

616.36

194

**Adela ȚURCANU**

**HEPATOPATIA CRONICĂ  
VIRALĂ DELTA:  
DE LA HEPATITĂ CRONICĂ  
LA CARCINOM HEPATOCELULAR**

616.36

T 94

Adela ȚURCANU

**HEPATOPATIA CRONICĂ  
VIRALĂ DELTA:  
DE LA HEPATITĂ CRONICĂ  
LA CARCINOM HEPATOCELULAR**

*Monografie*

754821

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

SL2

Chișinău • 2018

CZU 616.36-002-022

Ț 94

Aprobat în cadrul ședinței Senatului  
USMF Nicolae Testemițanu Nr. 7/9 din 24.05.2018

***Mulțumiri studenților mei pentru inspirație și încredere!***

Procesare computerizată, coperta:  
*Svetlana Cersac*

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

**Țurcanu, Adela.**

**Hepatopatia cronică virală delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular:** Monografie / Adela Țurcanu. – Chișinău: S.n., 2018 (F.E.-P. „Tipografia Centrală”). – 232 p.: diagr., fig., fot., tab.

Bibliogr.: p. 217-230 (139 tit.). – 300 ex.

ISBN 978-9975-144-72-8.

ISBN 978-9975-144-72-8.

© Adela ȚURCANU, 2018

## CUPRINS

<b>ALTE SCRIERI DE ALE AUTORULUI .....</b>	<b>6</b>
<b>Abrevieri.....</b>	<b>7</b>
<b>Cuvânt înainte.....</b>	<b>9</b>
<b>Despre cercetare.....</b>	<b>12</b>
<b>INIȚIERE ÎN HEPATOLOGIA VIRALĂ.....</b>	<b>17</b>
Reflecții istorice .....	18
<b>PRACTICI ȘI PROBLEME .....</b>	<b>25</b>
Repere pentru rezolvarea problemelor .....	26
Probleme: în căutarea răspunsului .....	32
<b>FENOMENUL INFECȚIEI VIRALE MIXTE: B ȘI DELTA .....</b>	<b>45</b>
Accente în descoperirea infecției hepatice virale B .....	46
Despre descoperirea virusului hepatitic Delta .....	52
<b>CONEXIUNI DEMOGRAFICE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B ȘI DELTA .....</b>	<b>55</b>
Infecția hepatică virală mixtă B și Delta: interrelații de subordonare sau de coordonare?.....	56
Răspândirea globală a infecției virale B și Delta .....	64
Fenomenul infecției cronice virale B și Delta în Republica Moldova.....	68
Rezultate proprii.....	80
<b>CONCEPTUL IMUNO-VIRUSOLOGIC AL HEPATOPATIEI CRONICE VIRALE B ȘI DELTA (Adela Țurcanu, Lucia Andrieș) .....</b>	<b>83</b>
Imunitatea adaptivă, micromediul imun hepatic și infecția virală B/D.....	84

Interconexiunea sistemului imun în evoluția infecției cronice virale B .....	88
Fazele infecției hepatice virale B.....	88
Reorganizarea imunologică în hepatopatia virală Delta .....	96
Rezultate proprii.....	103
<b>FORME CLINICO-EVOLUTIVE ALE HEPATOPATIEI CRONICE VIRALE DELTA.....</b>	<b>105</b>
Accente evolutive în hepatopatia cronică virală Delta .....	106
Formele clinice și fazele infecției cronice virale Delta.....	114
Rezultate proprii .....	121
<b>FIBROZA HEPATICĂ ȘI HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA .....</b>	<b>125</b>
Redefinirea cirozei hepatice și reversibilitatea fibrozei hepatice .....	126
Evaluarea noninvasivă a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală Delta .....	133
Fibroza hepatică și conceptul de prezentare tardivă a pacientului hepatic .....	137
Scorurile predictive în hepatopatia cronică virală Delta.....	143
Rezultate proprii .....	145
<b>CARCINOMUL HEPATOCELULAR ȘI INFECȚIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA.....</b>	<b>147</b>
Relatări generale despre carcinomul hepatocelular .....	148
Factorii etiologici ai carcinomului hepatocelular .....	155
Infecția cronică virală Delta și riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular .....	161



Elemente de stadializare a carcinomului hepatocelular în hepatopatia cronică virală .....	164
Rolul alfa-fetoproteinei în hepatopatia cronică virală .....	171
Biomarkerii noninvazivi tumorali în hepatopatia cronică virală .....	174
Rezultate proprii .....	178

**METODOLOGIA DE DIAGNOSTIC A HEPATITEI  
CRONICE VIRALE DELTA..... 185**

Hepatopatia cronică virală Delta – metode de diagnostic.....	186
--	-----

**STRATEGII TERAPEUTICE  
ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ..... 193**

Strategii terapeutice în hepatita cronică virală B fără antigen Delta.....	194
Tratamentul hepatitei cronice virale Delta .....	201
Molecule noi în tratamentul hepatitei cronice virale Delta.....	211

**REPERE DE FINAL ..... 215**

**Referințe bibliografice..... 217**

## ALTE SCRIERI DE ALE AUTORULUI

Hepatopatii non-virale. Reflecții și percepții. Tipografia Sirius. Chișinău, 2016, 228 p. ISBN 978-9975-57-211-8

Afecțiuni digestive. Atitudini și acțiuni. Tipografia Sirius. Chișinău, 2017, 2012 p. ISBN 978-9975-57-241-5

Medicina Internă: Gastroenterologie, Hepatologie, Reumatologie. Sub redacția Vlada-Tatiana Dumbrava, Constantin Babiuc. Chișinău, 2008, vol. II, editia a 2-a (coautor)

Medicina Internă: Gastroenterologie, Hepatologie, Reumatologie. Sub redacția Vlada-Tatiana Dumbrava, Constantin Babiuc. Chișinău, 2007, vol. II, prima ediție, ISBN 978-9975-100-21-2 (coautor)

Hepatologie bazată pe dovezi: Ghid practic național pentru medici de familie, interniști și gastroenterologi. Chișinău, 2005, 334 p. (coautor)

Bazele Hepatologiei. Chișinău. Tipografia Sirius. 2010, vol. II, ISBN 978-9975-9896-6-4. (coautor)

Autoimmune hepatitis. Guidelines for students. Chisinau: CEP Medicina, 2014, 69 p. ISBN 978-9975-118-35-4 (coautor)

Wilson's disease. Basic facts. Guidelines for students. Chisinau. CEP Medicina, 2014, 65 p. ISBN 978-9975-118-36-1

Wilson disease „Self-assessment workbook” Guidelines for students. Chisinau. CEP Medicina, 2014, 33 p. ISBN 978-9975-118-39-2.

Inflammatory bowel disease. Basic facts. Guidelines for students. Chisinau: CEP Medicina, 2014, 87 p. ISBN 978-9975-118-44-4 (coautor)

Ficatul și medicamentele. Ghid practic. Chișinău. CEP Medicina, 2004, p. 100 (coautor)

## ABREVIERI

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului ( <i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i> )
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigenul e al virusului hepatic B ( <i>hepatitis B e antigen</i> )
AgHBs	antigenul superficial (s) al virusului hepatic B ( <i>hepatitis B s antigen</i> )
ALT	Alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali ( <i>antimitochondrial antibodies</i> )
ANA	anticorpi antinucleari ( <i>antinuclear antibodies</i> )
pANCA	anticorpii perinucleari anti-citoplasmă neutrofilelor
anti CMV	anticorpi către citomegalovirus
anti-HBc	anticorpi către antigenul Hbcor
anti-HBc IgM	anticorpi către antigenul HBcor clasei imunoglobulinei M
anti-Hbe	anticorpi către antigenul Hbe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C clasei imunoglobulinei M
anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali ( <i>antibodies to liver/kidney microsome</i> )
anti-SLA/LP	anticorpii antigen hepatic solubil/ ficat-pncreas
anti-LC1	aticorpi citosol hepatic tip 1
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D clasei imunoglobulinei M
APASL	Societatea Asiatică de Studiu al Ficatului
ARN	acid ribonucleic



AST	Aspartataminotransferază
ECG	Electrocardiogramă
EASL	Societatea Europeană de Studiu al Ficatului
EIA	analiză imunoenzimatică ( <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EMA	anticorpii anti-endomisiali
FA	fosfatază alcalină
EGDS	esofagogastroduodenoscopie
GGTP	Gamaglutamiltranspeptidază
CrH	carcinom hepatocelular
HDIN	Hepatitis Delta International Registry
IFN	Interferon
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
INR	International Normalized Ratio
LDL-colesterol	colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă ( <i>low density lipoprotein cholesterol</i> )
PBH	puncție-biopsie hepatică
PCR	reacție de polimerizare în lanț ( <i>polymerase chain reaction</i> )
RIBA	analiză prin imunoblot recombinant ( <i>recombinant immunoblot assay</i> )
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă ( <i>smooth muscle antibodies</i> )
s/c	Subcutanat
TC	tomografie computerizată
USG	ultrasonografie
VHA	virusul hepatitic A ( <i>hepatitis A virus</i> )
VHB	virusul hepatitic B ( <i>hepatitis B virus</i> )
VHC	virusul hepatitic C ( <i>hepatitis C virus</i> )
VHD	virusul hepatitic D ( <i>hepatitis D virus</i> )
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

## CUVÂNT ÎNAINTE

*Mă ascund în cărți, ca mai apoi să  
mă regăsesc.*

La ce bun această nouă carte despre hepatită? Este tot o sumă de pagini, rânduite logic și, totodată, sortite rătăcirii prin librării sau pe raftul cuiva, sau poate pe masa de lucru al unuia dintre colegi?

Nu știu, timpul va decide!

Dar poate efortul de a cuprinde în paginile acestei cărți experiența profesională acumulată în timp, fundamentată de dovezile științifice relatate de cei mai excelenți specialiști, în încercarea de a le transmite și altora, poate să nu rămână fără ecou.... *La ce bun poetul, pe vreme de secetă? Ca să anunțe că va veni și ploaia... (Scrisoare către Holdelin, Octavian Paler).*

Și poate cineva va regăsi niște linii sau puncte de forță, care să fie un început.

În acest moment se știu foarte multe lucruri despre hepatita cronică virală, iar diagnosticul și tratamentul acestei boli sunt împărțite între gastroenterologi, infecționiști, interniști și medici de familie. Totodată, suntem într-o efervescentă a informațiilor care sunt accesibile pentru pacienți în mass-media și pe internet.

În același timp suntem în fața unei categorii de pacienți heterogenă - nou depistați, cu viremii înalte, dar cu fibroză minimă, cu viremii reduse, dar cu fibroză severă, care au întrerupt tratamentul antiviral cu analogi nucleozidici sau care nu au posibilități financiare pentru a prelungi tratamentul, cu pacienți foarte tineri sau prea vârstnici, cu pacienți cu viremia reduse, dar cu istoric eredocolateral agravat, și toți acești pacienți vor vindecare! Acest scop este urmărit și de medicii care au în grija lor acești pacienți și participă emoțional alături de aceștia la toate etapele: de la diagnostic - la tratament.

Subiectul care propun să-l abordăm în manuscrisul de față este un subiect actual, care încă nu este soluționat nici pe plan internațional și nici pe dimensiune națională, invocând argumente



economice, culturale și politice. De aceea, în cele ce urmează voi încerca să așez informațiile despre boala hepatică parenterală, în special provocată de virusul hepatitic B și Delta pe piedestalul tradiției, dincolo de fascinația trecutului, invocând o responsabilitate față de ceea ce am primit, pentru a fi continuat și dezvoltat, asigurând astfel permanența. După ce voi evoca principalele evenimente ce au contribuit la descoperirea infecției virale Delta (sigur, prin prisma infecției virale B), voi prezenta, înconjurată de dovezi științifice, cele mai recente efecte sau rezultate ale medicinei moderne cu privire la hepatopatia cronică virală Delta.

Discuțiile la acest subiect sunt necesare, pentru că fiecare dorește să ajungă la o cunoaștere pe cont propriu și, totodată, pentru că soluția nedefinită lasă loc de interpretări. Iar marile sarcini ce revin politicilor de sănătate din întreaga lume impun ca asistența medicală să fie instruită și dotată la nivelul cerințelor contemporane, în conformitate cu obiectivele prioritare ale societății noastre și pe măsura eforturilor care se întreprind în vederea ridicării nivelului de trai și de îmbunătățire a calității vieții. În lumina acestor obiective și sarcini atât de complexe, acumulate în profilul medicului specialist gastroenterolog/hepatolog, am elaborat această carte, în care am cuprins desigur numai o parte din multiplele aspecte ale hepatopatiei cronice virale B și Delta. Dar îmi exprim speranța de a fi contribuit la o mai bună înțelegere a acestei afecțiuni hepatice induse de virusul hepatitic B și Delta, prin îmbinarea teoriei și practicii medicale.

Și am să închei această scurtă incursiune cu așa-numitul Decalog al sănătății, citit cândva într-un manual de medicină generală, sub redacția lui Marin Voiculescu, și găsit recent într-un caietel de terapie de-al meu rămas de pe timpurile studențești (am fost și sunt o înverșunată adunătoare de citate, cugetări).

Decalogul sănătății (Medicina generală, sub redacția lui Marin Voiculescu) întrunește următoarele elemente esențiale ale obținerii și menținerii sănătății în perimetrul artei de a trăi.

1. Disciplina muncii, cultivarea performanței, cu obținerea de satisfacții profesionale;

2. Știința petrecerii timpului liber cu posedarea mijloacelor de relaxare;

3. Alimentație cumpătată și echilibrată în principii alimentare, cu predominarea produselor naturale;

4. Călirea organismului prin factorii naturali (aer, apă, soare) și mișcare, în diferitele ei variante pentru menținerea fitness-ului (condiției fizice);

5. Locuință igienică și familie încheagată;

6. Comportament social și conștiință ecologică;

7. Cultură sanitară și evitarea factorilor de risc (sedentarism, alcool, tutun, automedicație);

8. Control medical periodic preventiv cu respectarea prescripțiilor;

9. Cunoașterea de sine și autoeducația.

Prin acest Decalog al sănătății vă invit la reflexie și la exercitarea angajamentului moral de a deveni un Om mai bun, sensibil la valoare și adevăr!

Dr. Adela Țurcanu

Chișinău, 2018



## DESPRE CERCETARE

*„Învață să construiești ca să nu trăiești toată viața cu chirie”.*

Savatie Baștovoii

Despre o cercetare științifică medicală am aflat mai detaliat odată cu implicarea nemijlocită în lucrul cu pacientul. Iar cercetarea subiectului descris în monografia de față mă preocupă din perioada activității ca doctorand la Catedra de Medicină Internă nr. 4 de pe lângă secția de hepatologie din ISMP, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, fiind și specialist hepatolog în saloanele de terapie intensivă din aceeași secție. Ulterior am continuat activitatea de asistent universitar, după care conferențiar universitar la aceeași clinică, deja sub alt nume – Disciplina de gastroenterologie. Subiectul cercetat s-a definitivat odată cu implicarea în mai multe proiecte dedicate bolnavilor cu hepatopatii cronice virale și non-virale. Astfel, printre primele proiecte executate au fost: Programul pentru Buna Guvernare, finanțat de Guvernul SUA prin Corporația „Millennium Challenge Corporation” (MCC) administrat de Agenția pentru Dezvoltare Internațională a Statelor Unite (USAID), anii 2008-2009; Proiectul – Suport pentru reforma sănătății: Fortificarea asistenței medicale primare în Moldova, implementat de Consorțiul ICON / BBI / UNICON / IRIS, pe o durată de 2 ani (2008–2010). În cadrul acestor proiecte am fost coautor al protocoalelor clinice naționale și instituționale cu tematica: Hepatita cronică virală B la adult (Protocol clinic național. Chișinău, 2008, 52 p.), Hepatita cronică virală B la adult (Protocol clinic instituțional, Chișinău 2010. 13 p.), Ciroza hepatică compensată la adult. (Protocol clinic național. Chișinău, 2008, 60 p.), Hepatita cronică virală C la adult (Protocol clinic național, Chișinău 2012, 49 p.), Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol clinic național, Chișinău, 2016, 55 p.), Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. (Procol clinic național. Chișinău,

2016 50 p.). Odată cu elaborarea acestor protocoale, am fost delegată ca specialist în centrele medicale regionale naționale cu scopul de educare și informare a medicilor de familie și specialiști despre evaluarea, diagnosticul și tratamentul pacienților cu hepatita cronică și ciroza hepatică virală B, Delta și C. Am continuat activitatea de cercetare în cadrul mai multor trial-uri clinice naționale, internaționale precum: A phase I/IIa study assessing single and multiple doses of hepatitis C virus (HCV) non-nucleoside polymerase inhibitor IDX375 in healthy and genotype 1 HCV-infected subjects (ID: ISRCTN80501908) și altele.

Din anii 2011-2013, am realizat unul din cele trei proiecte binecuvântate din viața mea: am adus pe lume a treia fiică, care a și reușit să mă sustragă un timp din activitatea medicală.

Revin la cercetarea subiectului cu privire la hepatopatia cronică virală B/Delta, astfel, inițiind prin aplicări către diverse proiecte internaționale pentru obținerea unor colaborări în favoarea pacienților respectivi. În 2015, am fost selectată leader local

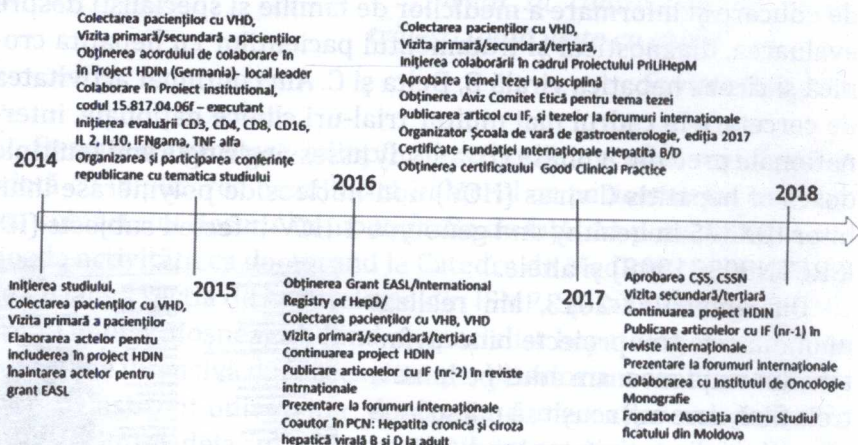


în proiectul HDIN (Hepatitis Delta International Registry), proiect internațional care include 15 țări europene (19 centre medicale) sub auspiciile Asociației Germane pentru Studiul Ficatului, pe o durată de

5 ani. Ulterior (2016), am obținut Grantul acordat de EASL, pentru susținerea activității cu pacienții cu infecție cronică virală Delta.



Sumar, am descris unele activități ale mele care interferă cu cercetarea înaintată în diagrama de mai jos.



**Diagrama 1.** Pașii-timpți utilizați în cercetarea pe tema: Evoluția infecției virale cronice Delta: de la hepatita cronică la carcinom hepatocelular

Din aceiași an sunt încadrată ca executant în proiectul instituțional: „Studiul particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice ale maladiilor imunodeficitare primare și secundare (pe model de hepatită cronică virală Delta) cu elaborarea procedurilor inedite pentru imunoreabilitare, inclusiv remedii autohtone” codul 15.817.04.06f, care îmi permite să continui cercetarea acestor pacienți prin prisma evaluării imunogramei celulare și umorale, ulterior stratificând pacienții în funcție de gradul de imunoderegla-re depistat. Pentru a continua cercetarea calitativă a pacienților cu infecție cronică virală Delta, în 2017 am obținut Certificate Good Clinical Practice, precum și Certificate for participating hepatologist in Hepatitis B Foundation (Pensylvania, SUA).

Rezultatele acestei cercetări sunt reflectate în articolele publicate în mai multe reviste prestigioase internaționale de specialitate, cum ar fi: Journal of Hepatology (2017, 2018), International Journal of Immunorehabilitation (2015, 2016), Z. Gastroenterology

(2016), Здобутки клінічної і експериментальної медицини. (2016), Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology, Norehabilitology. Innovative Technology. International Proceedings (2017), Romanian Journal of Internal Medicine (2018) și altele.

Pentru continuarea cercetării particularităților evolutive ale infecției cronice virale Delta, am inițiat în 2017 colaborarea cu Institutul Pasteur, Unité «Organisation nucléaire et Oncogenèse», prin Dl Profesor Pascal Pineau, cu care în 2018 am înaintat Proiectul moldo-francez - Primary Liver Cancer and Hepatitis in Moldova Republic (Pri-LiHepM), scopul căruia este cercetarea noilor biomarkeri la pacienții cu hepatopatie cronică virală cu rol de predicție al carcinomului hepatocelular. Conceptul studiului respectiv a fost discutat și cu Dl profesor Mario Rizzetto (Universitatea de Medicină din Torino, Italia) – savant care a descoperit virusul hepatitic Delta în 1977. Acest mare savant a confirmat și a încurajat actualitatea acestei cercetări în țara noastră, totodată nuanțând obligativitatea vaccinării largi contra hepatitei B în țara noastră, regiune endemică pentru hepatita B care se prezintă actualmente ca un furnizor important de migranți pentru țările din vest, unde se observă o sporire a prevalenței VHB și VHD în ultimii ani.

Astfel, activitățile efectuate pe durata acestor ani cu privire la subiectul cercetat au implicat și implică mai multe colaborări inter-instituționale naționale și internaționale, care cred că adaugă plus-valoare acestei lucrări și sper că va contribui la identificarea particularităților clinico-evolutive ale hepatopatiei virale cronice delta.

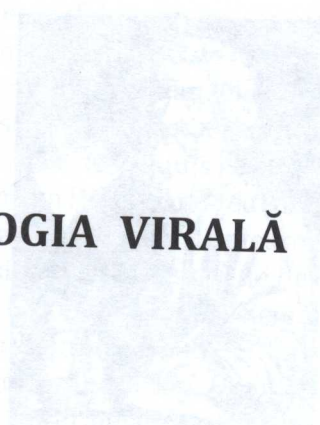
Infecția cu virusul hepatitic delta circulă mai mult de patru decenii în lume și de circa trei decenii este diagnosticată în țara noastră. Mă întreb: unde noi suntem azi, acum la capitolul înțelegere, prevenire, tratament eficace al infecției virale Delta? Deși s-au descoperit multe aspecte virusologice ale VHD, clinico-patogenetice, totuși încă nu s-a găsit soluția de contracarare a acestei infecții hepatitice. Pe dimensiunea de incidență, țara noastră rămâne a fi o regiune cu răspândire largă a infecției cu virusul hepatitic delta. Așa că motivația temei decrișe este de înțeles în contextul prevalenței sporite în țara noastră, umbrită de eficacitatea redusă a tratamentului propus astăzi, dar și screening-ului deficitar la nivelul asistenței medicale primare și specializate.



■ Dar impactul cercetării respective ar avea și tangențe cu lumea medicală de peste hotarele țării, unde specialiștii astăzi se confruntă cu pacienții afectați de VHD originari din țara noastră, care migrează într-o lume mai comodă, cu mai puține pretenții și cu venituri mai atractive. De ceva ani, țara noastră „furnizează” fără oprire migrați pe continentul european și e greu de crezut că se va opri acest flux unidirecțional. Cercetătorii din Europa de Vest avertizează că, odată cu fluxul migraților, se observă și sporirea frecvenței infecțiilor hepatitice B și Delta. Fenomenul dat este identificat în mai multe lucrări științifice internaționale, este discutat în cadrul forurilor de specialitate internaționale. Se anunță răspicat că migrația în masă a persoanelor din zonele cu prevalență ridicată a hepatitei virale reprezintă o provocare pentru sistemele de sănătate din țările gazdă (de obicei, Europa de Vest și America de Nord). Datorită lipsei standardelor universale de screening, vaccinare și tratament al hepatitei virale, povara bolii cronice de ficat și carcinomului hepatocelular continuă să crească în rândul populațiilor migrante la nivel global. Eforturile de a crește identificarea și tratamentul cazurilor în rândul migraților s-au limitat în mare măsură la programele mici de mobilizare în centrele urbane, astfel încât majoritatea migraților cu hepatită virală continuă să nu știe de infecția lor. Sunt prevăzute mai multe programe și proiecte în țările gazdă orientate spre diminuarea sarcinii bolilor cronice de ficat în rândul migraților, elaborarea standardelor actuale de screening și tratament pentru migrați și refugiați, precum și îmbunătățirea identificării și tratamentului hepatitei cronice virale B/D și C în rândul migraților. Răspândirea largă a infecției cronice virale B/D în țările, unde până nu demult era considerată ca o infecție rară, a schimbat geografia acestei boli.

R. Decartes scria că „*pentru a ajunge la adevăr, trebuie măcar odată în viață să te desprinzi de toate aparențele prezente și să reconstitui din nou și din temelie toate sistemele cunoștințelor tale*”. Sper că monografia respectivă, care sumarizează cunoștințele validate până în prezent legate de hepatita cronică virală B și Delta și pe alocuri C, să fie utilă celor care vor găsi timp suficient să o citească.

# INIȚIERE ÎN HEPATOLOGIA VIRALĂ



754821

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

„ΟΦΕΛΕΙΝ ΜΕ ΒΛΑΨΤΕΙΝ”.

Primum non nocere (Hippocrates)

## REFLECTII ISTORICE



În căutarea originii oricărui fenomen, investigatorul se străduiește să se alăture timpului istoric, care reprezintă o anumită înălțime pe scara evoluției și caută primele manifestări, chiar dacă acestea sunt văzute cu incertitudine. În medicină, această reconstrucție poate fi încercată, dar vag, doar în baza obiceiurilor actuale (folclorul medical), precum și a unor date despre medicamentele acelor timpuri.

Boala mult timp a fost considerată ca ceva străin corpului - introdusă din afară și gândită adesea ca personificată de „duhul rău”, iar vindecarea fiind rezultată din expulzarea spiritului malefic, prin expulzarea în secrețiile și excrețiile fluidelor umane.

„Caută și află ce a fost bun la înaintașii tăi pentru a transmite mai departe, căci tot ce este a mai fost și tot ce a fost va mai fi” este o înțelepciune adusă în lume de Savatie Baștovoii, care, de fapt, este autor a mai multor cărți valoroase, poveșuitoare și pline de credință. În cele ce urmează, voi relata începuturile istorice ale bolii hepatice, convinsă fiind că veți găsi în aceste reculegeri istorice mai multe fapte interesante, poate chiar și unele explicații căutate până nu demult.

Și dacă primele inscripții despre icter au fost descoperite pe tablele de lut din Mesopotamia datând din secolul al V-lea înainte de Hristos, Hipocrate este cel care a descris primul icterusul în jurul anilor 400 înainte de Hristos. În scrierile lui Hipocrate sunt



descrie tipurile de icter care regăsesc echivalente în diagnosticul diferențial ale icterelor și în ziua de azi. Contribuția principală a lui Hipocrate a fost de a nega total ideea că bolile sunt cauzate de pedepse venite de la forțe divine sau supranaturale, dar mai degrabă își găsec rădăcina în factorii din mediul înconjurător, ce formează dezechilibru în cele patru umori corporale. Astfel, în multe scrieri de ale lui Hipocrate, de ex. în „Prognosticum”, o rămășiță de malefic poate fi recunoscută în maniera în care sunt descrise cauzele bolii ca divin sau supranatural. Și totuși aceste superstiții medicale sunt respinse, reflecții observate în scrierile sale „De sere aquis et locis” sau în scrierea „De morbo sacro”. În monografia History of Medicine scrisă în anul 1910 de profesorul vienez Max Neuburger (Professor of Medical History in the Imperial University of the Vienna) se descrie foarte amănunțit și clar despre epoca hipocratică în medicină. Ulterior voi cita câteva observații ale acestui om de știință: „Hipocrate era adept și aprecia ipotezele filosofilor-naturisti (termen care includea toți cercetătorii fenomenelor naturale ale acelor timpuri). În scrierile lui Hipocrate (Corpus Hippocraticum) se descriu abnormalități ale pneumiei, ale căldurii inerente, disproporția elementelor, calitățile elementare sau fluidele corpului, dar mai ales anomaliile cantitative, calitative sau topice ale așa-numitelor fluide primare (sânge, flegmă, bilă, apă). Astfel, Hipocrate se conducea după teoria că viața și cele patru fluide primare sunt strâns legate. Cele patru fluide erau reprezentate de: sânge (originar din inimă); bila galbenă (secretată de ficat); bila neagră (provenind din splină) și flegmă (formată în creier). Amestecarea celor patru fluide este influențată de condițiile externe, în special de anotimpuri. Așa că primăvara domină sângele, vara - bila galbenă, toamna - bila neagră și în timpul rece al iernii - flegma. În manuscrisul „De aere, aquis et locis humoribus, de diaeta” găsim următoarele observații „în timpul iernii corpul este supraumplut cu flegmă, iar omul „scapă” de secreții, prin scuiparea și suflarea nasului, care constau în principal din flegmă; de obicei, în acest moment al anului, apar edemele și alte boli ale flegmei; în primăvară și vară oamenii mai frecvent



suferă de dizenterie, curge sânge din nas, fiind mai roșu; toamna sângele devine mai puțin; iar bila guvernează corpul toamna, și oamenii care o excretă colorează corpul”.

Cu timpul, teoria lui Hipocrate «despre umori» a fost demonstrată a fi incorectă, iar teoria despre factorii înconjurători a creat baza originii infecțioase a hepatitei, chiar dacă dovada era să apară doar cu 1900 de ani mai târziu. Este cu adevărat remarcabil că Hipocrate a dedus faptul că icterul are o oarecare legătură cu ficatul și că persoanele cu icter cronic aveau deseori întărire de ficat și a denumit acest fenomen «kirhos». Aceste observații l-au calificat pe Hipocrate ca tatăl hepatologiei.

Pe când lumea se rostogolea sub războaiele din Evul Mediu, bătăliile de sub patronajul lui Napoleon, sau sub Primul Război Mondial (1914-1918), iar mai apoi sub al Doilea Război Mondial (1939-1945), apar și primele descrieri despre epidemiile de hepatită infecțioasă sau de ceea ce va fi numit mai târziu «icter de campanie». În perioada bătăliilor conduse de Napoleon, aceste stări mai erau numite „icter soldățesc” (Starr D., 1998 *Blood. An Epic History of Medicine and Commerce*).

Prima descriere importantă a modului seric de transmitere a hepatitei a fost introdusă în 1885 de către Lürman, care a descris un focar de „umoare” catarală la sute de lucrători din șantierele navale din Bremen, Germania, care mai apoi a fost legat de vaccinarea pentru variolă, vaccin obținut din limfa umană glicerinată, fiind considerat contaminat (Lürman A., 1885, *Eine Icterus Epidemic. Berlin Klin. Wochenschr*). Au mai fost publicații care descriau focare de hepatită asociată injectării. În 1908, McDonald recunoaște cauza virală ce provoacă atrofia acută galbenă hepatică, raportând trei faze: acută, subacută și cronică de atrofie galbenă a ficatului și ciroză hepatică (McDonald S., 1908 *Acute Yellow Atrophy*). Periodic, apar publicații unde cercetătorii descriu cazuri de hepatită postinjecțională. Astfel, Stroke JH în 1920 descrie despre dezvoltarea icterului infecțios la 1000 de pacienți tratați de sifilis, sugerând cauza hematogenă a icterului; Findlay GM și Ma-

cCallum FO în 1937 relatează despre dezvoltarea icterului peste 2-7 luni la 52 de persoane imunizate pentru febra galbenă, iar în 1943, Ministerul Britanic al Sănătății a publicat un Memorandum „Icterul Serului Homologus”, care relatează despre apariția icterului la soldații ce au primit transfuzie de plasmă sau sânge integral (MacCallum FO et al., 1952). Autorii au observat că „incidența hepatitei a avut tendința de a fi scăzută în clinicile în care s-au sterilizat seringile pentru pacienți și a fost înaltă în clinicile unde seringile au fost doar spălate” (MacCallum FO, 1952).

Citiseam undeva că „uneori întâmplările neplăcute nu numai că nu pot fi împiedicate, ci sunt chiar necesare”.

Astfel, în timp se definitivează conceptul de hepatită. Diogenes of Appolonia (un filosof de până la Socrate) a folosit prima dată termenul de „hepatită” atunci când s-a referit la așa-numitul „flebes hepaticus”, descris în „Historia hepatica” (Enriko Crivellato Diogenes of Appolonia: A pioneer in vascular anatomy). Bianchi J. a grupat mai târziu diferitele tipuri de inflamație difuză a ficatului sub termenul „hepatită” (Reuben A., 2002).

Hepatita cronică a fost definită ca o leziune hepatică latentă și a fost formulată de Kalk H. cu mai mult de 80 de ani în urmă, fiind primul clinician care a încercat să clasifice diferite boli hepatice cronice în grupuri clinice (Kalk H. Clinical aspects of the chronic hepatitis. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr. 1953). Această interpretare a reprezentat baza pentru definirea de către Bergmann G. a hepatopatiei latente în 1936, iar observațiile clinice pe care le-a făcut la acel moment într-adevăr corespund cu imaginea hepatitei cronice. Pe baza rezultatelor clinice la opt pacienți, Polack E. a observat tranziția hepatitei epidemice acute în hepatita cronică încă în 1937. Mai târziu, în 1942 Roholm K. și colab. au raportat despre progresia histologică a hepatitei acute în hepatita cronică într-un studiu amplu care a implicat doisprezece pacienți și chiar a monitorizat evoluția ulterioară până la dezvoltarea cirozei hepatice (Sheila Sherlock Post-hepatitis cirrhosis. The Lancet, 1948). Profesorii români Nicolau S. și Cajal N. au afirmat despre pluralitatea virală a hepatitei, prin pre-



zentarea dovezilor histopatologice (Nicolau S.S., Cajal N.. *Explanation of the plurality of forms of inframicrobial epidemic hepatitis in the light of the spontaneous variability of the viruses.* 1955).

Realizările de la începutul secolului al XXI-lea au fost cu adevărat remarcabile mai ales prin: identificarea moleculară a cinci virusuri hepatitice (A, B, C, D, E), au fost create repliconii, clone infecțioase și viruși himerici; interacțiunea complexă dintre virus și gazdă a fost elucidată în mod substanțial; numeroși analogi nucleotidici și nucleozidici inhibitori de VHB au fost dezvoltate, care pot inhiba replicarea VHB pentru intervale lungi; descoperirea și utilizarea antiviralelor cu acțiune directă pangenotipice pentru VHC cu răspuns virusologic susținut mai mare de 90%. Toate aceste realizări sunt realități care influențează sistemul de sănătate mondial. Astfel, politicile de sănătate astăzi sunt direcționate spre eradicarea virusului hepatic C până în 2030 și infecției VHB până în 2100. La fel, se prognozează o regresie a carcinomului hepatocelular, dacă purtătorii cronici de viruși hepatitici (B, C și D) vor fi mai bine identificați și tratați corespunzător pentru a putea fi vindecați. Deși disponibilitatea transplantării hepatice rămâne a fi în număr limitat, cel puțin în țara noastră, totuși transplantarea hepatică a atins o tehnică excelentă și o supraviețuire de 5 ani cu rata de 85%. Astfel, hepatita virală este destinată să devină o boală de istorie, doar carui calendar îi aparține este incert. Prin urmare, într-o lume ideală, aproape toată hepatita cronică virală C și B poate fi eradicată prin tratament deja disponibil sau în curs de disponibilitate și pacienții cu ciroză hepatică pot fi gestionați astfel încât să putem preveni decompensarea și evoluția în hepatocarcinom. Totuși, referindu-ne la acest punct de vedere, după părerea mea, noi nu suntem o lume ideală, ci suntem într-o dihotomie dintre lumea dezvoltată și lumea în curs de dezvoltare, unde se regăsește dezechilibru social și economic marcat. Și iarăși intervin prin a spune *că tot ce avem azi este doar momentul prezent, despre ziua de mâine vom spune mâine.*

În țările dezvoltate, scopul actual este de a identifica măcar 50-60% dintre pacienții VHB și VHC infectați care nu cunosc încă



despre starea lor și apoi de a-i trata. Rezultatul acestui obiectiv va fi atât în beneficiul persoanei identificate, cât și va preveni transmiterea secundară și, respectiv, va micșora numărul de persoane VHB, VHC, VHD infectate. Există mari motive pentru optimism în domeniul hepatitei virale cronice B, D și C însă pe o scară națională avem de parcurs un drum lung. Este cunoscut faptul că Republica Moldova este o țară cu indice al mortalității crescut de boli hepatice cronice, acest fenomen păstrându-se mulți ani consecutiv.

Datele statistice referitoare la incidența și prevalența hepatitei cronice virale și cirozei hepatice, în țara noastră sunt bazate pe adresabilitatea pacientului, astfel de departe nu reflectă situația reală, având în vedere că 70% dintre pacienții cu hepatita cronică evoluează asimptomatic. Acest fapt se reflectă indirect prin mortalitate înaltă în raioanele cu morbiditate redusă.

Dna profesor Vlada-Tatiana Dumbrava relatează într-o publicație din 2013 despre cauzele mortalității înalte prin hepatopatii cronice, specifice țării noastre, următoarele: adresarea tardivă a bolnavilor hepatici la specialist, din motivul evoluției asimptomatice; insuficiența măsurilor de organizare pentru depistarea activă a maladiilor cronice hepatice; asigurarea insuficientă a pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală cu medicamente specifice, adică antivirale; aplicabilitatea insuficientă a protocoalelor naționale și standardelor clinice și de diagnostic, la nivelul asistenței primare; educarea și informarea insuficientă a populației cu privire la prevenirea acestor boli; cum ar fi: vaccinarea obligatorie pentru VHB care va preveni apariția VHB și VHD (cunoaștem că în ultimul timp, o parte din populație refuză vaccinarea anti-VHB). Sunt insuficiențe și în cunoașterea modului de transmitere a hepatitelor virale B, C și D. În țara noastră prevalează calea perinatală de transmitere a VHB, care are un impact evident în evoluția ulterioară a hepatitei B, și deci în această dimensiune este nevoie de concentrat resursele medicale și sociale. Totodată, să nu uităm și despre o lipsă acută de specialiști gastroenterologi/hepatologi în țară, fenomen ce se răsfrânge în calitatea asistenței medicale acordate. Dna

profesor a enumerat foarte explicit neajunsurile asistenței medicale din țara noastră, enunțând și unele propuneri pentru ameliorarea situației create în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei. Astfel, se recomandă depistarea activă a persoanelor din grupul de risc pentru hepatita virală, și screening-ul acestor subiecți către: HBsAg; anti-HBcor; anti-HCV, ALT, USG abdominală; iar bolnavii hepatici primari depistați să fie trimiși către specialiștii gastroenterologi/hepatologi pentru evaluarea complexă diagnostică și indicarea terapiei adecvate, asigurarea cu medicamente antivirale un număr mai mare al bolnavilor cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală, astfel atingând în finalmente eradicarea totală a acestor infecții virale (V. T. Dumbrava, N. Proca, I. Lupașco, Gh. Harea Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova., Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, 2013).

Așadar, să ne concentrăm eforturile „pe cei ce construiesc și nu pe cei ce demolează” (D. Puric).