la 94% din cei tratați cu entecavir și la 77% din cei tratați cu lamivudină. Baraclude va fi administrat 0,5 mg/zi per os pentru pacienții naivi la nucleozide și 1 mg/zi pentru pacienții rezistenți la LVD. Reacții adverse care au fost depistate în tratamentul cu baraclude, au fost: cefalee (9%), fatigabilitate (6%), amețeli (4%), greață (3%).

La catedrele Boli infecțioase a USMF „Nicolae Testemițanu” s-a efectuat un studiu în care au fost incluși 30 bolnavi cu HVBC, repartizați în 2 loturi:

În I lot au fost incluși 15 bolnavi, cărora li s-a administrat lamivudina și pharmacin (vaccin anti-VHB), în lotul II – 15 bolnavi cărora li s-a administrat numai lamivudină din care s-au tras următoarele concluzii:

- Tratamentul cu lamivudină în HVBC, doza de 100 mg/zi, timp de un an, are o acțiune benefică asupra maladiei, asigurând ameliorarea tabloului clinic, dispariția sau diminuarea încărcăturii virale la 70% dintre bolnavi. El contribuie la îmbunătățirea modificărilor morfologice hepatice în 71,4% din cazuri, normalizarea indicilor biochimici în 100% din cazuri, iar răspunsul complet fiind înregistrat la 42,8% dintre bolnavii investigați.
- Biterapia cu lamivudină și pharmacin au adus la o ameliorare mai vădită a simptomatologiei clinice, indicilor biochimici și virusologici în raport cu monoterapia cu lamivudină.
- În cazul tratamentului cu lamivudină, adefovir sau baraclude, după ce are loc seroconversia AgHBe și anti-HBe și scade în dinamică nivelul ADN VHB, tratamentul se prelungește până nu se determină ADN VHB prin PCR, apoi se continuă încă 6 luni.

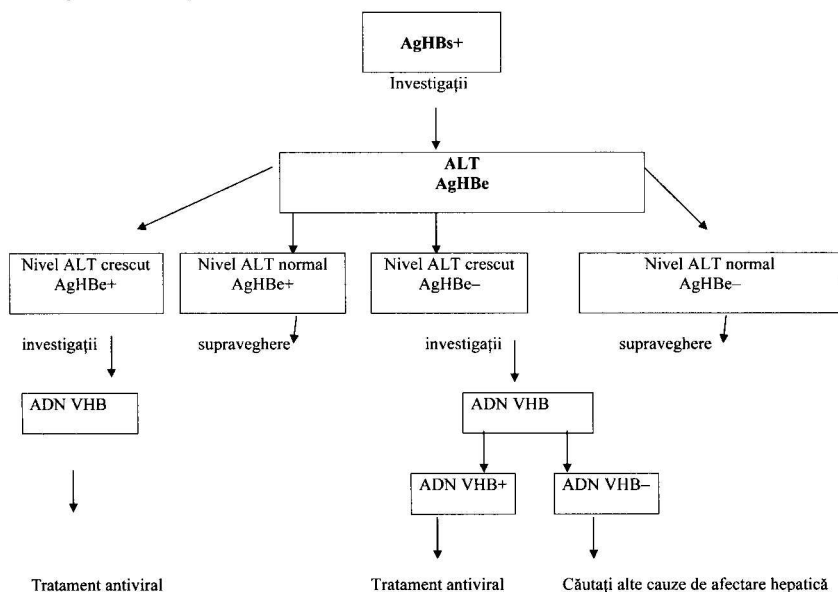


Figura 19. Algoritmul managementului unui pacient AgHBs pozitiv

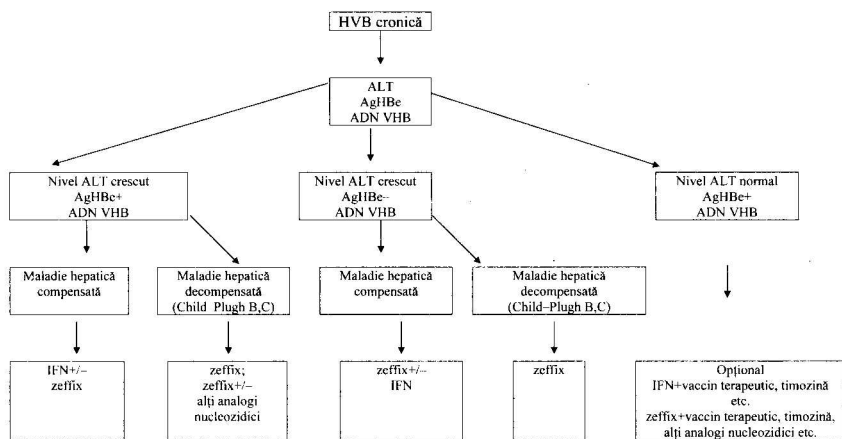


Figura 20. Algoritm pentru tratamentul antiviral al pacienților cu HVB cronică.

- La pacienții cu seroconversia AgHBe, dar cu nivel stabil de viremie ADN VHB, tratamentul trebuie continuat încă 6 luni și se stopează.

Tabelul 22. Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală B

Obiectiv	Săptămâna de tratament																Săptămîna post trata- ment		
	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	6	12	24	
Analiza generală a sângelui	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	
ALAT, ASAT	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
ARN VHD și ADN VHB	+			+		+			+						+			+	
Ag HBe și anti-HBe	+					+			+			+			+				
Anti-HBs									+						+	+	+	+	
Gluczoza	+			+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+			+	
TSH	+					+			+			+							
Reacții adverse	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Biopsie hepatică	După indi- cație	Nu se recomandă														Nu se reco- mandă			

Speranțe în tratamentul hepatitei virale cronice cu VHB

Tratamentul hepatitei virale cronice cu virus hepatic B este, la ora actuală, un subiect incitant, datorită progreselor realizate în această direcție. Controversele se lează în primul rând de alegerea primei linii de tratament-interferon pegilat vs. analogi nucleotidici/nucleozidici, dar și de modalitatea optimă de abordare terapeutică în cazul dezvoltării rezistenței virale.

Există date, care argumentează alegerea interferonului pegilat în calitate de tratament inițial la pacienții cu hepatită cronică cu VHB, atât la pacienții AgHBe pozitivi, cât și la cei AgHBe negativi. Astfel, seroconversia AgHBe și AgHBs sunt superioare față de rezultatele obținute cu analogi nucleotidici/nucleozidici.

Tabelul 23

Seroconversia AgHBe la un an de tratament antiviral	
Pegintron	29%
Pegasys	27%
Entecavir	21%
Lamivudină	18%

Nu necesită tratament de inițiere, nu are reacții adverse pe termen lung și are avantajul de a nu dezvolta rezistență.

Pe de altă parte, analogii nucleozidici (lamivudina, entecavirul) și cei nucleotidici (adefovirul, tenofovirul) au și ei avantaje, care îi fac să fie preferați, în anumite situații, în tratamentul inițial al pacienților cu hepatită cronică cu VHB. Efectul este independent de genotip și de nivelul aminotransferazelor, iar seroconversia AgHBe, deși în procent mai redus comparativ cu interferonul, se realizează în timp, reacțiile adverse sunt mai reduse și, similar IFN, s-a dovedit că micșorează riscul progresiei bolii spre ciroză hepatică și hepatocarcinom. Conform datelor actuale, dintre analogii nucleozidici/nucleotidici, răspunsul cel mai bun la un an de tratament pentru pacienții AgHBe pozitivi se obține cu **entecavir și tenefovir**. În ceea ce privește rezistența la nucleotide/nucleozide după cinci ani de tratament, aceasta **ajunge la 70% pentru lamivudină**, 30% pentru adefovir și doar 1% pentru entecavir. După un an de tratament, rezistența este 0%, atât pentru entecavir, cât și pentru tenefovir. S-a ridicat astfel întrebarea care ar fi soluția optimă în cazul instalării rezistenței la nucleotide/nucleozide. S-a demonstrat că înlocuirea lamivudinei cu adefovir are drept rezultat creșterea rezistenței, în timp ce asocierea celor două nu mărește rezistența. De asemenea,

se pare că la pacienții rezistenți atât la lamivudină, cât și la adefovir, varianta optimă de tratament este asocierea lamivudină-tenefovir. **În concluzie, asocierea nucleozidelor cu nucleotide trebuie să devină standard la pacienții, care au dezvoltat rezistență.**

O altă întrebare de mare actualitate, ce ține de tratamentul optim al hepatitei cronice cu VHB : **asocierea lamivudinei cu interferonul pegilat** aduce vreun beneficiu? S-a dovedit că asocierea nu crește rata de răspuns pe termen lung la IFN, dacă scade rata de rezistență la tratament și crește atât supresia virală, cât și durabilitatea acesteia. S-a observat că, în funcție de secvența temporală a asocierii interferonului pegilat cu lamivudina, rata de conversie a AgHBe este diferită, fiind maximă în cazul administrării lor simultane. Din acest motiv, la șase luni de tratament se dozează ADN-VHB și, la pacienții la care nu se constată răspuns virusologic, se adaugă cel de-al doilea medicament, asocierea fiind preferabilă înlocuirii.

La fel ca în cazul hepatitei cronice cu VHC, și în tratamentul hepatitei cronice cu VHB s-au făcut progrese în ultimii ani, iar cercetările în curs la ora actuală par să aibă rezultate promițătoare. Ceea ce ne îndreptățește să credem că, probabil, într-un viitor apropiat milioane de pacienți cu hepatită cronică virală B vor avea multiple alternative terapeutice, nouă revenindu-ne doar sarcina alegerii tratamentului optim, lucru ce nu va fi întotdeauna chiar foarte ușor. Dar, deocamdată, merită să sperăm...

Infecția ocultă VHB (după Alexandru C.Oproiu, 2007))

Definiție și forme clinico-biologice

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

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

Tabelul 24. Clasificarea infecției VHB oculte

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

Markerii VHB oculte cu localizare intrahepatică

ADN-VHB se găsește în ser la un nivel sub 10^4 , în MCSP și în ficat. Viremia ADN-VHB are evoluție ondulantă în VHB ocultă.

Localizarea intrahepatică a ADN-VHB se găsește mult mai frecvent decât ADN-VHB seric în infecția VHB ocultă, dat fiind faptul că ficatul reprezintă localizarea principală a VHB, dar se citează cazuri când la pacienți cu ADN-VHB seric prezent nu se găsește virusul localizat în ficat; la acești pacienți unele studii găsesc în ficat AgHBs și AgHBc.

Un alt grup de markeri cu localizare intrahepatică îl reprezintă VHB-cccADN, ADN-VHB, care oferă dovada transcripției și replicării VHB. Nu s-a găsit concordanță totală între prezența ccc-ADN și ARN pregenomic intrahepatic la toate cazurile studiate, fapt ce poate fi explicat și prin anumite limite ale tehnicii folosite.

Mecanismele infecției VHB oculte

1. Mutații în regiunea S a VHB. Mutațiile în genele pre-S/S alterează antigenicitatea AgHBs și se produce inhibiția producerii anti-HBs, producându-se fenomenul de scăpare imună și geneză VHB oculte.

2. Integrarea VHB, în genomul gazdă are ca prim efect alterarea genezei AgHBs și în acest fel apariția formelor oculte și este prezentă la peste 50% dintre infecțiile VHB oculte, în special la cei cu carcinom hepatocelular.

3. Localizarea extrahepatică a ADN-VHB. Virusul hepatitic B se poate localiza extrahepatic, fiind găsit în diferite subpopulații ale celulelor MCSP, cum ar fi monocitele, limfocitele B și T, atât în hepatita acută cât și în cea cronică.

4. Interacțiunea dintre răspunsul imun al gazdei și virulența virusului. Se știe că prognosticul bun al infecției VHB depinde de răspunsul imun umoral și celular al organismului uman invadat și de modul în care reușește să elimine virusul. Răspunsul imun deficient favorizează persistența virusului, în special când citokinele antivirale, cum e interferonul gama, TNF α și răspunsul CD3, sunt insuficiente.

5. Interferența cu alte co-infecții virale hepatotrope. Co-infecția cu alte virusuri hepatotrope conduce la inhibiția replicării VHB și realizarea unor viremii joase. Co-infecția VHB-VHC în faza acută se caracterizează prin apariția tardivă a AgHBs seric, o concentrație serică redusă și un timp de înjumătățire redus a AgHBs. În infecțiile cronice VHB+VHC se înregistrează un clearance rapid a AgHBs și încărcare VHB joasă.

6. Genotipul VHB și complexe imune, care conțin VHB. S-a constatat că genotipul VHB este asociat cu severitatea leziunilor hepatice, durata evoluției spre ciroza hepatică, incidența apariției cancerului hepatocelular și răspunsul la tratamentul antiviral. La pacienții cu VHB ocultă predomină infecția cu genotipul VHB-D, spre deosebire de pacienții cu AgHBs pozitivi, la care predomină genotipul A. Complexele imune, care conțin VHB legat de imunoglobuline, contribuie la menținerea VHB seric în absența AgHBs, deși aceste date sunt controversate.

Prevalența infecției VHB oculte

Prevalența VHB oculte este dificil de apreciat, deoarece sensibilitatea testelor pentru detectarea ADN-VHB este foarte variabilă și rata de teste fals pozitive este încă ridicată la pacienții cu anti-HBc pozitivi. Pentru stabilirea cât mai reală a prevalenței VHB oculte este nevoie de teste de înaltă specificitate și sensibilitate în detectarea ADN-VHB seric, dar și determinările intrahepatice de ADN-VHB, VHB-cccADN, VHB integrat în genomul gazdei și genotiparea VHB.

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

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

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

Prevalența este mai mare la pacienții cu hepatite cronice cu anti-HBc pozitivi, deoarece la aceștia s-a detectat ADN-VHB seric între 9,2% (Germania) și 50%

(SUA). În cadrul unui studiu american asupra a 487 de subiecți, toți AgHBs negativi, s-a făcut determinarea ADN-VHB seric și markerii serologici pentru infecția VHB. Un subgrup de 80 a avut serologie, care demonstrează infecția VHB rezolvată, iar dintre aceștia 14 (18%) aveau ADN-VHB prezent în ser. Din restul de 407 subiecți fără nici un marker seric al infecției VHB, s-au găsit 33 (8,1%) ADN-VHB pozitivi. În toate cazurile, încărcarea virală a fost sub 10^5 . Interesant că varianta S a constituit la primul grup de 86% și 56% în grupul 2.

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

La pacienții hemofilici infecția VHB s-a căutat la cei anti-HBs și/sau anti-HBc pozitivi. La un număr de 22 din 43 s-a detectat ADN-VHB seric, care semnifică că în acest grup populațional, în Japonia peste jumătate au infecție VHB ocultă.

Situațiile clinice și diagnosticul molecular al infecției VHB oculte

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

1. După rezolvarea și recuperarea unei hepatite acute VHB se poate constata o infecție VHB ocultă ce poate persista 20 - 30 ani. Această posibilitate reprezintă infecția VHB ocultă primară.

2. Infecția VHB ocultă secundară, care se instalează după seroconversia AgHBs-anti-HBs și/ sau AgHBe-antiHBe spontană sau postterapeutică în hepatita cronică VHB în diferite stadii de evoluție.

3. Cancer hepatocelular pe ficat noncirotic sau cirotic cu sau fără markeri de infecție VHB în ser anti-HBc^{+/+} anti-HBs.

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

Semnificația clinică a infecției VHB oculte

Infecția VHB ocultă este departe de a fi considerată fără importanță clinică și epidemiologică și nenumărate studii demonstrează rolul ei în generarea leziunilor necroticoinflamatorii și fibrotice hepatice, în reactivarea hepatitei cronice B

după tratament, precum și în producerea insuficienței hepatice acute, în geneza cancerului hepatocelular, în agravarea hepatitei C, în compromiterea prognosticului transplantului hepatic, renal, de măduvă osoasă.

Din ce în ce sunt mai multe date, care demonstrează rolul epidemiologic în transmiterea VHB de către pacienții cu infecție VHB ocultă.

1. Infecția VHB ocultă și geneza leziunilor hepatice cronice: infecția VHB ocultă după hepatita acută autolimitantă la mult timp după episodul acut generează leziuni ușoare numai în cazurile în care ADN-VHB este cantonat în ficat, dar și în aceste cazuri ele sunt de obicei benigne. După tratamentul cu interferon și clearance-ul AgHBs persistența unei încărcături ADN-VHB seric joase s-a însoțit de leziuni blânde și moderate, însă și de ciroza hepatică la 3 din 11 pacienți.

2. Infecția VHB ocultă și reactivarea hepatitei cronice B: prevalența infecției VHB oculte la pacienții cu diferite forme de cancer este de 11,6% din ariile înalt endemice. Reactivarea hepatitei cronice B este de regulă în timpul terapiei cu citostatice, transplant medular pentru diferite hemopatii maligne, iar reactivarea este mult mai severă decât la pacienții AgHBs pozitivi.

3. Infecția VHB ocultă și insuficiența hepatică fulminantă (IHF): infecția VHB ocultă a fost diagnosticată cu o incidență foarte variată în IHF mergând de la 0 la 47%, rămânând încă discutabil rolul infecției oculte în IHF.

4. Infecția VHB ocultă și cancerul hepatocelular (CHC): asocierea infecției VHB oculte și CHC are numeroase argumente de ordin statistic și molecular. Prevalența anti-HBc-anti-HBs este 43% la pacienții cu VHB ocultă cu CHC, iar prevalența ADN-VHB este între 5 - 80%.

5. Infecția VHB ocultă și VHC cronică: co-infecția VHB ocultă și VHC cronică manifestă are o serie de particularități:

- se prezintă în special cu prezența pozitivității pentru anti-HBc mai mult decât anti-HBs. Triada ARN=VHC pozitiv, AgHBs negativ și anti-HBc pozitiv se manifestă prin transaminaze mai mari, modificări inflamatorii mai severe și stadii de fibroză mai avansată;
- prevalența co-infecției VHB ocultă VHC cronică pe un studiu prospectiv se întâlnește sistematic la 33% din 200 de pacienți cu hepatită C. Prevalența anti-HBc pozitiv este de 67% semnificativ mai mare decât la cei seronegativi anti-HBc;
- ARN-VHC cantitativ este semnificativ mai mare la pacienții cu infecție VHB ocultă asociată.
- ciroza hepatică este prezentă la 33% dintre cei infectați față de 19% dintre cei cu monoinfecție VHC;

- prezența infecției VHB oculte la pacienții cu hepatită cronică C se asociază cu o rată înaltă de cancer hepatocelular pe ficat noncrotic. ADN-VHB intrahepatic este detectabil la 73% (22 dintre 30) pacienți cu AgHBs negativi, anti-HBc pozitivi și la 10% dintre cei anti-HBc negativi;
- răspunsul la tratament în hepatita VHC se pare că nu este influențat de coinfecțiile VHB oculte așa cum s-a afirmat în unele studii. Astfel, cinetica ARN-VHC în primele 4 săptămâni de biterapie antivirală a fost neinfluențată de VHB ocultă, reducerea încărcăturii virale și numărul de cazuri la care reducerea viremiei cu peste 2 log₁₀ fiind aceeași ca la pacienții fără ADN-VHB intrahepatic.

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

Semnificația epidemiologică a infecției VHB oculte

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

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

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Hepatita virală C constituie o problemă majoră de sănătate Publică. Prevalența globală a hepatitei virale cu virusul C este estimată la 3% (variind între 0,1 – 5% în diferite țări). La nivel mondial există aproximativ 170 milioane de purtători cronici de virusul hepatic C, dintre care aproximativ 4 milioane locuiesc în SUA, iar 5 milioane în Europa de Vest. Prevalența pare să fie mai mare în Statele din Europa de Est decât în Europa de Vest. Anual în lume sunt înregistrate 3 – 4 milioane cazuri noi.

Patogenie

Ciclu de replicare al VHC

Locul major de replicare al VHC este reprezentat de hepatocite. Existența unor sedii adiționale, extrahepatice, ale replicării virale în special la nivelul celulelor mononucleare periferice și la nivelul celulelor dendritice este demonstrată prin evidențierea lanțului negativ de ARN-VHC, care este un produs intermediar al replicării virale, în celulele infectate cu ajutorul tehnicilor de biologie moleculară specifice (reacția de polimerizare în lanț RT-PCR).

Interacțiunea dintre VHC și celulele-țintă cuprinde trei mari procese: intrarea virusului în celule, replicarea și asamblarea/eliberarea noilor virioni formați.

Mecanismul de intrare a virusului în celule nu este pe deplin elucidat. Legarea virusului de celulele-țintă implică interacțiunea dintre glicoproteinele anvelopei virale E1 și E2 și receptorii celulari ai virusului C, reprezentați de receptorul pentru lipoproteinele cu densitate redusă (LDLR) și de o proteină a membranei celulare CD81 (tetraspanina). S-a demonstrat că proteina E1 poate interacționa cu LDLR, în timp ce E2 se pare că se leagă de CD81. Această interacțiune este complexă și implică și alte molecule celulare de suprafață.

După intrarea virusului în celulă are loc decapsidarea sa, urmată de eliberarea ARN-ului viral. ARN-ul genomic este tradus la nivelul reticolului endoplasmic rugos ca un precursor polipeptidic unic, clivat ulterior în 10 proteine structurale și funcționale. Prima treime a poliproteinei codifică proteinele structurale reprezentate de proteina capsidară C (core), de proteinele anvelopei virale E1, E2 și de o proteină cu funcție necunoscută P7. Restul poliproteinei codifică proteinele nestructurale NS2, NS3 (protează, helicază), NS4A, NS4B, NS5A și NS5B (ARN-po-

limeraza-ARN-dependentă) cu rol în replicarea virală. Proteinele NS3-NS5B formează un complex de replicare în cadrul căruia are loc sinteza lanțului negativ de ARN, folosind drept model lanțul pozitiv de ARN. Lanțul negativ nou-format servește în calitate de matriță pentru sinteza unor noi lanțuri pozitive de ARN. Acestea din urmă reacționează cu multiple copii ale proteinei core pentru a forma nucleocapsida virală. Formarea particulelor virale are loc la nivelul reticolului endoplasmic, unde are loc maturarea glicoproteinelor anvelopei virale E1,E2, iar eliberarea virionilor nou-formați se face prin fuziunea veziculelor de transport cu membrana celulară.

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 corpiilor 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-mitocondriali (AMA), anticorpi hepato-renali, anti-microsomiali (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 al VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresiunea leziunilor hepatice da-

torită persistenței VHC. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către VHC prin intermediul mutanților genomici, a particulelor virale defective, a localizărilor extrahepatice.

Datele existente până acum în literatură sugerează că interacțiunea virus-gazdă din timpul fazei timpurii a infecției virale și răspunsul imun celular al limfocitelor T specifice VHC sunt importante pentru evoluția ulterioară a infecției.

Studiile asupra mecanismelor implicate în imunopatogeneza infecției virale C sunt îngreuiate de absența unor sisteme experimentale necesare. Se cunoaște faptul că VHC infectează cu greu liniile celulare continue umane și singurul animal ce se poate folosi pentru a demonstra infecția cu VHC, este cimpanzeul, model experimental scump și care are un sistem imun insuficient definit.

O evoluție cronică sau severă a bolii hepatice a fost observată în asociație cu toate genotipurile virale. Genotipul 1b pare a se asocia cu o formă mai severă de boală, iar genotipul 3a cu prezența steatozei hepatice.

Rolul steatozei hepatice drept factor comorbid și de progresie în hepatita cronică C este definitiv statuat. Steatoza hepatică se asociază cu hepatita C în procente variabile, cuprinse între 16-65% și într-o proporție însemnată de cazuri este severă.

Factorii asociați steatozei în hepatita cronică C sunt raportați la gazdă (indicele de masă corporală, hiperinsulinismul, diabetul zaharat, consumul de alcool, supraîncărcarea cu fier) sau la virus (genotipul și gradul încărcăturii virale).

Există o corelare certă între prezența și gradul steatozei și genotipul 3 al VHC, probabil mediată de acțiunea directă a proteinelor virale: proteina core și NS5A, care interferează cu preluarea celulară și transportul trigliceridelor și asamblarea și secreția lipoproteinelor.

Un rol important pare a reveni și stresului oxidativ, care exercită un efect direct citopat. Speciile reactive de oxigen, produse de celulele macrofage activate și aldehydele reactive rezultate din peroxidarea lipidică au o acțiune activatoare asupra celulelor hepatice stelate, pe care le transformă în miofibroblaști, favorizând sinteza de matrice extracelulară, fibroza și ciroza. Reacțiile oxidative favorizează eliberarea din celulele Kupfer a citokinelor profibrogenetice RGF-β. **Creșterea stocului de fier intrahepatic, semnalată în hepatita C, generează de asemenea** radicali lipidici și specii reactive hidroxil, care produc lezarea fosfolipidelor membranare, proteinelor și acizilor nucleici.

Rolul **stresului oxidativ** în hepatita **cronică C** este documentat atât prin creșterea produșilor de **lipoperoxidare** (malondialdehidă, 8-izoprostanol), cât și prin scăderea capacității antioxidante (scăderea glutationului, seleniului, vitaminelor A,C și E).

HCVC și hepatita autoimună Studiul complex serologic viral al pacienților cu patern de HAI a evidențiat asocierea infecției cu VHC la HAI tip 2b.

Morfologie

Histopatologia hepatitei cronice C a fost prezentată în numeroase publicații. Trăsăturile infecției cu VHC-sugestive, fără a fi patognomice sunt reprezentate de inflamație și agregate/foliculi limfoizi în spațiile porte, piecemeal necrosis periportal, steatoză, apoptoză, inflamație lobulară și leziuni ale ductelor biliare.

Inflamația din spațiile porte este ușoară sau moderată. Uneori inflamația este atât de discretă încât se ridică întrebarea dacă diagnosticul de hepatită poate fi justificat numai pe baze morfologice.

Fenomenul de piecemeal necrosis (hepatită de interfață) este discret, fiind uneori dominat de componenta acinară. S-a demonstrat existența unei corelații între producerea de interleukina-12 (IL-129 și leziunile hepatocelulare, ceea ce sugerează rolul IL-12 în patogeniza și în evoluția infecției cu VHC.

Prezența unei hepatite de interfață, chiar discretă, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a unei fibroze progresive, necroza lobulară și inflamația portală nu au aceeași semnificație nefavorabilă. În hepatita cronică C necroinflamația este distribuită relativ omogen, în timp ce în hepatita cronică B ea este heterogenă. Necroza în punți este neobișnuită, dar poate fi observată în decursul episoadelor de activitate histologică. Diferențierea histologică dintre infecția cu VHC și hepatita autoimună poate fi uneori problematică. Puseurile de activitate asemănătoare hepatitei acute la pacienții cu infecție cronică VHC ar putea fi cauzate de modificări ale imunității gazdei, de variabilitatea secvenței nucleotidice a VHC sau de factori hepatotoxici, de exemplu alcoolul.

O trăsătură importantă fără a fi patognomonică a hepatitei HVC este prezența unor agregate și a unor foliculi limfoizi în spațiile porte. Foliculii limfoizi par să fie alcătuiți din celule B active. Au fost identificați centri germinali cu rețele de celule dendritice foliculare înconjurată de celule T. Prin tehnici de biologie moleculară s-a constatat că fiecare agregat derivă din proliferarea uneia sau a câtorva celule B „fondatoare”, care nu sunt înrudite cu ele. Limfocitele periportale din jurul acestor foliculi consistă în proporții aproximativ egale din celule CD_4^+ și CD_8^+ . În ariile de piecemeal necrosis adiacente predomină celulele CD_4^+ pe când infiltratele parenchimotoase consistă îndeosebi din celule CD_8^+ . Aceasta contrastează cu piecemeal necrosis observat în infecția cu VHB, în care predomină celule CD_8^+ . Celulele T citotoxice din

ariile piecemeal necrosis se asociază cu hepatocite apoptotice, care exprimă antigenul fals și antigenul core al VHC.

Datele preliminare sugerează că activitatea intraacinară și, parțial, piecemeal necrosis sunt corelate cu replicarea ARN-VHC în hepatocite și în imunitatea celulară antivirală (limfocitele citotoxice CD_8^+). Este improbabil ca modificările din spațiile porte (inclusiv foliculii limfoizi) să fie datorate prezenței virusului; ele ar putea fi epifenomene imunologice, posibil autoimune. O trăsătură caracteristică este reprezentată de activitatea particulară a celulelor inflamatoare sinusoidale și a celulelor Kupfer din sinusoidale, care realizează modelul unui „șirag de mărgele” asemănător celui observat în mononucleoza infecțioasă.

Alte trăsături descrise în asociere cu infecția VHC includ o permeație a sinusoidelor de către limfocite, precum și o endotelită. Hepatocitele pot prezenta modificări oncocitare, degenerare balonizată sau formare de corpi Mallory.

Steatoza, de obicei de tip macrovezicular, ușoară sau moderată, a fost raportată cu o frecvență variabilă (până la 70%), fiind mai comună decât în celelalte tipuri de hepatite cronice.

Steatoza este observată, caracteristic, în zona 1 și în zona a 2-a a acinului. Prezența unei steatoze centrale (zona 3) trebuie să ridice problema unei agresiuni toxice suplimentare. S-a constatat că pacienții cu hepatită cronică C și steatoză prezentau concentrații serice mai reduse ale gamma-globulinelor și ale imunoglobulinei G și aveau o frecvență mai redusă a anticorpilor antinucleari decât corespondenții lor fără steatoză. Ei aveau, de asemenea, un indice mediu al masei corporale mai înalt și o frecvență mai ridicată a factorilor de risc pentru steatoză. Pe baza acestor date s-a conchis că steatoza din hepatita C este îndeosebi un efect viral și că factorii metabolici dependenți de gazdă pot potența această manifestare. Depunerea grăsimilor se asociază cu o imunoreactivitate redusă și ar putea semnifica o cale patogenetică distinctă.

Uneori se observă o **transformare gigantomcelulară**; ea este prezentă în 6 – 30% din cazuri, dar interesează o fracțiune mică a hepatocitelor. La nou-născuți a fost descrisă o hepatită cu celule gigante în asociere cu infecția VHC.

Unii autori au descris un material condensat, eozinofilic, de tip Mallory, în citoplasma hepatocitelor, care este prezent în mod caracteristic – în regiunea periportală.

Leziunile ductelor biliare se caracterizează prin tumefiere cu vacuolizare celulară, degenerare nucleară, pseudostratificarea celulelor epiteliale și un infiltrat cu celule mononucleare, mai ales limfocite, dar și plasmocite și chiar câteva polimorfonucleare neutrofile.

Epiteliul se poate subția, dar leziunile membranelor bazale și ruptura ductelor sunt rare. Deși se poate pierde continuitatea ductelor biliare mici, cu fibroză inelară, VHC nu se asociază cu o ductopenie semnificativă.

Pierderea ductelor biliare este mai pronunțată în cazurile de ciroză. Modificările ductelor biliare sunt însă inconstante, iar valoarea lor în diagnosticul diferențial este discutabilă.

Prezența unei cantități **crescute de fier** a fost observată la pacienții cu HCV cronică chiar în absența consumului de alcool și a transfuziilor sanguine. Într-un studiu făcut pe 72 de pacienți s-a constatat că 37% din ei prezentau sideroză de gradul 1, 35% de gradul 2 și 3% de gradul 3. Cantitatea de fier acumulată se corelează cu gradul inflamației și a leziunilor hepatocitare, ceea ce sugerează că hepatocitele lezate reprezintă de fapt sursa fierului ce se acumulează. Prezența fierului colorabil în ficat, și, îndeosebi, prezența sa în spațiile porte, anticipează un răspuns nefavorabil la terapia cu IFN- α .

Mecanismele, care ar putea explica acțiunea fierului în hepatita cronică virală, au fost sistematizate astfel:

Efecte posibil nespecifice: augmentarea stresului oxidativ; augmentarea peroxidării lipidelor; depleția tiolilor protectori sau a altor factori hepatoprotectori antioxidanți; exacerbarea inflamației tisulare mediate imun.

Efecte posibile asupra virusurilor: creșterea ratei de replicare virală; creșterea ratei de mutație virală.

Efecte posibile asupra imunității gazdei: interferență cu funcția celulelor prezentatoare de antigen, încărcate cu fier, interferență cu imunitatea celulară; inhibiția eficienței de clonare a substraturilor Th și CTL; interferență cu proliferarea și maturarea limfocitelor T; interferență cu liza dependentă de celulele NK a celulelor infectate; interferență cu imunitate umorală.

În consecință, buletinul histopatologic al unei biopsii hepatice de la un bolnav cu HVC cronică trebuie să cuprindă întotdeauna un comentariu asupra prezenței sau absenței unui exces de fier în hepatocite. Prezența unor **granuloame epitelioid**, cu sau fără necroză centrală de cazeificare, situate în ariile portale sau în parenchim, a fost observată în 0,5% din cazurile de HCV.

Regenerarea neregulată este de obicei imperceptibilă în hepatita cronică cu VHC. Pe baza expresiei histologice, a pleomorfismului, a anizocitozei și a distribuției în hartă geografică a hepatocitelor, s-a clasificat regenerarea neregulată în ușoară și severă. Autorii au demonstrat că regenerarea neregulată, severă, în prezența cirozei reprezintă factori semnificativi de risc pentru dezvoltarea unui hepatocarcinom.

Fibroza este de regulă discretă și se manifestă în stadiile tardive ale bolii prin punți porto-portale și porto-centrale. Fibroza pericelulară este observată numai în ariile de inflamație activă sau în rezoluție. Prezența sa în afara acestor situații trebuie să ridice, din nou, posibilitatea unei agresiuni toxice. Stadiul final, de ciroză, prezintă puține trăsături sugestive pentru infecția HCV, exceptând agregatele limfoidale care, de altfel, sunt mai puțin evidente decât în stadiile precoce ale bolii. Utilizând un model statistic, s-a constatat că piecemeal necrosis, inflamația lobulară, inflamația portală și steatoza se corelează direct cu fibroza, sugerând interrelația acestor factori în dezvoltarea fibrozei. (cirozei).

Deși combinația trăsăturilor morfologice nu permite un diagnostic cert de infecție VHC, histopatologia este foarte sugestivă, mai ales în cazul unor persoane provenite din grupe cu risc înalt. Diagnosticul definitiv se bazează pe testarea anticorpilor serici sau identificarea ARN-VHC.

Rolul biopsiei hepatice constă în stabilirea gradului și a stadiului bolii într-un anumit moment al evoluției și în excluderea unei boli coincidente. O situație specială este reprezentată de pacienții cu modificări bioptice și anticorpi anti-VHC pozitivi, dar ARN-VHC seric este negativ. În cazul acestei constelații este neclar dacă este vorba despre o hepatită C vindecată sau despre o etapă în care cantitatea de virus din ser nu poate fi demonstrată. La 61% din acești pacienți diagnosticul de hepatită cronică C a putut fi confirmat prin evidențierea ARN-VHC prin RT-PCR în fragmente tisulare incluse în parafină. În toate aceste cazuri a putut fi determinat, prin secvențializare, și genotipul virusului C.

Sensibilitatea înaltă a determinărilor directe din punctatul hepatic fixat și inclus are o relevanță deosebită pentru stabilirea terapiei și pentru diagnosticul diferențial al tipului de virus în hepatitele cu anticorpi negativi, întrucât în faza acută seroconversia poate lipsi, iar uneori răspunsul prin anticorpi este absent în hepatita cronică cu virusul hepatic C.

Tabloul clinic

Forma cronică a infecției cu virusul hepatic C.

Manifestările clinice ale hepatitei cronice virale C sunt asemănătoare cu cele ale altor hepatite cronice. Cele mai multe cazuri sunt asimptomatice o lungă perioadă de timp și depistate ocazional nu este neobișnuit ca diagnosticul să se facă în stadiul de ciroză hepatică. Se constată că numai 6% dintre pacienți au o boală hepatică simptomatică.

- Astenia și depresia sunt manifestările subiective cele mai frecvent întâlnite.
- Se semnalează, de asemenea, prezența unei gene dureroase în hipocondrul drept, manifestări dispeptice (anorexie, greață) sau în legătură cu manifestările extrahepatice ale infecției virale C.

Semnele obiective aparțin hepatopatiei cronice: hepatomegalie, splenomegalie, iar la pacienții cu boala hepatică avansată semnele cutano-mucoase sau endocrine ale bolii.

Manifestările extrahepatice ale infecției cu VHC

Manifestările extrahepatice au un mecanism autoimun, cu formarea de complexe imune circulante (CIC), 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 hipertiroidism, 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/artralгии);
- altele (osteodistrofia hepatică, fibroza pulmonară, vasculită pulmonară, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom antifosfolipidic, granuloame, hepatite autoimune tip I și II).

Diagnosticul

1. **Metoda molecular biologică.** Determinarea ARN-VHC (viremia) prin PCR (polimeraze chain reaction):

- a. determinarea calitativă a ARN-VHC;
- b. determinarea cantitativă (tehnicile foarte sensibile de tipul amplificării mediate de transcripție au un prag foarte înalt de detecție 5 – 10 UI/ml);

2. *Prin imunofluorescență s-au pus în evidență antigenele VHC în mononucleare și hepatocite.*

3. *Prin ELISA determinarea antigenului core al VHC.*

4. *Metoda serologică:*

- a. determinarea anticorpilor față de antigenul cor anti-HVCcore IgM și IgG;
- b. determinarea anticorpilor față de antigenele nestructurale anti-HCV NS3, anti HCV NS4 și anti-HCV NS5, **ultimele două se pozitivează în formele cronice (fiind un indicator veritabil al cronicizării formelor acute)** C determinarea anticorpilor față de antigenele de înveliș anti-HVC envelope.

Biopsiile hepatice sunt utilizate pentru confirmarea diagnosticului, evaluarea severității bolii (necroinflamație și fibroză), la evaluarea eficacității terapiei și a posibilelor procese patologice concomitente. Biopsiile mai pot ajuta la excluderea unor diagnostice alternative, cum ar fi o afecțiune hepatică provocată de consumul de alcool, și la stabilirea stadiului afecțiunii hepatice întâlnite la inițierea tratamentului.

Teste biochimice

- Indicii sindromului de citoliză directe și indirecte (ALAT, ASAT, bilirubina, monofosfatfructozaldolaza, urocaninaza, sorbidehidrogenaza MDH4, LDH5, protrombina etc).
- Sindromului de colestază (fosfataza alcalină, β -lipoproteidele, GGT, 5-nucleotidaza, colesterolul etc).
- Sindromului mezenhimial inflamator (proba cu timol, sublimat, γ -globulina etc).

Ciroza virală C

Rata progresiei pacienților cu hepatită cronică C spre ciroză hepatică este de 5 – 10% într-un interval de 10 ani și de 20% după 20 de ani de evoluție, fiind mai scăzută la pacienții tineri și la femei.

Progresia fibrozei, dezvoltarea cirozei și eventuala apariție a CHC sunt evenimente, care nu se petrec în mod linear.

Cercetări retrospective, efectuate la bolnavii transfuzați, au evidențiat o evoluție decadală a infecției virale C, cu documentarea morfologică a **hepatitei cronice la 10 ani de la infecția acută, a cirozei la 20 de ani și a CHC la 30 de**

ani. Pe loturi mari s-a stabilit o durată medie de evoluție a infecției virale C de 21 de ani, înainte de dezvoltarea cirozei.

Determinarea ratei de progresiune a fibrozei, evaluată drept raportul dintre stadiul fibrozei (scorul Metavir) și durata estimată a infecției în ani, a evidențiat o rată medie de progresiune a fibrozei de 0,133 unități/an. Dacă fibroza ar evolua în mod linear, atunci evoluția de la un stadiu la altul al fibrozei ar dura în medie 7,5 ani, iar evoluția de la stadiul zero la ciroză ar dura 30 de ani.

Progresiunea fibrozei este în mod evident influențată de o multitudine de factori. Ținând cont de factorii individuali, ritmul de progresiune al fibrozei variază în funcție de sex

(0,15 unități/an la bărbați și 0,11 la femei), în funcție de vârstă (0,09 înaintea vârstei de 20 de ani și 0,33 la pacienții infectați cu vârste mai mari de 50 de ani) și în funcție de consumul de alcool (0,17 la marii consumatori, față de 0,13 la neconsumatori).

Luând în considerare acești factori, se estimează că dezvoltarea cirozei se produce în medie în 13 ani la bărbații infectați la vârsta de peste 40 ani și care consumă mai mult de 50 g alcool / zi și în 42 de ani la femeile infectate sub vârsta de 40 de ani și care nu consumă alcool.

Progresiunea bolii hepatice induse de VHC este modulată de o multitudine de factori:

- factori virali;
- factori ai gazdei și
- factori ecologici.

Este discutabil dacă factorii virali au un rol distinct în evoluția spre ciroză, încărcarea virală și genotipul fiind implicate mai curând în răspunsul la tratament.

În schimb, factorii gazdei: vârsta de achiziție a infecției, sexul, starea imună și, probabil, factorii genetici (haplotipul HLA-DRB1 conferă susceptibilitate față de infecție) sau au rol important.

Dintre factorii ecologici, consumul de alcool (>50 g/yi) este unul dintre factorii majori. Prezența concomitentă a infecției virale C și a abuzului de alcool conferă un risc relativ de 147, în timp ce pacienții cu infecție izolată C au un risc relativ de 9, iar cei cu consum izolat de alcool de 15. Fumatul influențează activitatea necroinflamatoare.

Analiza multivariată evidențiază trei factori asociați independent cu progresiunea fibrozei: vârsta infecției (peste 40 de ani), consumul zilnic de alcool (>50 g/zi) și sexul masculin.

Prin prisma acestor date se pot individualiza trei tipuri de progresiune a fibrozei, fiecare cuprinzând aproximativ o treime dintre pacienții cu hepatită cronică C: tipul rapid progresiv (evoluția spre ciroză se face în medie într-un interval de 20 de ani), tipul intermediar și tipul lent progresiv, relativ stabil (fără evoluție spre ciroză sau cu evoluție foarte lentă, peste 50 de ani).

Printr-o modelare matematică, bazată pe biopsiile obținute la 2213 pacienți se propune un model nou de progresiune a fibrozei în hepatita cronică, individualizând rate diferite în patru faze consecutive de evoluție a infecției, cu accelerare după vârsta de 50 de ani. Prima fază, care reprezintă primii zece ani după achiziția infecției se caracterizează printr-o progresie lentă sau chiar absentă, cu excepția cazurilor în care infecția s-a produs după 50 de ani sau este prezentă concomitent infecția HIV. Faza a doua, care durează în medie 15 ani, se caracterizează printr-o progresie lentă, dar stabilă a fibrozei. Faza a treia, cuprinzând următorii 10 ani, are o rată intermediară a fibrozei, iar cea de a patra o rată rapidă de progresie a fibrozei. În acest model, intervalul de timp în care se dezvoltă ciroza este apreciat la aproximativ 40 de ani, cu excepția cazurilor la care infecția se produce la o vârstă mai avansată.

Evoluția naturală a bolii este influențată însă de posibilitățile terapeutice actuale. Considerând că 20% dintre pacienții cu infecție acută C se vindecă spontan și 80% se cronicizează și ținând cont de rata progresiunii fibrozei în funcție de cele trei tipuri, se poate considera că aproximativ 56% dintre pacienții aparținând tipului progresiv rapid și/sau intermediar au riscul progresiunii spre ciroză.

Dintre aceștia, prin tratamentul standard IFN și ribavirină, 35% se vindecă, ceea ce înseamnă că din punct de vedere teoretic dintr-o cohortă de 100 pacienți cu infecție acută rămân aproximativ 36% pacienți, care pot avea o boală progresivă determinată de HCV și neresponsivă la tratament. Dacă se face reactualizare a estimărilor, ținând cont de revoluția în terapie prin introducerea interferonilor pegilați, situația devine mai optimistă.

Dezvoltarea cirozei depinde în mod hotărâtor de starea morfologică la evaluarea inițială a pacienților.

Indicatorii biologici cu valoare predictivă pentru instalarea cirozei sunt: trombocitopenia, inversarea raportului ALT/AST, creșterea nivelului seric al GGT și FA și creșterile intermitente ale valorii alfa-fetoproteinei (AFP) în cursul fazelor de exacerbare a bolii.

Cercetările epidemiologice au stabilit o rată de supraviețuire după instalarea cirozei de 96% la 3 ani, 91% la 5 ani și 79% la 10 ani la cirofici compensați și

de 50% la 5 ani la ciroticii decompensați. Rata anuală a mortalității a fost de 1,9% în primii 5 ani. Riscul anual al decompensării cirozei este evaluat la 3,9%, fiind reprezentat în ordine de ascită, hemoragii variceale sau asocieri.

Analiza multivariată a identificat ca factori independenți de risc pentru supraviețuire: bilirubinemia, prezența cirozei, vârsta mai înaintată și trombocitopenia.

Carcinomul hepatocelular

Infecția virală C reprezintă unul dintre factorii de risc major pentru CHC. Deși prezența cirozei nu este o condiție obligatorie pentru dezvoltarea CHC la pacienții cu infecție virală C, CHC se dezvoltă pe ficatul cirotic în 90% din cazuri. Riscul anual de apariție a CHC la pacienții cirolici cu VHC este diferit în Europa și SUA: 1 – 2%, față de Japonia și Italia, unde se înregistrează procente între 2,6 – 6,9%.

Diferențele marcate în incidența CHC la pacienții cu infecție virală C sunt explicabile nu atât prin mecanisme patogenetice, fond genetic sau factori de mediu diferiți, cât prin diferența timpului de expansiune pentru cele două populații. Având în vedere diferențele de profil epidemiologic dintre cele două zone și faptul că, în Japonia, CHC raportat la infecția virală C a devenit endemic cu 10+20 de ani înainte, se așteaptă ca în decadele următoare SUA să înregistreze rate similare de morbiditate și mortalitate prin CHC:

Durata medie de evoluție a infecției virale C până la apariția CHC este de 28 – 29 ani, factorii independenți de risc fiind reprezentați de: sexul masculin, consumul abuziv de alcool, vechimea infecției, deficitul funcției de sinteză și prezența citopeniilor. CHC în infecția virală C se asociază cu displazia cu celule mici și mutații în domeniul de legare a receptorului protein-kinazei sau genelor CD81.

Coinfecția cu virusul B majorează riscul de dezvoltare al CHC, iar coinfecția cu HIV determină apariția CHC după o durată mai scurtă de evoluție a infecției.

Tratament

Scopul principal al terapiei hepatitei cronice C este eradicarea virusului, definită prin obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS). Țintele derivate ale tratamentului antiviral sunt: încetinirea progresiunii fibrozei, ameliorarea substratului necroinflamator, prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular (CHC) și ameliorarea calității vieții.

În funcție de stadiul în care se află infecția virală C, se pot identifica două tipuri de terapii:

- terapia de eradicare, având drept scop principal eradicarea infecției, dovedită prin RVS, care se aplică în hepatitele cronice indiferent de stadiul de evoluție și care întrerupe evoluția progresivă a bolii, reduce severitatea inflamației și fibrozei, diminuează rata de progresiune a fibrozei, abolește infectivitatea și restaurează calitatea vieții ;
- terapia supresivă, aplicată în stadiile avansate de boală și, în cazurile în care nu se obține eradicarea virală, ce are drept obiectiv încetinirea progresiunii bolii, prevenirea sau întârzierea apariției complicațiilor cirozei, scăderea ratei de dezvoltare a CHC și ameliorarea ratei de supraviețuire.

Față de alte infecții (HVB, HIV), în care prin tratamentul antiviral se obține doar supresia virală, hepatita C are o situație particulară favorabilă: la peste 50% dintre pacienți se poate obține, prin mijloace terapeutice actuale, RVS, aceasta reprezentând scopul "ideal" al tratamentului, care echivalează cu vindecarea infecției virale C.

La aceasta se adaugă faptul că durabilitatea clearance-ului viral la distanță de 5 – 12 ani este mai mare de 95%.

Principalele etape parcurse în tratamentul hepatitei cronice C sunt legate de:

- introducerea monoterapiei cu interferon (IFN) în anul 1986 pentru tratamentul hepatitei non-A non B, de către Hoofnagle;
- evidențierea rolului favorabil al prelungirii monoterapiei cu IFN de la 6 la 12 luni sau chiar mai mult;
- introducerea tratamentului combinat IFN și ribavirină (RBV) în anul 1998 și evidențierea superiorității tratamentului asociat prin studii multicentrice convingătoare;
- introducerea tratamentului cu interferoni pegilați, care prin caracteristicile farmacologice exercită o presiune constantă asupra virusului, pentru a maximaliza supresia virală și a reduce riscul întreruperii efectului.

Prin parcurgerea acestor etape s-a asigurat o rată de RVS care a crescut de la 6% la 61% pentru hepatitele C, nediferențiat în funcție de genotip sau încărcătura virală, de 54-56% pentru infecția cu genotipul 1 și de peste 80% pentru infecția cu genotipurile 2 sau 3.

Sintetizând istoria de peste un deceniu a etapelor parcurse în tratamentul antiviral al hepatitelor cronice, se poate afirma că ameliorarea relației beneficiu/risc se bazează pe două progrese:

- ameliorarea posibilităților de tratament: introducerea de interferoni noi, ajustarea dozelor de ribavirină și dimensionarea duratei tratamentului;
- identificarea factorilor de predicție a RVS.