

17. Бобровицкая А., Кучеренко Н., Бемомеря Т.: «Общий реактивный потенциал организма при поражении печени у детей с инфекционным мононуклеозом», medsocium.com 2008

18. Гулман Л.А., Куртасов Л.М.: "Клиника и течение инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста" Матер. I Конгресса педиатров-инфекционистов России «Акт. Вопросы инфекционной патологии у детей»-М.,2002.-С. 113.

19. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В., Букина А.А.: „Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей”. Российский вестник перинатологии и педиатрии, №2, 2000, с.49-54.

20. Крамарев С.О.,Литвиненко Н.Г.,Палатная Л.О.:”Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей в Актуальные вопросы педиатрии. Национальный медицинский университет им.Богомольца, г.Киев, 2004, с.108.

21. Краснова Е.И.,Васюнин А.В.,Никифорова Н.А.:”Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста”.Детские инфекции-2004, №1, .6-10.

22. Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О.:”Эпштейн-Барр Вирусная инфекция у детей”.Международ.Мед.Журнал, 2004, с.105-108.

## UNELE PARTICULARITĂȚI ALE EVOLUȚIEI HEPATITEI VIRALE C LA PACIENȚII DE VÂRSTĂ TÂNĂRĂ ȘI MEDIE

Lilia Cojuhari, Victor Pântea, Tiberiu Holban, Liviu Iarovoi, Valentina Potîng-Raşcov

Catedra Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

### Summary

#### *Some features of the evolution of viral hepatitis C in patients of young and middle age*

To estimate the age as a risk factor of chronic Hepatitis C, the authors used epidemiological, clinical, laboratory and instrumental methods. Were examined 113 patients, divided into two study groups: I group - 72 patients with acute hepatitis C virus (HCV) of 19-44 years and group II - 41 patients with acute HCV of 45 - 60 years. 44 convalescents of acute HCV were observed for 12 months. The results obtained have shown particular progress HCV in patients of young and middle age.

### Rezumat

Pentru estimarea vârstei ca factor de risc a cronicizării hepatitei virale C, s-au utilizat metode epidemiologice, clinice, instrumentale și de laborator. Au fost examinați 113 bolnavi, divizați în 2 loturi de studiu: I lot – 72 pacienți cu hepatita virală C (HVC) acută de 19-44 ani și al II-lea lot – 41 pacienți cu HVC acută de 45-60 ani. 44 convalescenți după HVC acută au fost supravegheați timp de 12 luni. Rezultatele obținute au pus în evidență particularitățile evoluției HVC la bolnavii de vârstă tânără și medie.

### Actualitate

Anual se înregistrează 3-4 mln. cazuri noi de hepatită virală C [5], acestea constituind, în funcție de zona geografică, 10%-30% din numărul total de hepatite virale [13]. Impactul cel mai important al problemei îl constituie rata de cronicizare a HVC acute, variind între 30 și 90% (11). Una dintre cauzele cronicizării maladiei este vârsta. HVC acută la tineri se cronicizează mai rar. Totodată la tineri evoluția spre ciroză a HVC cronice este de durată lungă, în timp ce la cei de vârstă medie și bătrâni trecerea în ciroză este mult mai scurtă [4,9,10]. Într-un studiu recent s-a demonstrat, că rata cronicizării la indivizii sub 20 de ani a fost de 30%, iar la cei peste 20 de ani a avut o evoluție cronică în 76% din cazuri [7]. Privitor la genotipurile și cvasispeciile

VHC, datele bibliografice indică, că există o asociere a genotipului 1b într-un profil evolutiv sever [1,6,8].

Diagnosticarea HVC acute este dificilă, dat fiind faptul că formele acute au o manifestare mai frecvent subclinică și mai rar - simptomatică, unul din indicii precoce fiind creșterea ALAT [3]. Există păreri contradictorii referitor la incidența HVC acută în diferite grupuri de vârstă [7,12,14]. Evoluția spontan favorabilă este întâlnită mai frecvent la persoanele care prezintă manifestări clinice (icter sau alte semne și simptome de hepatită acută). Forma acută icterică se observă la cel mult 20-25% din cazuri [2]. Normalizarea valorilor transaminazelor după faza acută a infecției nu conferă siguranța însănătoșirii pacientului.

**Obiectivul lucrării:** estimarea vârstei ca factor de risc a cronicizării hepatitei virale C.

### **Material și metode de cercetare**

Au fost examinați 113 bolnavi, dintre care: I lot – 72 pacienți cu HVC acută de vârstă tânără (19-44 ani) și al II-lea lot – 41 pacienți cu HVC acută de vârstă medie (45-60 ani), spitalizați în IMSP SCBI „Toma Ciorbă”. Caracteristica clinică a pacienților a fost efectuată în baza sindroamelor și simptomelor clinice. Evaluarea gradului de alterare hepatică s-a determinat prin investigații de rutină în laboratorul clinic al IMSP SCBI „T. Ciorbă”: ALAT, bilirubina totală și fracțiile ei, indicele de protrombină, proba cu timol, fracțiile proteice. Toți bolnavii au fost testați la anti-HCV IgM și anti-HCVsumar la internarea în clinică, de asemenea la HBsAg, anti-HBcor sum, anti-HAV IgM, pentru a exclude alte hepatite virale (A și B).

Convalescenții de HVC acută au fost supravegheați după externarea din clinică - peste 1,3,6 și 12 luni. Dintre acești 44 convalescenți după HVC acută, - 26 erau de vârstă tânără și 18 - de cea medie. Toți convalescenții au fost examinați clinic, biochimic (bilirubina, ALAT, proba cu timol), serologic și la o parte din ei ARN-VHC prin PCR Convalescenții au fost supuși examenului ultrasonor al ficatului și căilor biliare, iar la 6 luni de la externare a fost investigat și spectrul anti-HCV prin ELISA.

### **Rezultate obținute și discuții**

Pacienții supravegheați erau originari din diferite localități ale Republicii Moldova. Astfel în I lot - din regiunea urbană au fost 44 (61,1%) pacienți și din cea rurală – 28 (38,9%), iar în lotul II – respectiv – 20 (48,8%) și 21 (51,2%) bolnavi. Din anamneza epidemiologică s-a stabilit, că infectarea prin intervenții parenterale (chirurgicale, stomatologice) s-a produs în I lot la 36 (50,0%) bolnavi, în lotul al II-lea – la 30 (73,2%); prin relații sexuale s-au molipsit numai 7 (9,7%) bolnavi din lotul I; prin transfuzia derivatelor sanguine infectarea a avut loc - la 1 (2,4%) bolnav din lotul II; donator de sânge a fost numai 1 (1,4%) bolnav din I lot; infectarea prin droguri i/v s-a produs - la 6 (8,3%) pacienți din lotul I, iar prin tatuaje – la un pacient din lotul I. Pe cale habituală s-au molipsit 10 (13,9%) pacienți din lotul I și 3 (7,3%) din lotul II. Nu s-au depistat modalități de infectare la 11 (15,3%) pacienți din lotul I și la 7 (17,1%) din al II-lea. Manopere parenterale i/m sau i/v s-au constatat la 8 (11,1%) bolnavi din lotul I și la 9 (22%) din lotul II. Intervențiile chirurgicale s-au efectuat la 10 (13,9%) pacienți din lotul I și la 10 (24,4%) din al II-lea, iar cele stomatologice – la 18 (25%) bolnavi din I lot și la 11 (26,8%) din lotul II.

Pacienții din ambele loturi au fost spitalizați în primele două săptămâni ale maladiei, iar simptomele clinice se întâlneau practic cu aceeași frecvență. Bolnavii din lotul I s-au aflat în staționar în medie timp de  $17,58 \pm 0,87$  zile, iar cei din lotul II –  $20,81 \pm 1,56$  ( $p < 0,05$ ). La 43 (59,7%) pacienți din lotul I și la 33 (80,5%) din al II-lea maladia a evoluat cu icter, durata perioadei preicterice constituind respectiv  $6,46 \pm 0,59$  și  $6,79 \pm 0,94$  zile ( $p > 0,05$ ). La pacienții cu HVC acută din lotul I comparativ cu cei din lotul II au prevalat formele ușoare și moderate (94,4%), iar din lotul II – formele moderate și grave (100%). Formele icterice au prevalat atât în lotul I (59,7%), cât și la cei din al II-lea (80,5%). Formele anicterice mai frecvent s-au întâlnit la pacienții din lotul I comparativ cu cei din II (40,3% și 19,5% respectiv), adică de 2,1 ori mai frecvent. Durata medie a perioadei icterice la pacienții cu HVC acută din I lot era de  $19,28 \pm 1,12$

zile, iar la cei din II –  $28,24 \pm 1,97$  zile ( $p < 0,001$ ). În perioada de stare a maladiei, în ambele loturi, mai frecvent s-au întâlnit astenia fizică, hepatomegalia, durerile în hipocondrul drept și epigastru, splenomegalia. Pruritul cutanat și icterul au predominat mai frecvent în lotul II, comparativ cu I. Celelalte simptome clinice se întâlneau cu aceeași frecvență în ambele loturi. La bolnavii cu HVC acută în formele anicterice simptomele clinice erau mai puțin pronunțate comparativ cu formele icterice. Hepatomegalia s-a întâlnit la 100% bolnavi din ambele loturi, iar splenomegalia în I lot la 70,7% pacienți și 70,8% - lotul II. În ambele loturi s-a întâlnit mai frecvent icterul de intensitate moderată, iar cel pronunțat preva la pacienții din lotul II. Icterul a lipsit la 40,3% pacienți de vârstă tânără comparativ cu cea medie - 19,5%, adică era mai rar de 2,1 ori.

Indicii biochimici în perioada de stare a maladiei erau următorii: bilirubina totală  $97,2 \pm 8,6$   $\mu\text{mol/l}$  (I lot) și  $173,7 \pm 21,5$   $\mu\text{mol/l}$  (lotul II) ( $p < 0,001$ ); ALAT -  $10,4 \pm 0,3$   $\text{mmol/h/l}$  (I lot) și  $12,1 \pm 0,5$   $\text{mmol/h/l}$  (lotul II) ( $p < 0,01$ ); proba cu timol -  $6,0 \pm 0,6$  U (I lot) și  $7,7 \pm 0,8$  U (lotul II) ( $p < 0,05$ ) și protrombina –  $85,3 \pm 1,0$  % (I lot) și  $80,8 \pm 1,2$  % (lotul II) ( $p < 0,01$ ). Valorile medii ale indicilor biochimici la externarea convalescenților din clinică: bilirubina totală –  $23,86 \pm 2,66$   $\mu\text{mol/l}$  (I lot) și  $40,8 \pm 7,8$  (lotul II) ( $p < 0,05$ ); ALAT –  $1,38 \pm 0,25$   $\text{mmol/h/l}$  (I lot) și  $2,34 \pm 0,32$   $\text{mmol/h/l}$  (lotul II) ( $p < 0,05$ ); proba cu timol –  $3,62 \pm 0,54$  U (I lot) și  $4,4 \pm 0,64$  U (lotul II) ( $p > 0,05$ ). Tendința spre normalizare a activității ALAT a avut loc la externarea convalescenților în ambele loturi.

Supravegherea clinică și imunologică a convalescenților după HVC acută a permis constatarea ameliorării stării generale a bolnavilor și normalizarea indicilor biochimici la sfârșitul primei luni de boală la 27,3%, pe parcursul celei de a II-a luni - la 34,1% și a celei de a III-a luni – la 18,2% . La 20,4% pacienți spre finele tratamentului s-a mai depistat o hipertransaminazemie, precum și o hepatomegalie, însoțite de o stare nesatisfăcătoare a bolnavilor. La convalescenții de vârstă medie ameliorarea clinică era mai lentă, procentul prezenței sindroamelor clinice fiind mai majorat, decât la cei de vârstă tânără. Pe parcursul a 1-12 luni după externarea din clinică a convalescenților de vârstă tânără care au suportat HVC acută media bilirubinei totale constituia:  $20,3 \pm 2,1$   $\mu\text{mol/l}$  peste o lună și  $13,8 \pm 1,45$  peste 12 luni; a probei cu timol ( $3,25 \pm 0,86$  U și  $2,2 \pm 0,3$  U respectiv). Activitatea ALAT după o lună de la externarea convalescenților din clinică alcătuia  $0,98 \pm 0,12$   $\text{mmol/h/l}$  ( $p < 0,001$ ), iar peste 3 luni -  $0,56 \pm 0,07$   $\text{mmol/h/l}$ , nedeosebindu-se veridic de valorile normale. La convalescenții de vârstă medie, care au suportat HVC acută, valoarea medie la externarea din clinică a bilirubinei totale a fost de  $55,3 \pm 5,6$   $\mu\text{mol/l}$ , a activității ALAT -  $3,12 \pm 1,82$   $\text{mmol/h/l}$  și a probei cu timol -  $5,4 \pm 1,25$  U, având o diferență veridică de valorile normale ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  respectiv). Peste 3 luni de la externarea convalescenților valorile bilirubinei totale au fost de  $18,6 \pm 1,75$   $\mu\text{mol/l}$ , a ALAT-lui -  $1,52 \pm 0,89$   $\text{mmol/h/l}$  și a probei cu timol de  $4,4 \pm 1,12$  U, fără deosebire veridică față de cele normale.

Dintre cei 113 pacienți, 36 au fost investigați la ARN-VHC prin PCR în perioada acută a bolii, la spitalizare. Rezultatele au fost la toți (100%) pozitive. Peste 6 luni rezultatele rămăneau pozitive numai la 9 (25,0%), iar peste 12 luni au devenit pozitive la 15 (41,7%) convalescenți, ceea ce ne sugerează ideea despre dispensarizarea convalescenților de HVC acută și după primul an de supraveghere. Din cei 22 bolnavi cu HVC acută investigați la genotipul VHC prin PCR în perioada acută a maladiei la 21 (95,5%) s-a depistat genotipul 1b și la 1 (4,5%) – 2a.

## Concluzii

1. La persoanele de vârstă tânără au prevalat formele ușoare și moderate ale hepatitei virale C acute (94,4%), iar la cei de vârstă medie – moderate și grave (100%). Diagnosticul precoce a HVC acute a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și confirmate prin investigații de laborator (ARN-VHC – la 100% pacienți, spectrul anti-HCV – la 80% și anti-HCV IgM – la 57,1%).
2. Infectarea cu virusul C a avut loc preponderent pe cale parenterală, constituind 73,2% (vârsta medie) și 50,0% (vârsta tânără), cu 1,4 ori mai frecventă la cei de vârstă medie;

transmiterea pe cale sexuală (9,7%) și prin utilizare a drogurilor (8,3%) s-a întâlnit numai la pacienții de vârstă tânără.

3. Simptomatologia clinică și durata perioadei preicterice a fost aceeași la bolnavii din ambele loturi de vârstă, însă durata perioadei icterice era de 1,5 ori mai lungă la cei de vârstă medie, constituind respectiv  $19,28 \pm 1,12$  și  $28,24 \pm 1,97$  zile.
4. Testele biochimice au indicat creșterea sporită a bilirubinei totale, ALAT, a probei cu timol în perioada de stare a HVC acute la bolnavii din ambele loturi, fiind mai joase la cei de vârstă tânără. Tendința spre micșorare a acestor indici biochimici în dinamică era mai rapidă la pacienții de vârstă tânără.
5. Nivelul crescut al indicilor bilirubinei și ALAT la o parte din convalescenții, ce au suportat HVC acută, dar mai ales creșterea ratei rezultatelor pozitive a ARN-i virusului hepatitei C de la 25.0% (la 6 luni după externare) la 41,7 % (la 12 luni după externare), sugerează ideea dispensarizării convalescenților de HVC acută și după primul an de supraviețuire.

### **Bibliografie**

1. BELLENTANI S, POZZATO G, SACCOCCIO G. et al.: *Clinical course and risk factors of HCV related liver disease in general population: report from the Dionysos study*; Gut, 1999, 44, 874-880.
2. CEAUȘU Em, CĂRUNTU FA. *Infecția cu virusurile hepatitice B și C // Boli infecțioase – Orizont 2004 – Actualități, Certitudini, Controverse*, 2004, p. 137-149.
3. DELIC D, NESIC Z, PROSTRAN M, SIMONOVIC J, SVIRTLIH N. *Treatment of anicteric acute hepatitis C with peginterferon alpha-2a plus ribavirin // Vojnosanit Pregl.* 2005 nov; 62(11): 865-868.
4. DUSHEIKO GM, *The natural course of chronic hepatitis C: implications for clinical practice*; J. Viral. Hepat., 1998, 5 (Suppl.1), 9-12.
5. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis C*. Paris, 26-28, February 1999, Consensus statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol., 1999; 30:956-961.
6. FAN X, SOLOMON H, POULOS JE. et al. : *Comparison of genetice terogeneity of hepatitis C viral RNA in liver tissue and serum*; Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 1347-1354.
7. HOOFNAGLE JH. *Course and outcome of hepatitis C*. Hepatology 2002; 36: S 21-S 29.
8. MOREAU de GERBEHAYE AJ, BODEUS M, GOUBAU P.: *Age trend of hepatitis C genotype distribution in Belgium*; Clin. Microbiol. Infect. , 2000, 6 (Suppl.1), 17-18.
9. KABA S, DUTTA U, BYTH K. et al.: *Molecular epidemiology of hepatitis C in Australia*; J. Gastroenterol. Hepatol., 1998, 13, 914-920.
10. PAGLIARO L., PERI V. LINEA C. et. al.: *Natural history of hepatitis C* ; Ital. J. Gastroenterol. Hepatol, 1999, 31, 28-44.
11. Pântea V. *Hepatitele virale acute și cronice*. Chișinău, 2009, p.82.
12. ȚÎBULEAC S., MALCOCI S., DROBENIUC J. *Despre unele particularități clinice și epidemiologice de evoluție și diagnostic ale hepatitei virale C (HVC) la un grup de donatori de plasmă // Conferința III a infecționiștilor din Republica Moldova*, 1991, p.66-67.
13. ИВАНОВ ВВ. *НС-вирусная инфекция у детей и подростков*. Учебное пособие СПб. 2002
14. ШАХГИЛЬДЯН И.В. *Характеристика групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита C // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы* No2(9), 2000, С.3-4.