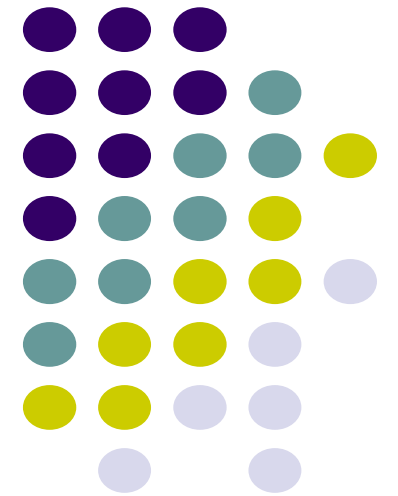
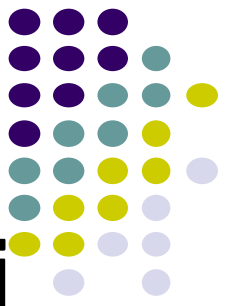


# HEPATITELE VIRALE

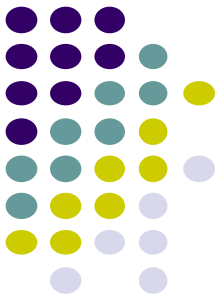
---





- **HEPATITE** – leziuni inflamatoare ale ficatului
- **ORIGINE** – infecțioasă, medicamentoasă, toxică, autoimună, etc
- **Hepatitele virale** – leziuni determinate de acțiunea citopatică directă a virusului în cauză, sau, mai frecvent, de reacția imună contra celulelor hepatice infectate.

# VIRUSURILE HEPATITICE



- **Virusuri dominant hepatotrope**
  1. Virusul hepatitei A – HAV- (fam. Picornaviridae)
  2. Virusul hepatitei B – HBV- (fam. Hepadnaviridae)
  3. Virusul hepatitei C – HCV- (fam. Flaviviridae)
  4. Virusul hepatitei D – HDV - (**Deltaviridae?**)
  5. Virusul hepatitei E – HEV - (fam. Hepeviridae)

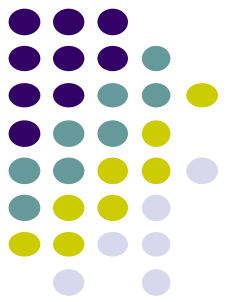
## Virusul hepatitei G – HGV? – GB virus C

- **Virusuri ce afectează ficatul ocazional:** Coxsackie, virusul citomegalic (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusul herpes simplex (HSV), ș.a.

# Hepatitis Viruses: Hepatitis A, B, C, D, and E:

Type	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Mode of Transmission	Fecal-Oral	Bloodborne Sexual Vertical	Bloodborne Sexual Vertical	Bloodborn Sexual Vertical	Fecal-Oral
Classification & genetic material	Picornaviridae. Linear SS-RNA	Hepadnaviridae. Circular DS-DNA-R.T enz	Flaviviridae Linear SS-RNA	Deltaviridae. Circular SS-RNA	Caliciviridae Linear SS-RNA
Incubation & Chronic infection	15-40 days NO.	60-180 days <b>YES(5%)</b>	60-120 days <b>YES (80%)</b>	60-180 days YES	21-42 days NO.
Clinical outcomes of Chronic Inf	NO	Cirrhosis or <b>Hepatocellular Carcinoma</b>	Cirrhosis or <b>Hepatocellular Carcinoma</b>	Co-infection	NO

# MANIFESTĂRI CLINICO-BIOLOGICE ALE HEPATITELOR

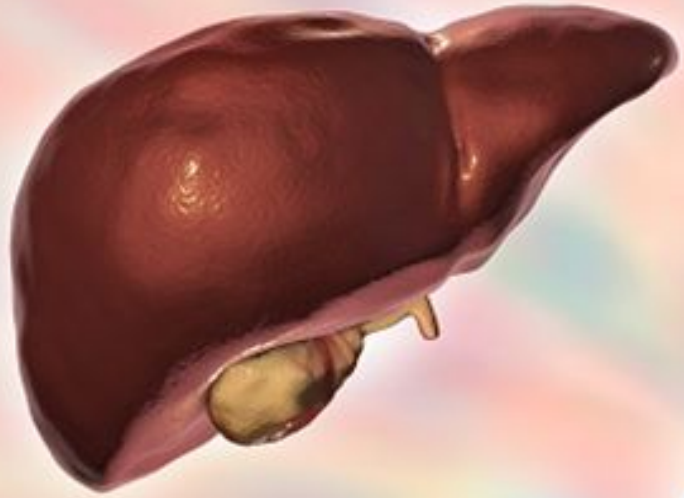


- Incubația – variabilă (15 zile – 6 luni)
- Gravitatea – hepatitele A și E au evoluție benignă, hepatitele B, C, D – acute și cronice, complicații grave
- **Forma clinică clasică** – febră, artralгии, astenie, erupții, dereglări digestive, urmate de icter (3 săptămâni), asociat cu anorexie, oligurie, decolorarea maselor fecale, bilirubinurie
- **Forme anicterice, asimptomatice** (80-90% cazuri)
- **Hepatita fulminantă** – foarte gravă
- **Hepatita cronică persistentă și cronică activă** (cu citoliză)

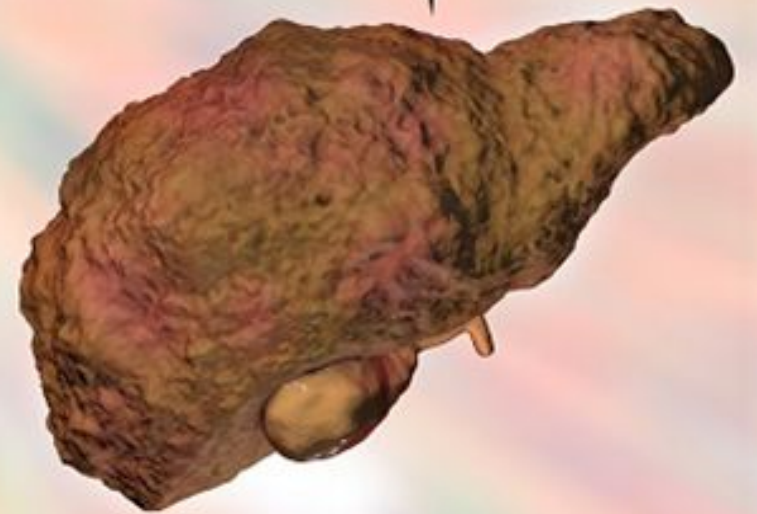
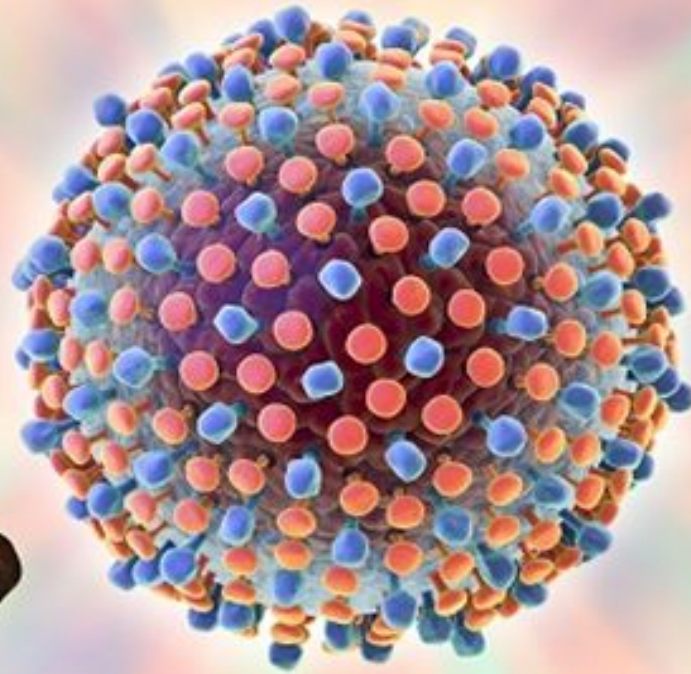
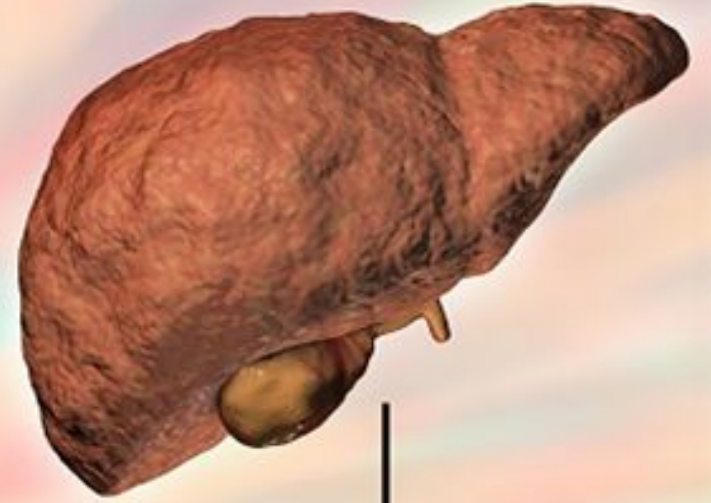
**Complicații** – ciroză, cancer primitiv al ficatului

**Manifestări extrahepatice**, determinate de complexe imune circulante – periarterită nodoasă, poliartrită, glomerulonefrită, poliradiculonevrite, etc.

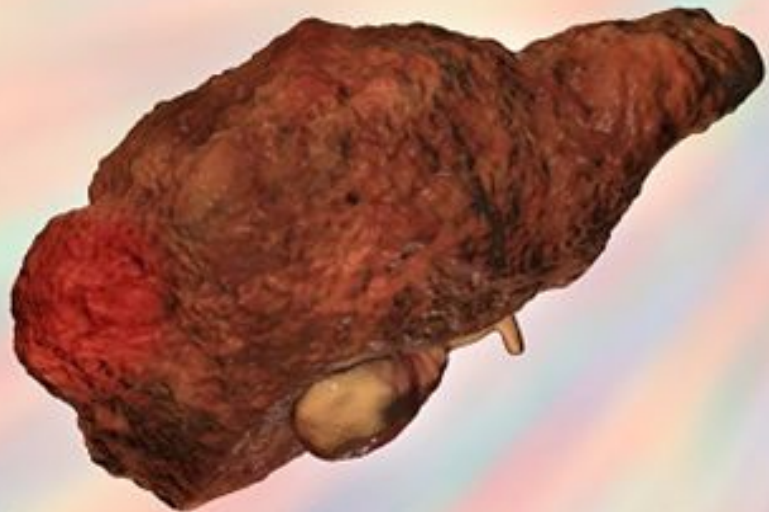
Healthy liver



Chronic hepatitis

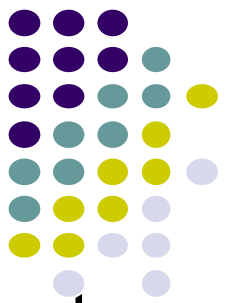


Hepatocellular carcinoma

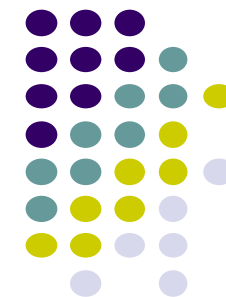


Cirrhosis



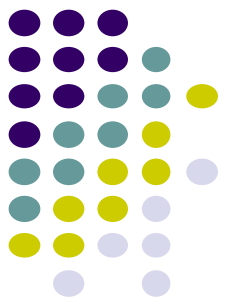


- 114 mln infectati cu hepatite A anual, 11.200 decese
- 20 mln infectati cu HEV anual, 44 mii decese
- Conform estimărilor OMS, două miliarde de persoane au fost în contact cu virusul hepatitei B (VHB), 343 milioane au devenit purtători cronici cu risc înalt de infectare cu virusul hepatitei D (VHD);
- Circa 185 milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatitei C (VHC), mai mult de 10 milioane – cu virusul hepatitei D (VHD).
- În diferite zone geografice anual apar peste **100 mii** de cazuri de **hepatită fulminantă**, **400 mii** de **hepatite cronice**, **700 mii** de **ciroze hepatice** și cca **300 mii** de cazuri de **carcinom hepatic** primar. De hepatitele virale B și C respectiv **decedează** anual **680 mii și 700 mii** persoane.



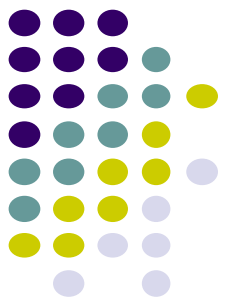
- **Program național de profilaxie și combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021** (Hotărârea Guvernului RM nr 342 din 26 mai 2017)
- Actualmente țara noastră poate fi calificată drept zonă cu endemicitate medie privind hepatita B (riscul de infectare pe parcursul vieții este de 20-60%).
- Indicele morbidității prin **hepatita virală B** acută s-a redus de la **25,46** cazuri la 100 de mii de populație în anul 1997, până la **0,57** cazuri în 2017 (Franța – 0,2, Germania – 0,7, Polonia – 0,2) prin **hepatita virală C** – de la **6,14** până la **1,29** (Grecia – 0,1, Irlanda – 0,3, Olanda – 0,3 și România – 0,4) și prin **hepatita virală D** (HVD) – de la **1,89** până la **0,07**.





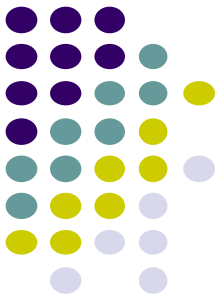
În anul 2017 în RM au fost înregistrate 3810 cazuri de hepatite virale, dintre care în 82,09% cazuri forme cronice și în 17,9% cazuri forme acute.

Structura morbidității prin hepatite virale acute a fost determinată de: hepatita virală A – 86,6%, hepatita virală B – 3,38 %, hepatita virală C – 7,62%, hepatita virală D – 0,44% și hepatitele virale cu etiologie nedeterminată – 1,9% din suma totală



- In mai 2016 Asambleea Mondiala a Sanatatii a adoptat prima *Strategie globala privind hepatitele virale, 2016-2021*.
- Scopul strategiei – eliminarea hepatitelor virale ca problema de sanatate publica prin **reducerea cu 90% a cazurilor noi de hepatite virale si reducerea deceselor determinate de hepatite cu cel puțin 65% până în 2030.**

# VIRUSUL HEPATITEI A



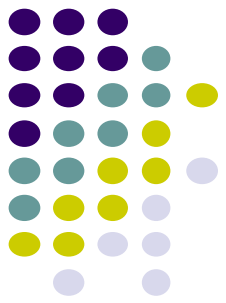
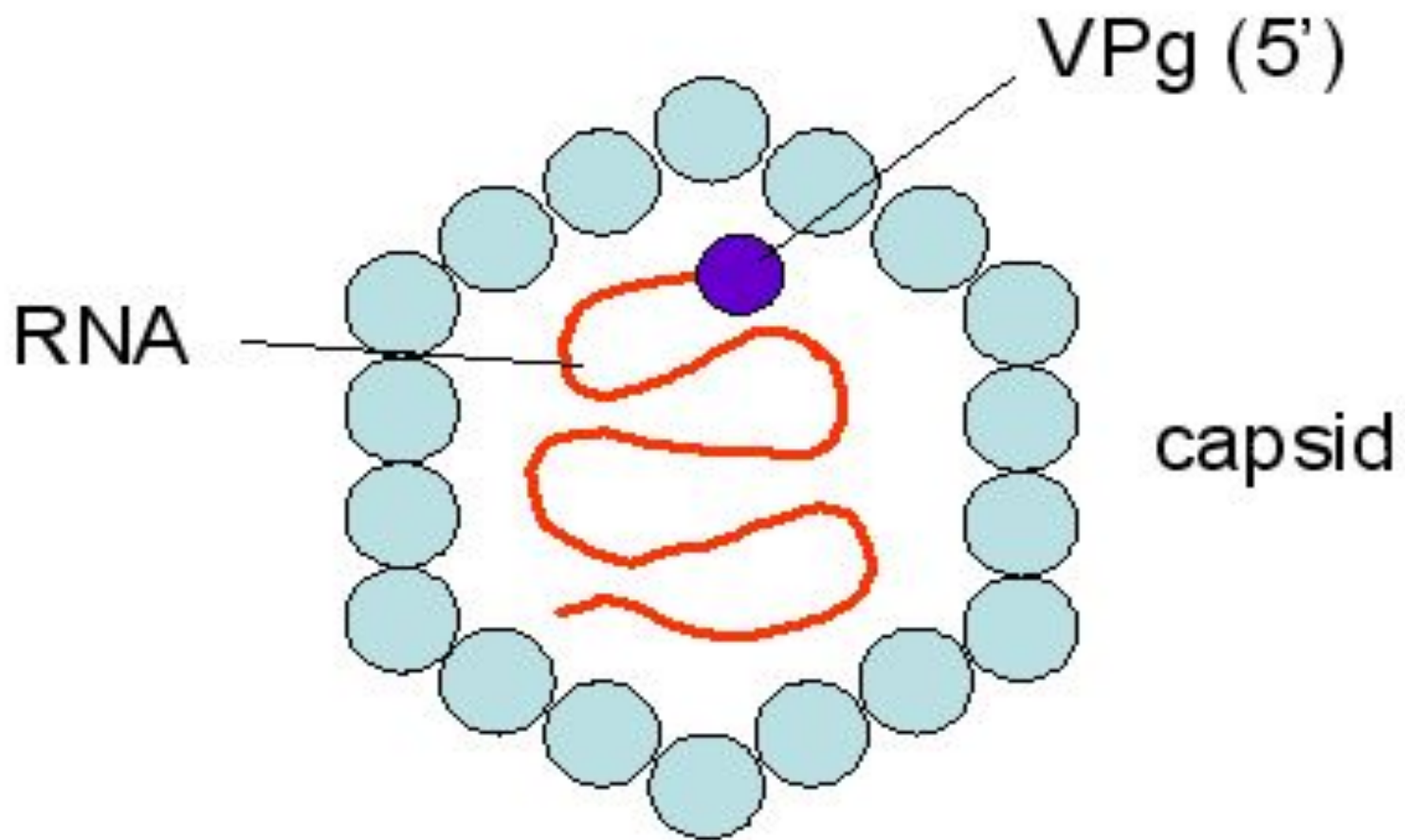
- **Familia** Picornaviridae
- **Genul** Hepatovirus
- **Specie** Virusul hepatitei A (HAV)

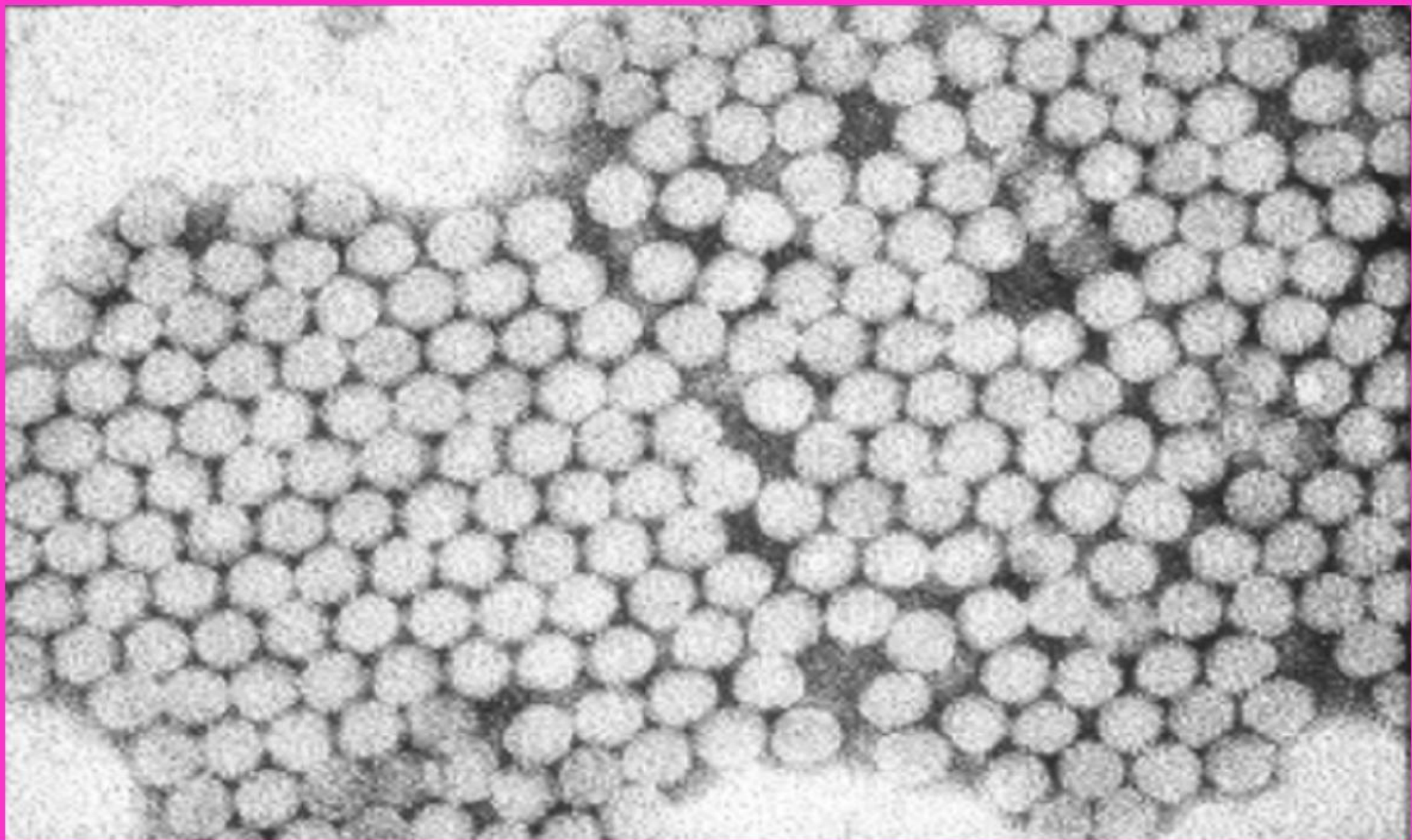
Dimensiuni – 28-30 nm

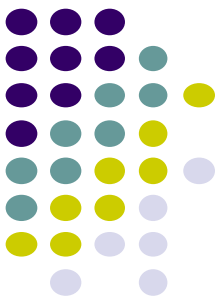
**Genom** – ARN+, liniar, proteina VPg asociată

**Capsidă** – icosaedrică, 60 capsomeri, compus fiecare din 4 polipeptide **VP1**, VP2, VP3, VP4

**Rezistență:** la 60 grade: totală – 1 oră, parțială - 12 ore, la 4 grade – săptămâni, rezistă la % de clor uzuale. Inactivat de formol, beta-propiolacton, UV, hipoclorit de sodiu.







- HAV a fost depistat în 1973 prin IME

- Primul vaccin - 1992

Se cunosc 7 genotipuri (om, maimuțe)

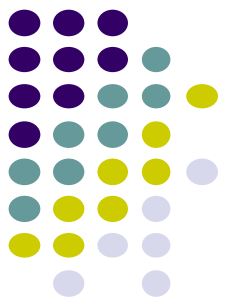
Cultivarea :

- Marmozete, cimpanzei
- Celule de hepatocarcinom uman
- Celule diploide umane
- Celule din rinichi de maimuță

Receptorul celular - HAV CR-1 (glicoproteic),  
exprimat pe celulele ficatului și LT

Replicarea virusului se produce în citoplasma  
celulei gazda. ECP nu provoacă.

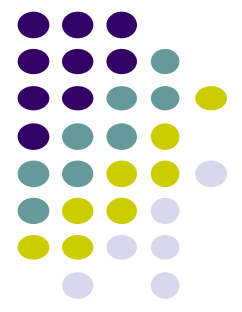
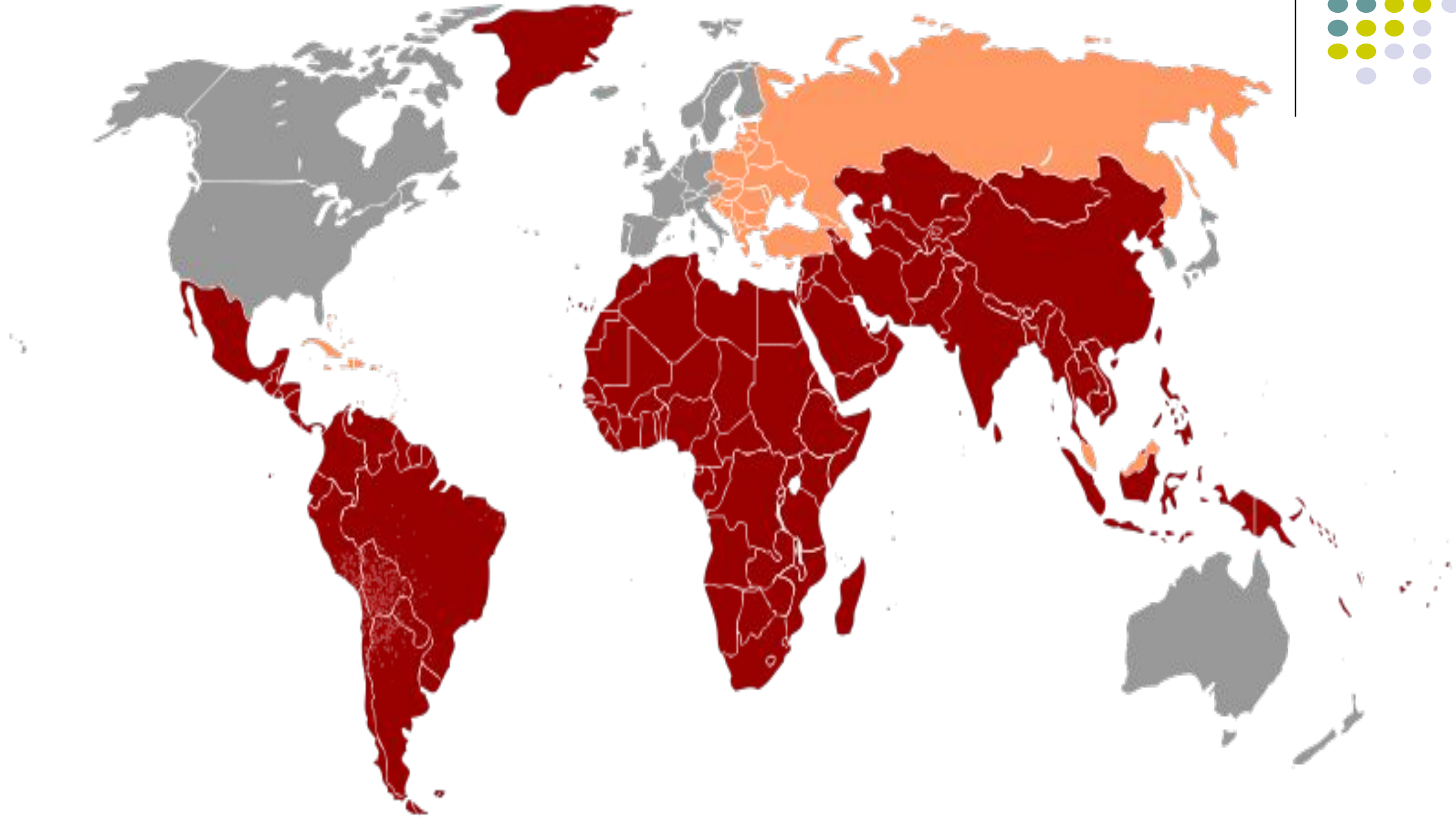
# PATOGENEZA HEPATITEI A



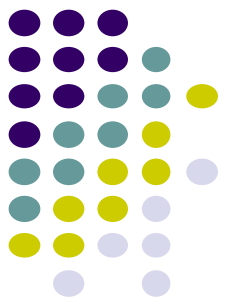
- **Sursă și rezervor de infecție** – omul bolnav
- **Mecanismul de transmitere** – fecal-oral (mâini, alimente, apa contaminate); cazuistic – transfuzional

HAV se multiplică în țesutul limfoid intestinal, urmând viremia și infectarea hepatocitelor și a celulelor Kupffer. Din ficat HAV ajunge în bilă și apoi în masele fecale. Se elimină cu masele fecale după 2 săptămâni de la infectare, diminuează odată cu apariția semnelor clinice.  
Viremia – 1-2 săptămâni

Hepatocitoliza este determinată de LTc, NK.





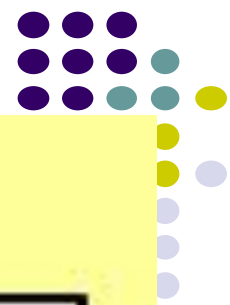


**Incubația – 30 zile (15 – 50 zile)**

**Forme clinice – forme asimptomatice (90%), forme benigne (durata apr. 2-4 săpt.), rareori – forme grave, fulminante. **Lipsa cronicizării!****

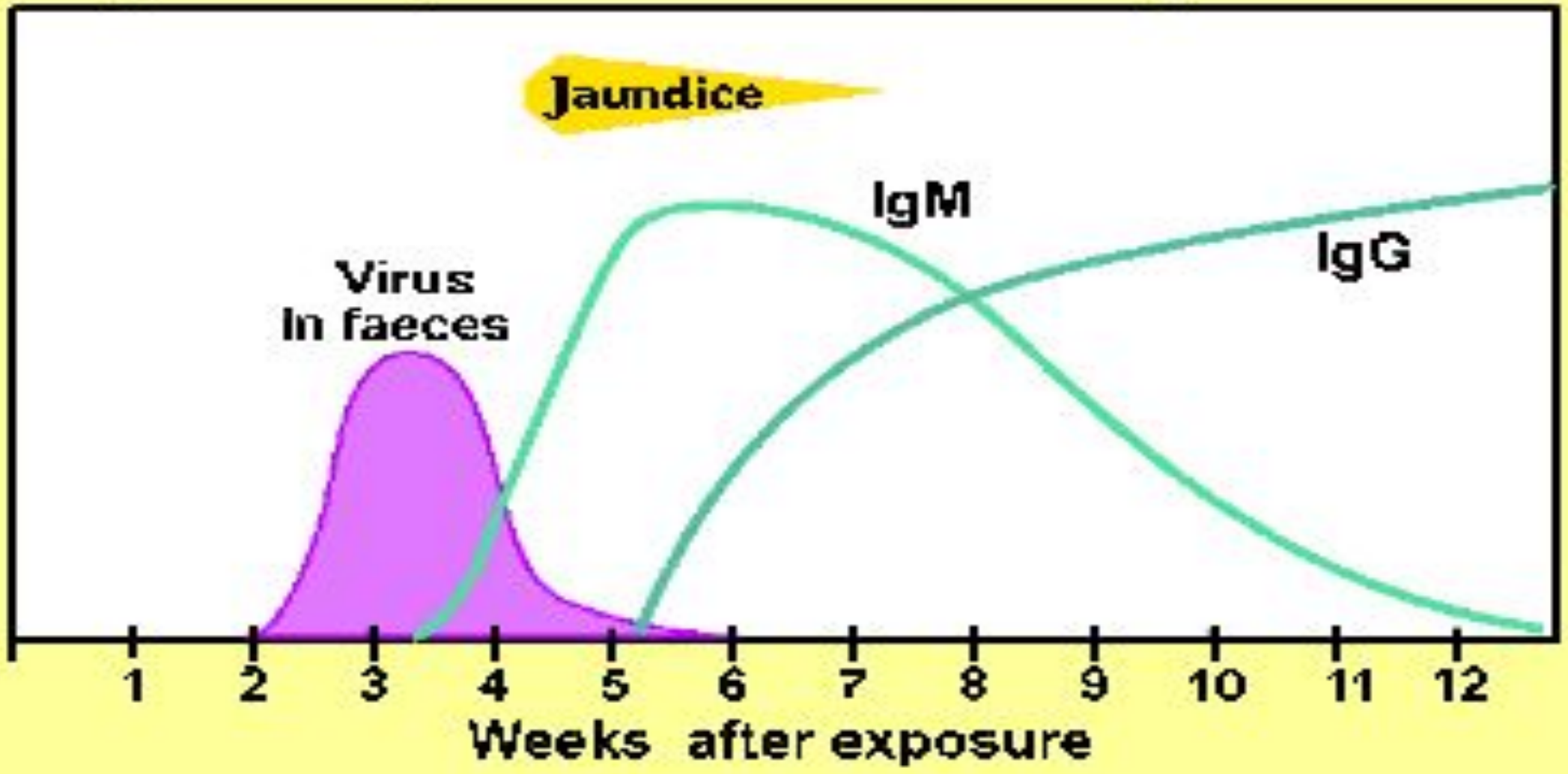
**Markerii virali în cursul maladiei:**

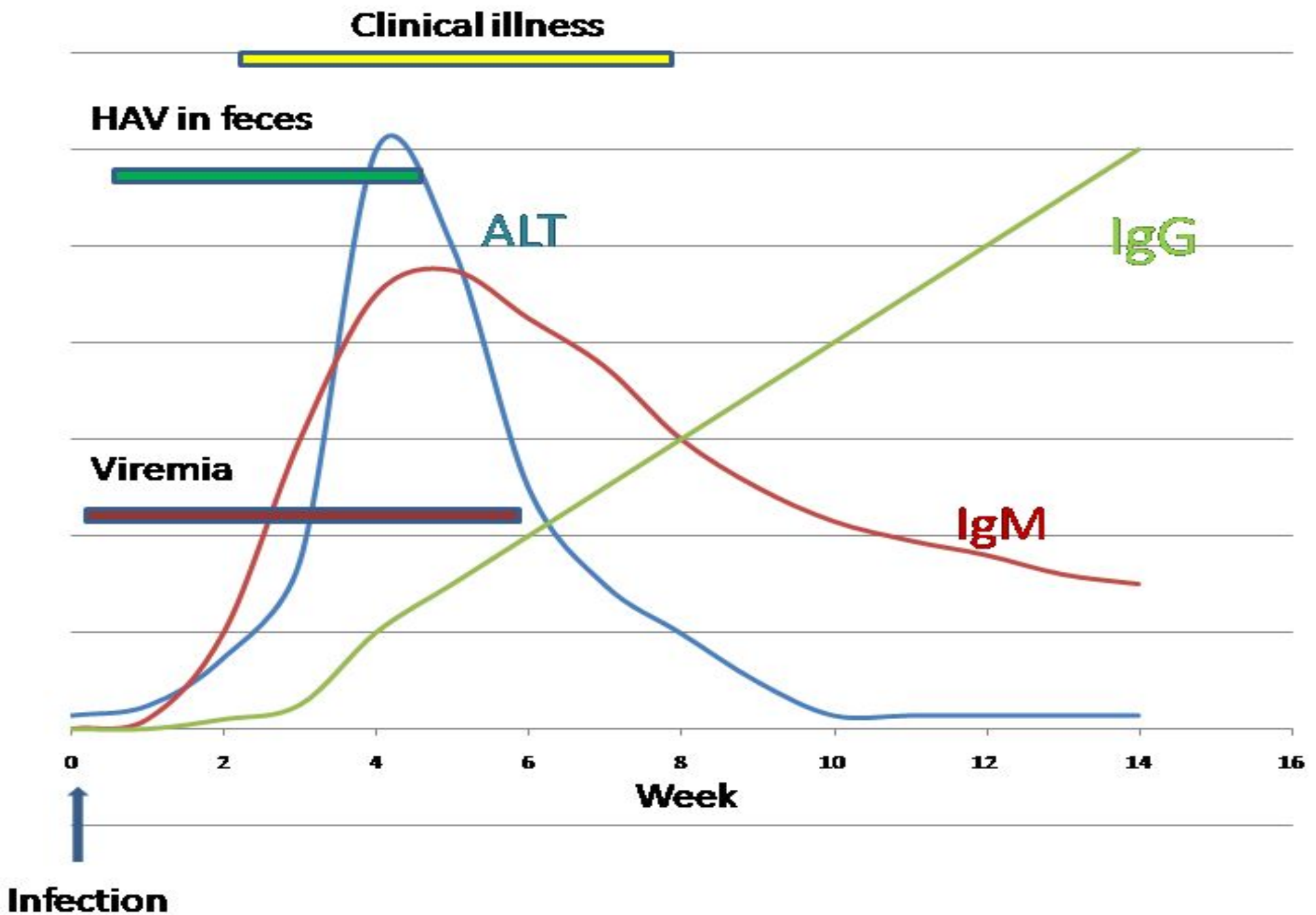
1. **HAV** (Ag viral) prezent în mase fecale în ultimele 2 săptămâni de incubație și câteva zile de la apariția icterului
2. **IgM anti-HAV** – depistate de la debutul fazei icterice, titru maxim peste o săptămână și dispar după 8-12 săptămâni
3. **IgG anti-HAV** – asigură imunitatea, persistă toată viața
4. **ARN viral** (în mase fecale, sânge, hepatocite)



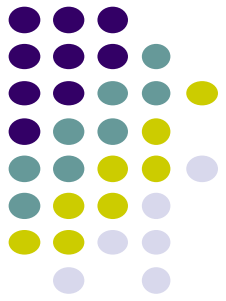
# Hepatitis A

typical sequence of events following infection





# VIRUSUL HEPATITEI VIRALE E (HEV, Orthohepevirus A)



HEV – depistat în 1983 prin ME

- **Familia**– Hepeviridae
- **Genul** - Orthohepevirus

## Structura HEV

Dimensiuni – 27 – 30 nm

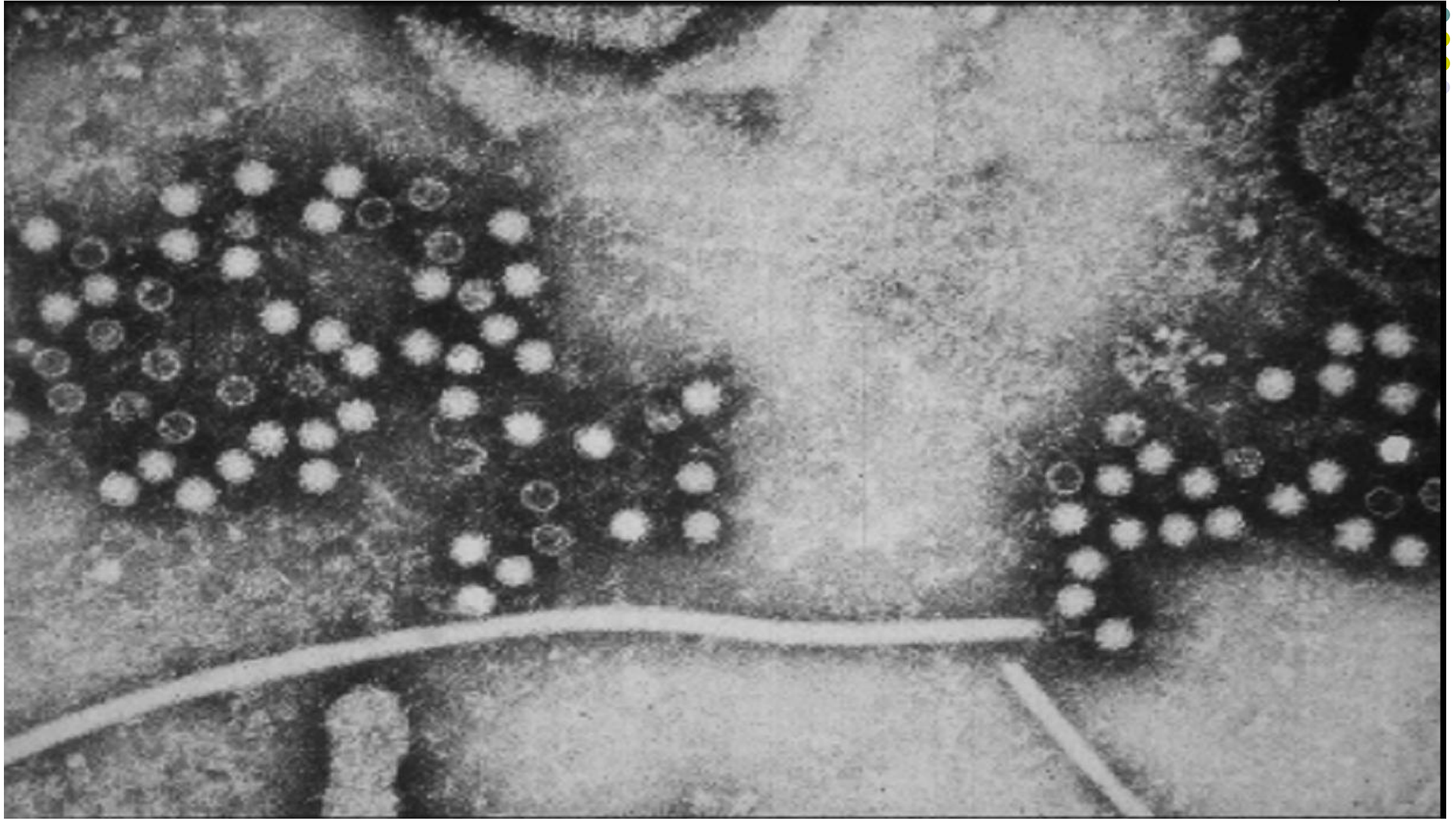
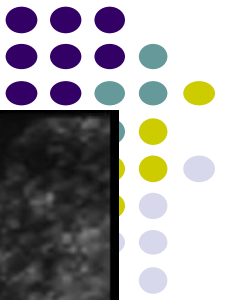
**Genom** – ARN+ liniar (descris în 1990)

**Capsidă** – icosaedrică (proteină unică glicozilată)

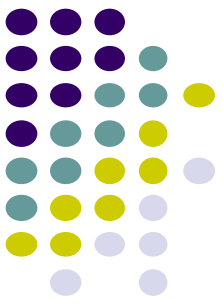
HEV se repartizează în 3 (4) grupe genomice:

I – asiatică, II – mexicană, III – nord-americană  
(include și tulpini porcine).

25-30 mln infectați anual



# Patogeneza hepatitei virale E



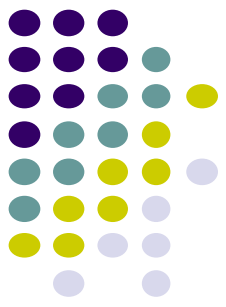
**Sursa de infecție** – omul bolnav

**Mecanismul de transmitere** – fecal-oral (apă, alimente, în special carne de porc), posibil parenteral (la hemofili, persoane cu transfuzii, hemodializă)

**Perioada de incubație** – 30 zile

**Clinica** – hepatită acută, asemănătoare cu hepatita A. *Forme grave la femei gravide, în special în trimestrul III al sarcinii (20-40% mortal). Risc de avort și naștere prematură (12 – 30% cazuri)*

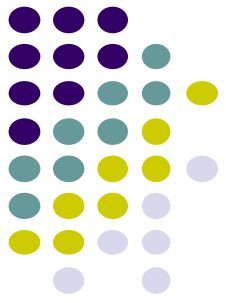
**Infecția cronică** se poate manifesta la



## Markerii HEV:

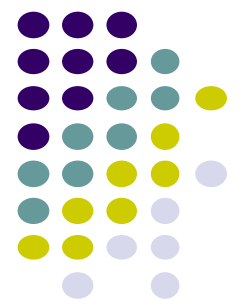
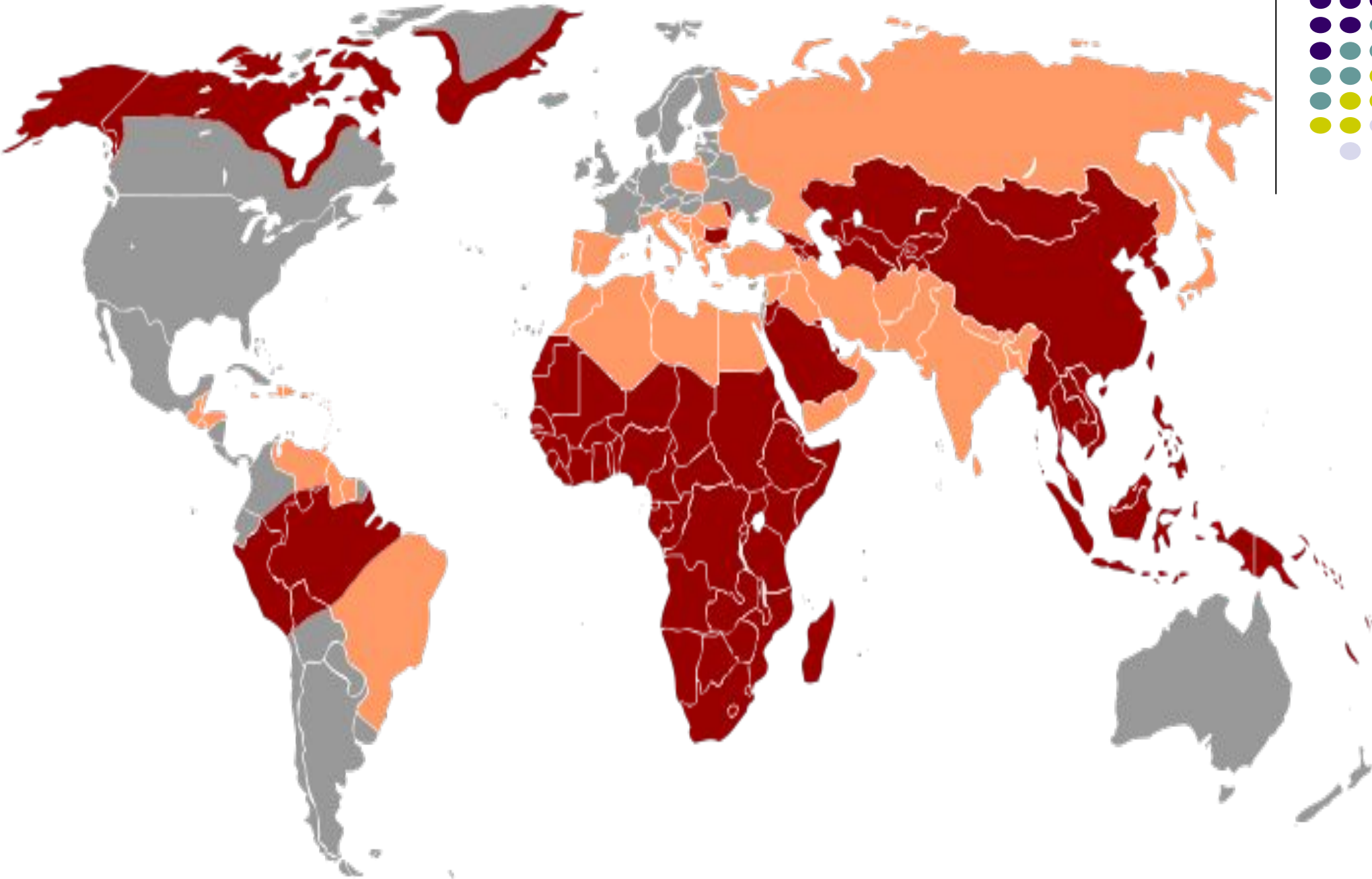
1. **Virusul (Ag viral) prezent în mase fecale în faza acută**
2. **IgM (3 luni de la debut) și IgG anti-HEV**
3. **Genomul viral în mase fecale, hepatocite**

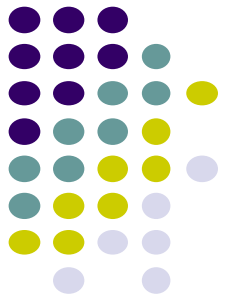
# VIRUSUL HEPATITEI VIRALE B (HBV)



- Detectat în 1964 de Blumberg
- **HBV** – virus ADN, ciclul de replicare comportă o etapă de transcripție inversă;
- Extrem de contagios și prezent în titruri mari în lichide biologice. Provoacă hepatite acute, chiar fulminante, hepatite cronice, ciroză, hepatocarcinom.
- Peste 2 mlrd persoane infectate în lume, inclusiv 343 mln de purtatori cronici
- 700 mii - 1,5 mln decese anual







## Clasificare

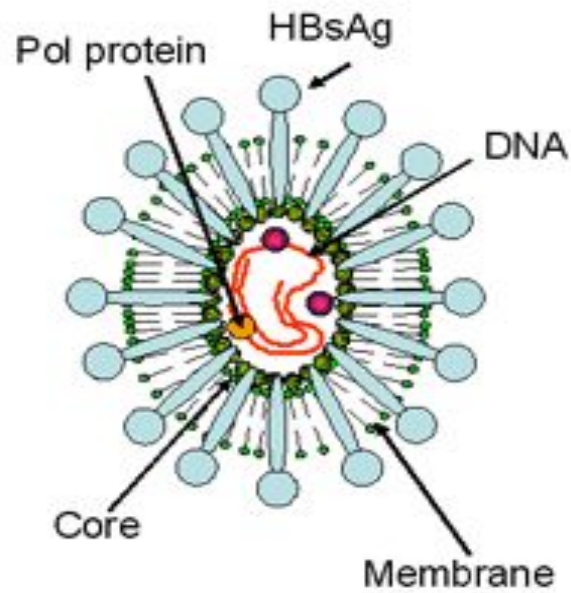
Familia – Hepadnaviridae

Genul – Orthohepadnavirus

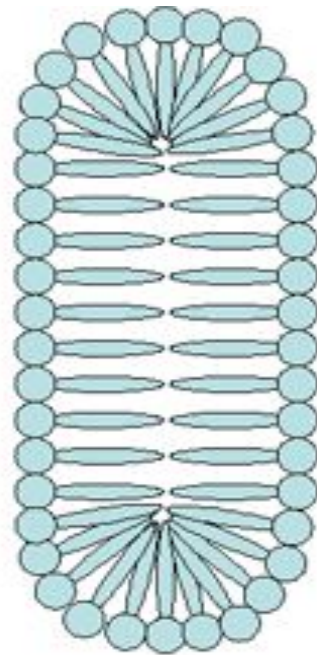
Specia – Virusul hepatitei B (HBV)

## Morfologia

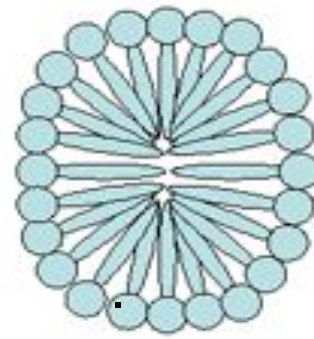
- Particule sferice de 42 nm (particulele Dane), infecțioase – virionul complet ( $10^9$  particule/ml)
- Particule sferice, lipsite de acid nucleic, de 22 nm, neinfecțioase
- Structuri tubulare, 200-700 nm lungime, neinfecțioase



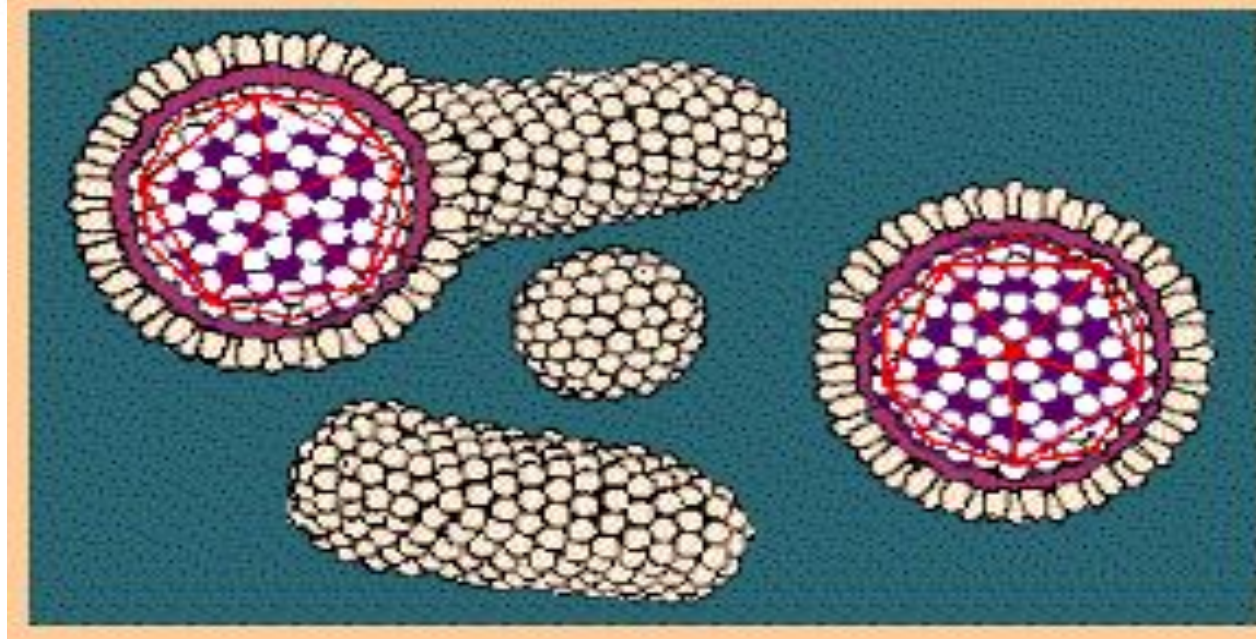
Virus  
Dane particle  
40nm  
diameter

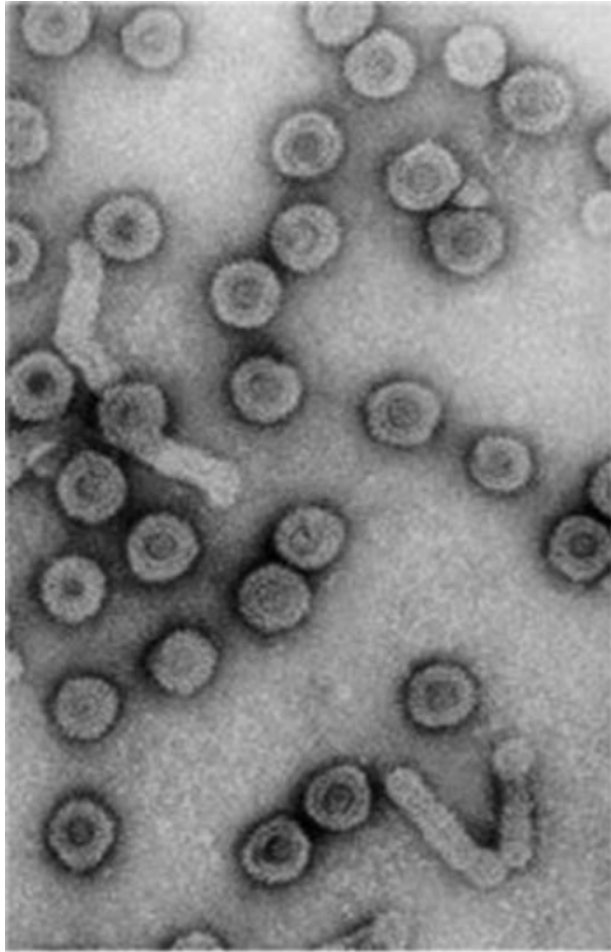
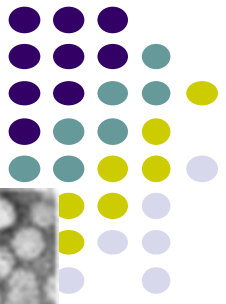


Filamentous particle  
Up to 200nm long



Spherical particle  
~20nm diameter

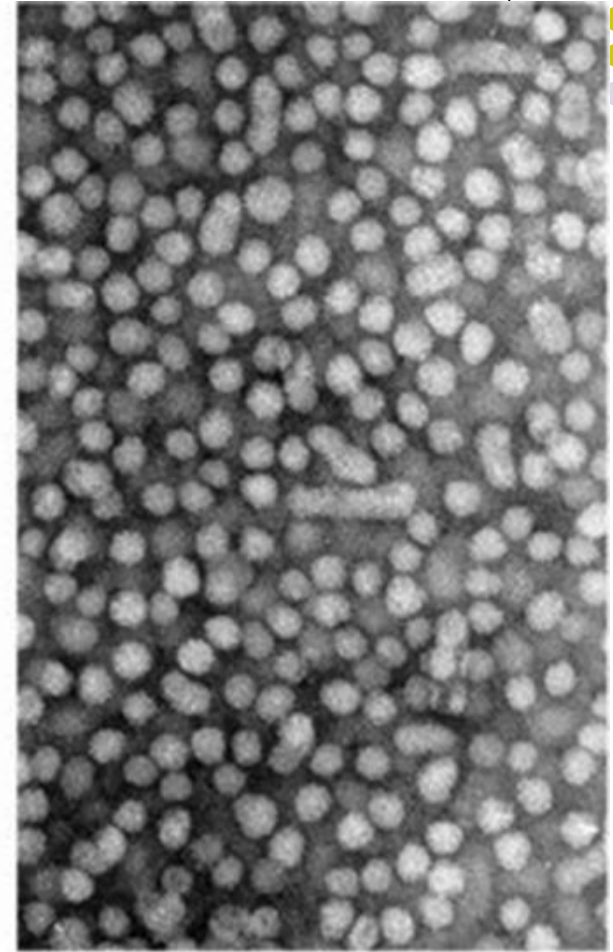




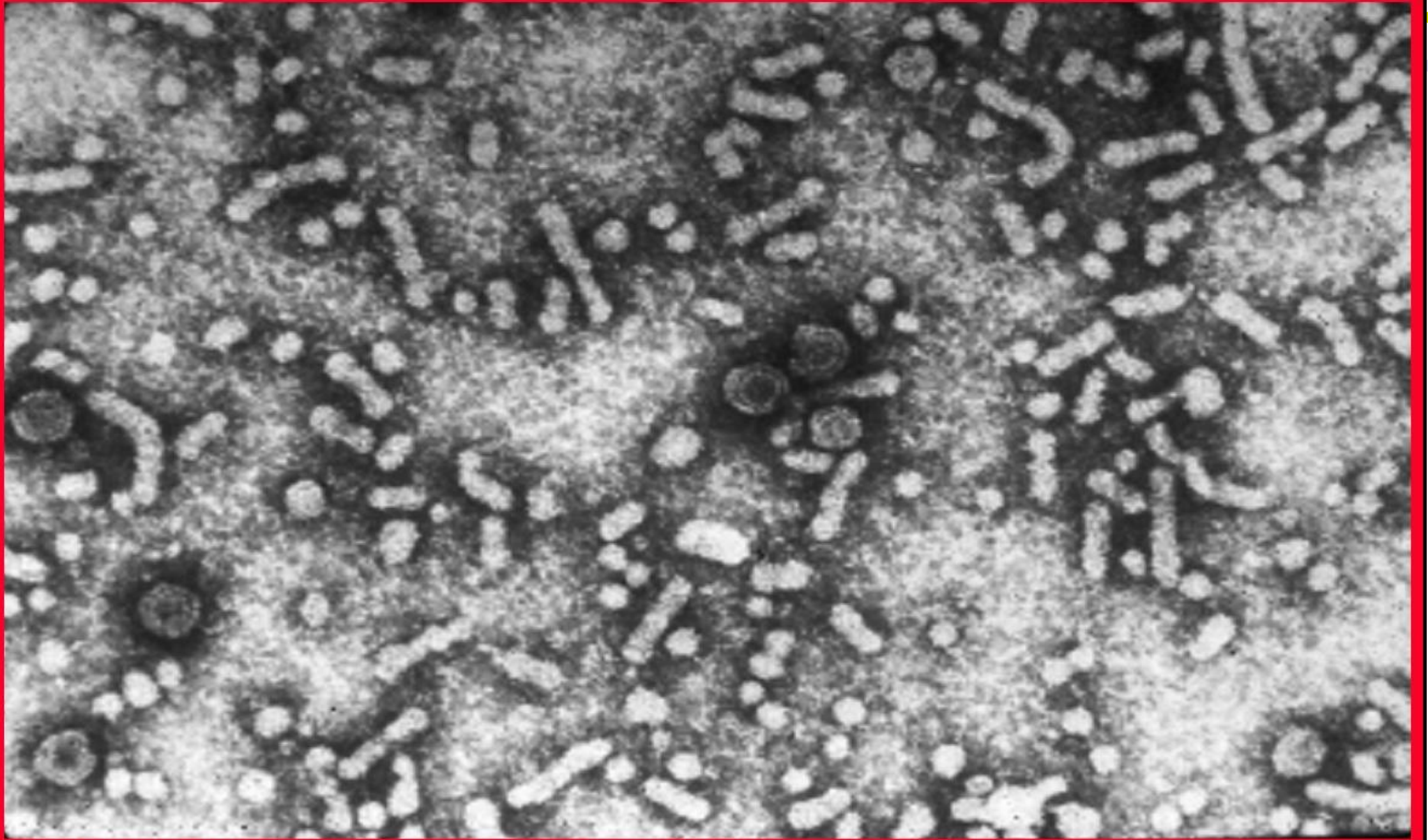
Dane particles  
 $10^9$



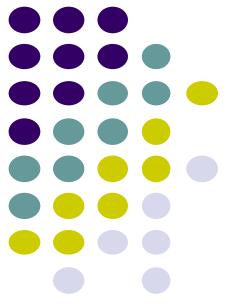
filaments  
 $10^{10}$



spheres  
 $10^{13}$



## Structura HBV (particula Dane)

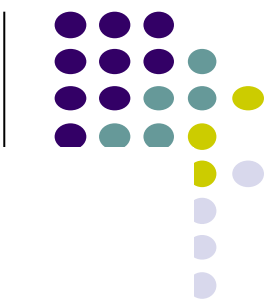


**Genomul:** ADN circular bicatenar parțial (2/3). Posedă catena lungă L(-) și catena scurtă S(+). Se disting 8 genotipuri (A – H).

**Nucleocapsida (NC, core)** – icosaedrică, comportă **Ag HBc**, asociat cu **Ag HBe** (solubil, apare în timpul replicării). În NC se află și **ADN-polimeraza**.

**HBx proteina** (proteina transactivatoare transcripțională) – participă în activarea transcripției virale, inhibă activitățile celulei-gazda. Posibil rol în cancerogeneză (activează Src kinaza, acțiune asupra genei de supresie a tumorilor p53)

**Supercapsida** – dublu strat lipidic asociat cu 3 glicoproteine virale (L, M și S) - **Ag HBs**. Glicoproteinele se leagă de albumina serică polimerizată și de alte proteine serice, facilitând penetrarea virusului în celulele ficatului.



HBV DNA

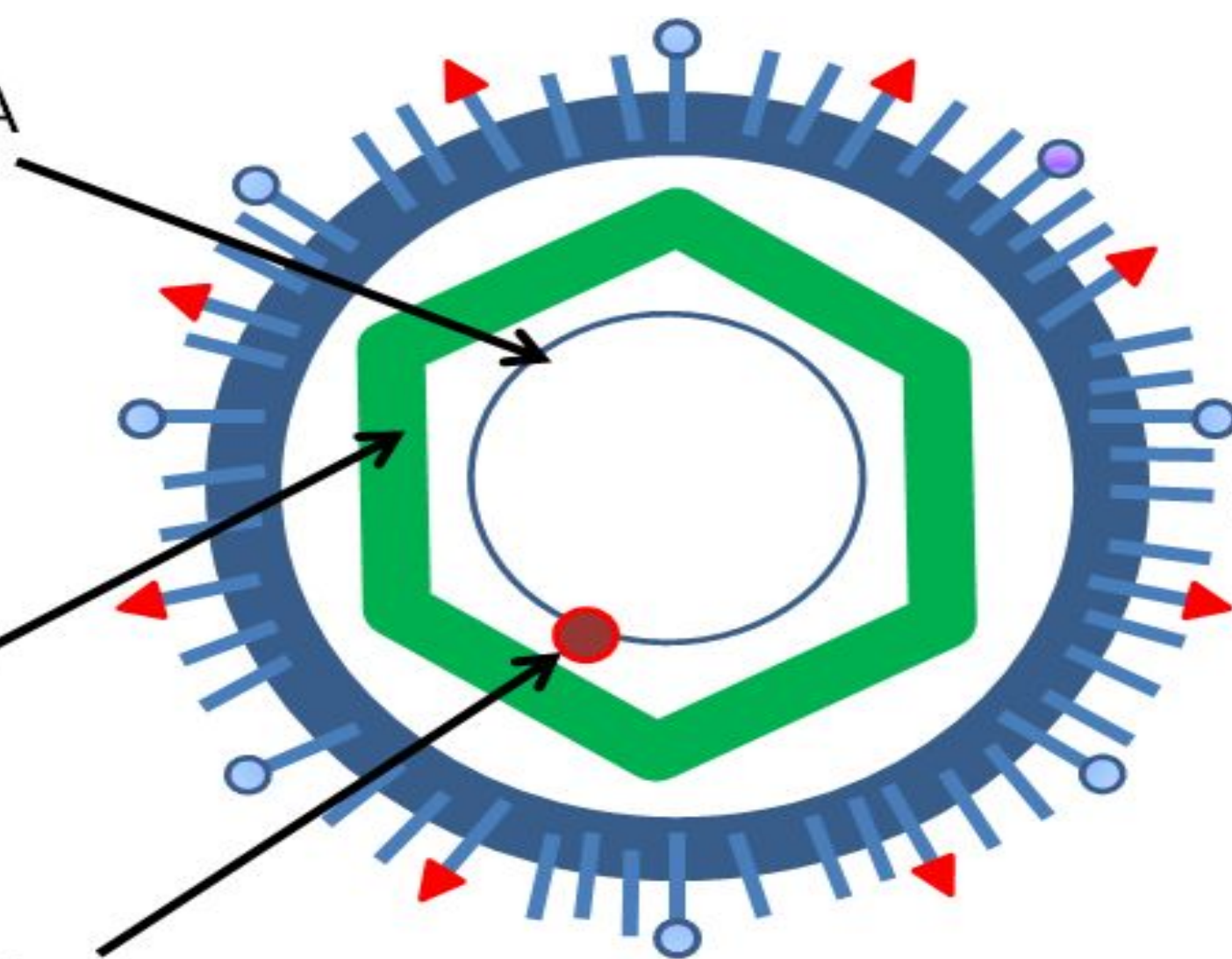
Core

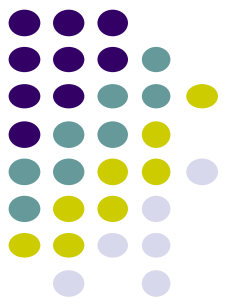
Polymerase

M-HBsAg

S-HBsAg

L-HBsAg



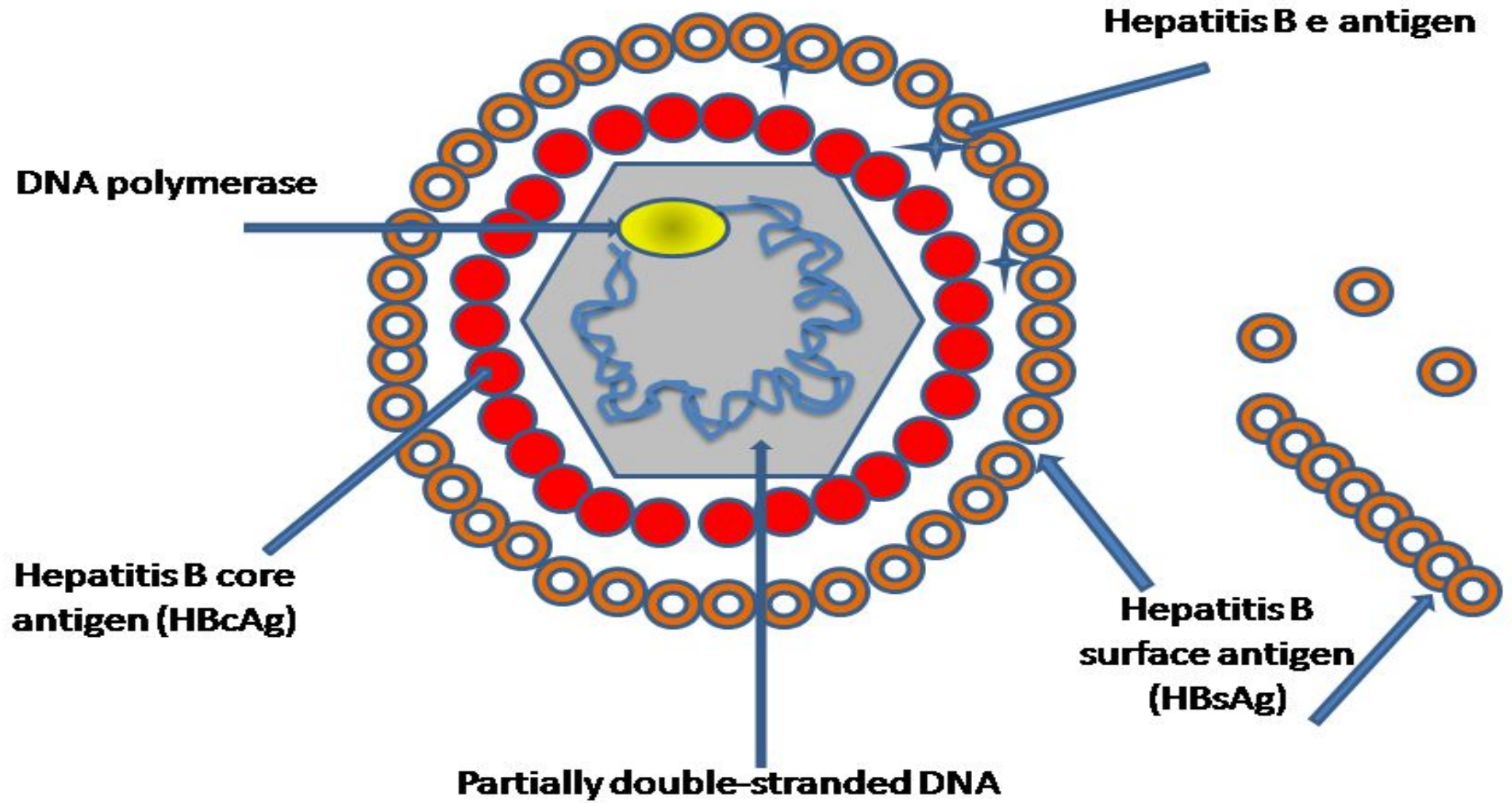


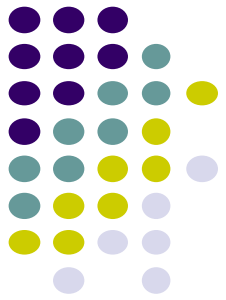
- **Structura antigenică a HBV (markeri virali)**

1. **Ag HBs**, de suprafață. Posedă determinanți de grup (a) și de tip (d/y și w/r). Serotipuri ale Ag HBs : ayw, ayr, adw, adr. Anticorpilor anti-HBs au rol **protector**.
2. **Ag HBc**, din NC, nu este detectabil în ser, doar în **nucleul** hepatocitelor infectate.
3. **Ag HBe**, solubil, component al NC. Prezent în ser și martor de **infecțiozitate** (replicare virală).
4. **ADN polimeraza** (cu activitate de reverstranscriptază și ribonuclează H)

Ag suscită sinteza **Ac anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, anti-ADN polimerază.**

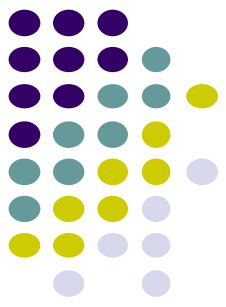






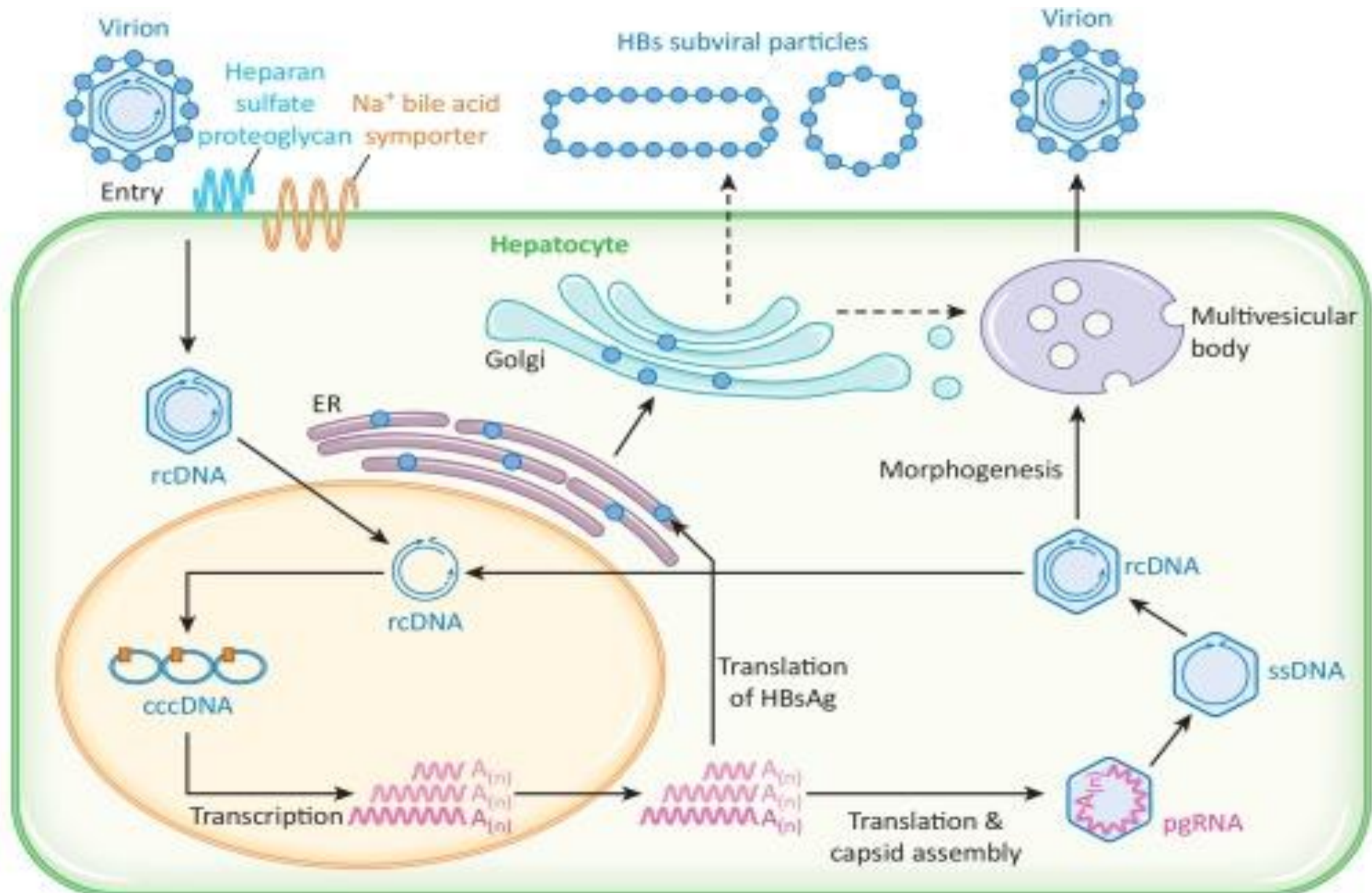
- **Multiplicarea HBV**

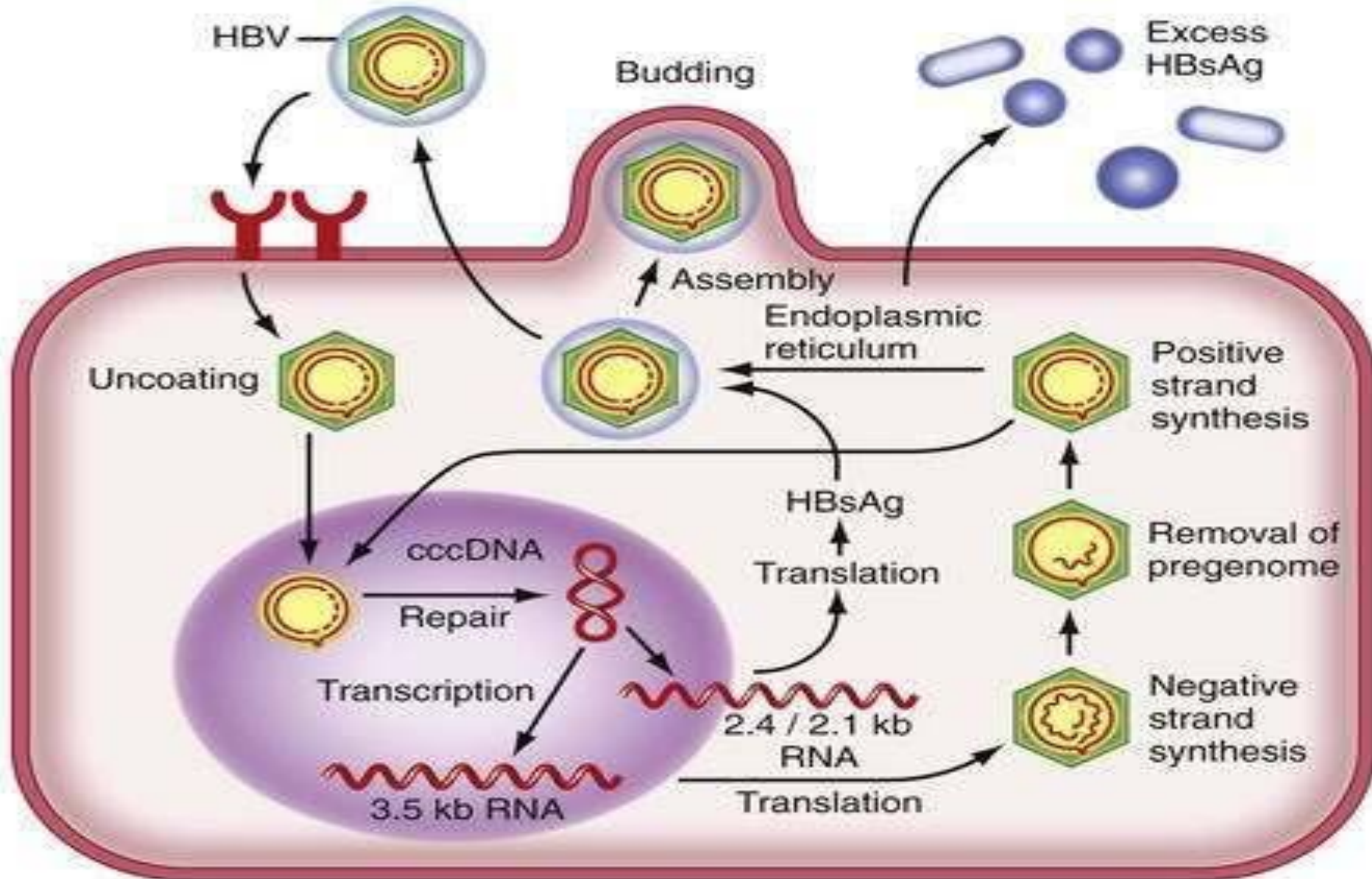
- Atașarea virusului de hepatocit prin intermediul glicoproteinelor AgHBs și receptorului celular *Na<sup>+</sup>-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)*
- Virusul penetrează în hepatocit prin endocitoza
- După decapsidare ADN viral pătrunde în nucleu și este completat de polimeraza virală, devenind bicatenar
- ARN polimeraza gazdei transcrie catena ADN L(-) în ARN-pregenomic (+) și ARNm
- În citoplasmă are loc translația ARNm și sinteza proteinelor virale
- ARN-pregenomic (+) este încorporat în capsidă și ADN polimeraza virală sintetizează catena ADN L (-) – *activitate de reverstranscriptază*

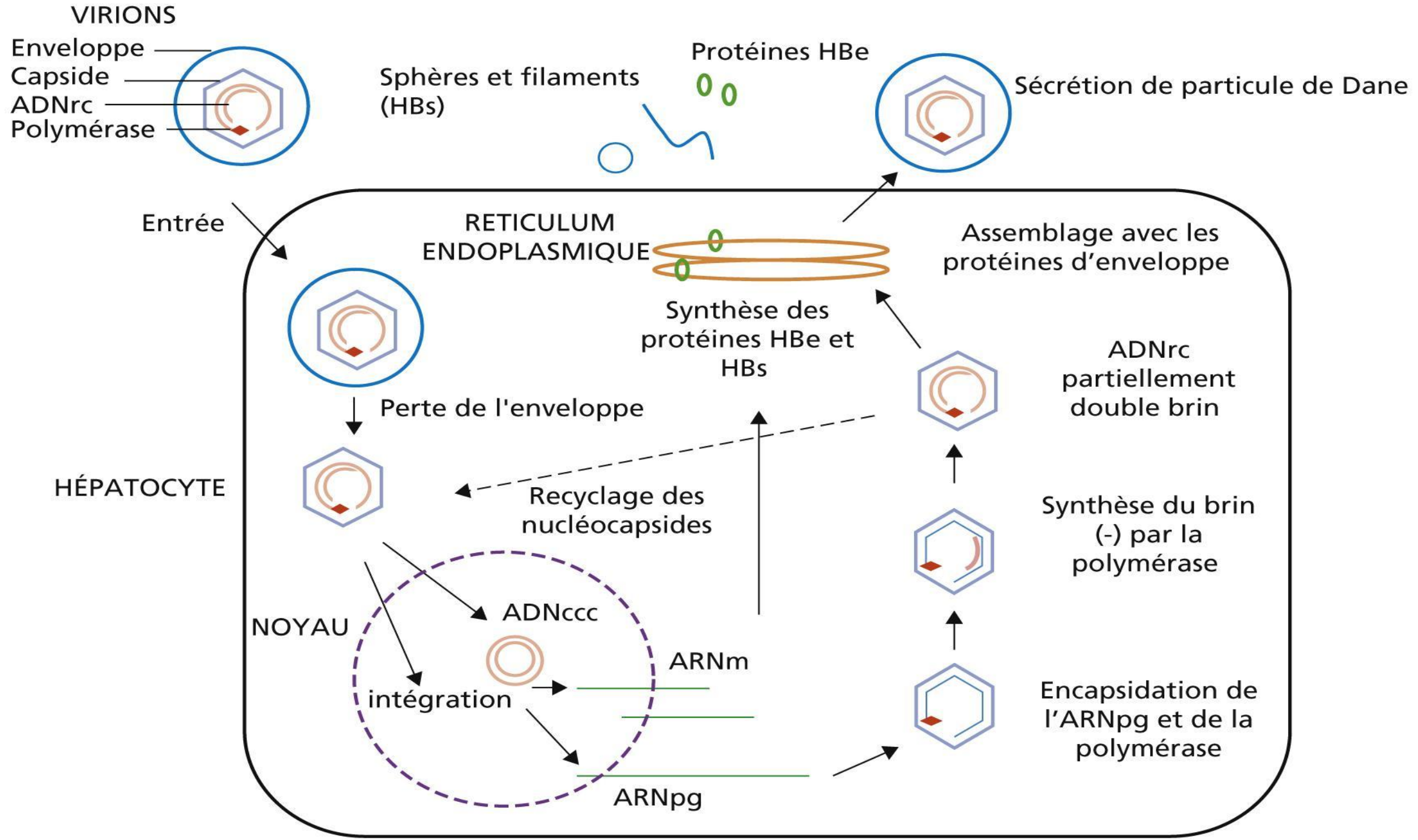


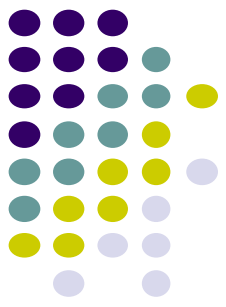
- Polimeraza manifestă activitate de RNază H și degradează ARN-pregenomic
- Pe matricea catenei ADN L (-) este sintetizată catena ADN S (+)
- NC capătă supercapsida la nivelul reticulului endoplasmatic (RE), unde sunt înserate glicoproteinele AgHBs și virionul nou format este eliberat din celula prin exocitoză (particulele Dane, infecțioase).

Proteinele externe (AgHBs) sunt produse în exces și se asamblează în ser în particule sferice sau tubulare, neinfecțioase.



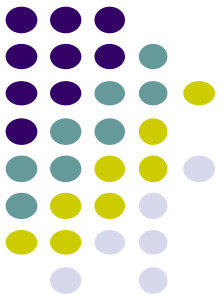






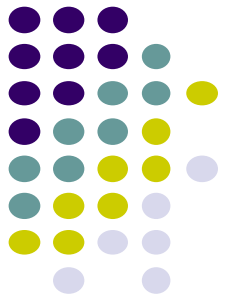
HBV nu este citolitic. Hepatocitoliza este determinată de răspunsul imun al gazdei. Hepatocitele infectate prezintă pe suprafața lor antigene virale, ce stimulează un răspuns imun.

Limfocitele T CD8 (LTc) și celulele NK atacă și distrug celulele infectate, iar anticorpii specifici neutralizează virusul circulant.



- **DE REȚINUT !!!**
- ADN viral dublu catenar este extrem de stabil, poate persista sub formă de plasmidă în hepatocit, fiind la originea portajului cronic și fenomenelor de reactivare.
- ADN viral se poate integra în cromozomul hepatocitelor (acțiune oncogenă posibilă)
- Implicarea transcriptazei inverse se află la originea unei rate de mutații crescute (rezistență la chimioterapice, eșec în cursul seroterapiei sau vaccinare, mutante fără Ag HBe)



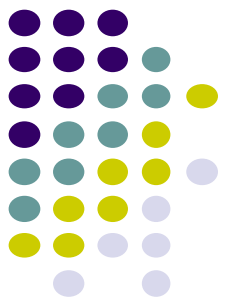


## Patogeneza hepatitei virale B

**Sursa de infecție** – omul. HBV este prezent în sângele bolnavului, secreții genitale și spermă, salivă, lapte, urină, lacrimi.

### **Căile de transmitere a HBV:**

- **Parenteral** prin sânge și derivate (transfuzii, tratament cu produse sangvine, activitate profesională, injecții cu seringi contaminate - toxicomani, tatuaj, piercing, acupunctură)
- **Sexual**
- **Vertical** – de la mamă la copil (*la naștere sau în perioada neonatală*)



Riscul infecției prin injecție – 20-30%

**Contagiozitate sangvină extremă** – de 10 ori superioară infecției cu HCV și de 100 ori – HIV.

**Perioada de incubație** - 30-180 zile (10 săptăm)

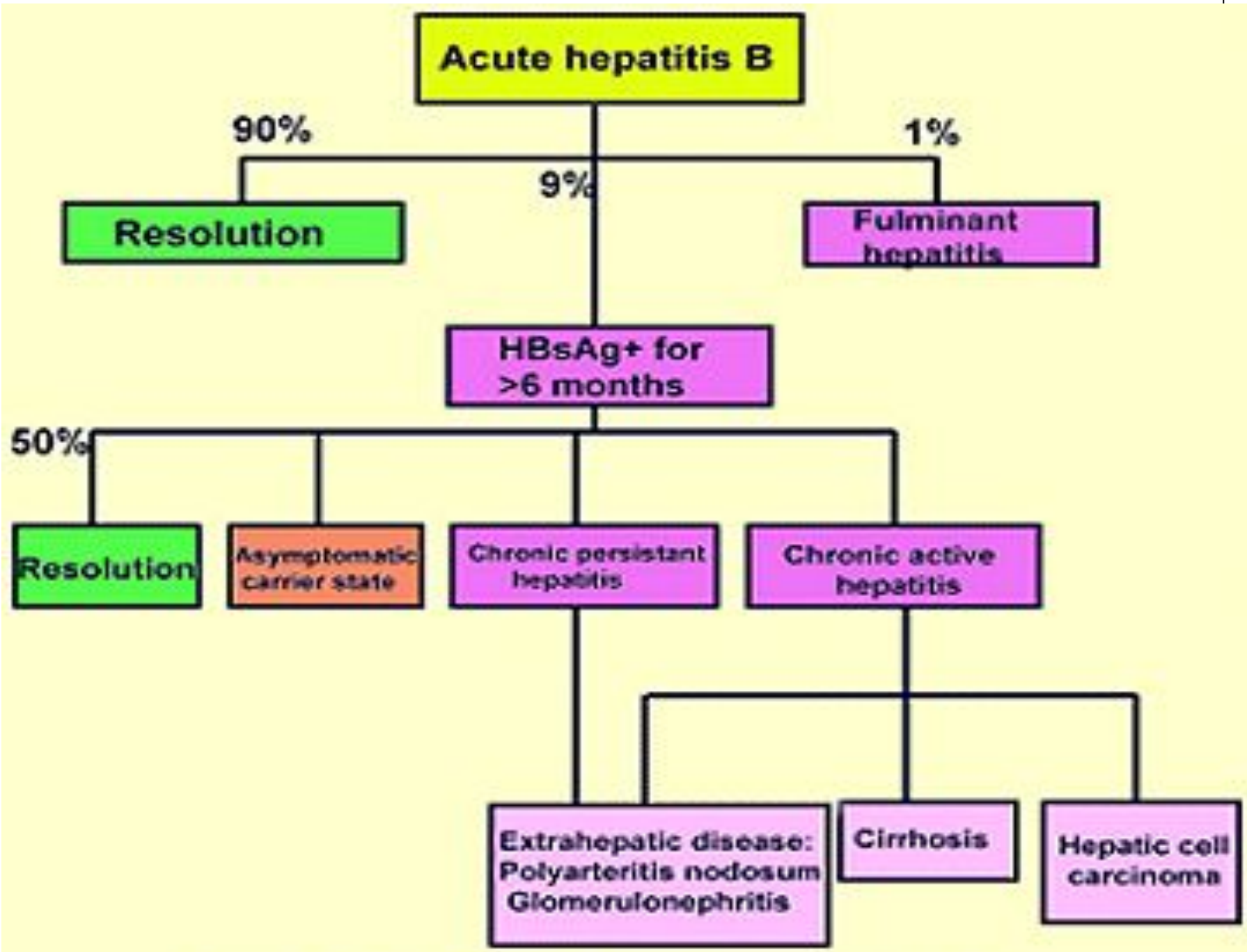
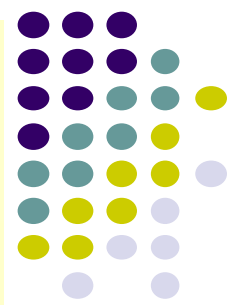
**Perioada de stare** – simptomatică la 20-30% pacienți (forme anicterice 70-80%)

**Vindecare** – 90%

Hepatita virală B poate evolua spre **cronicizare** (10% la persoane imunocompetente).

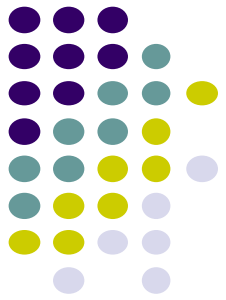
**Hepatita fulminantă** – 0,1 - 1%

**Ciroza hepatică sau cancer** – 20%



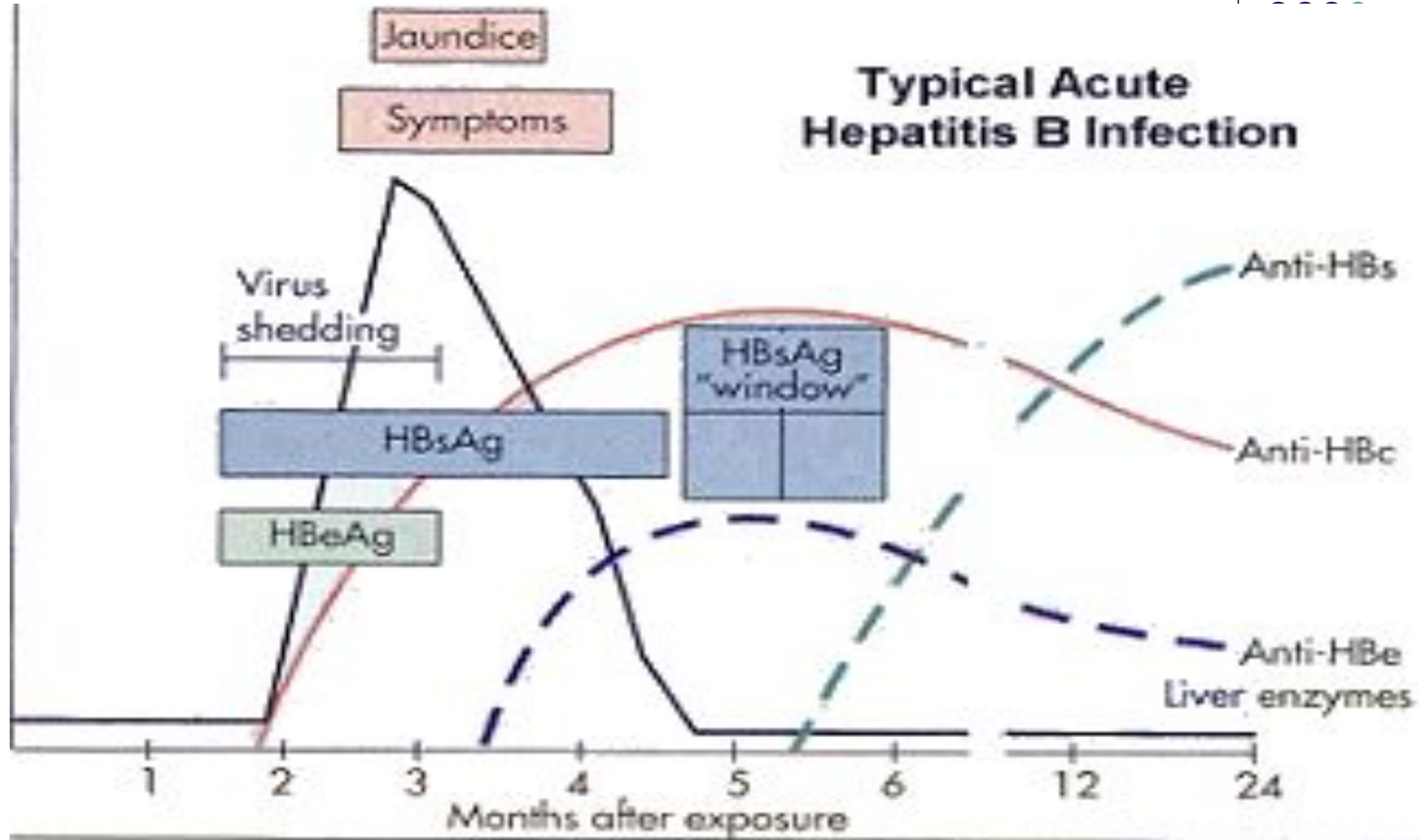
**Clinical Outcomes of Acute HBV Infections**

# CINETICA MARKERILOR

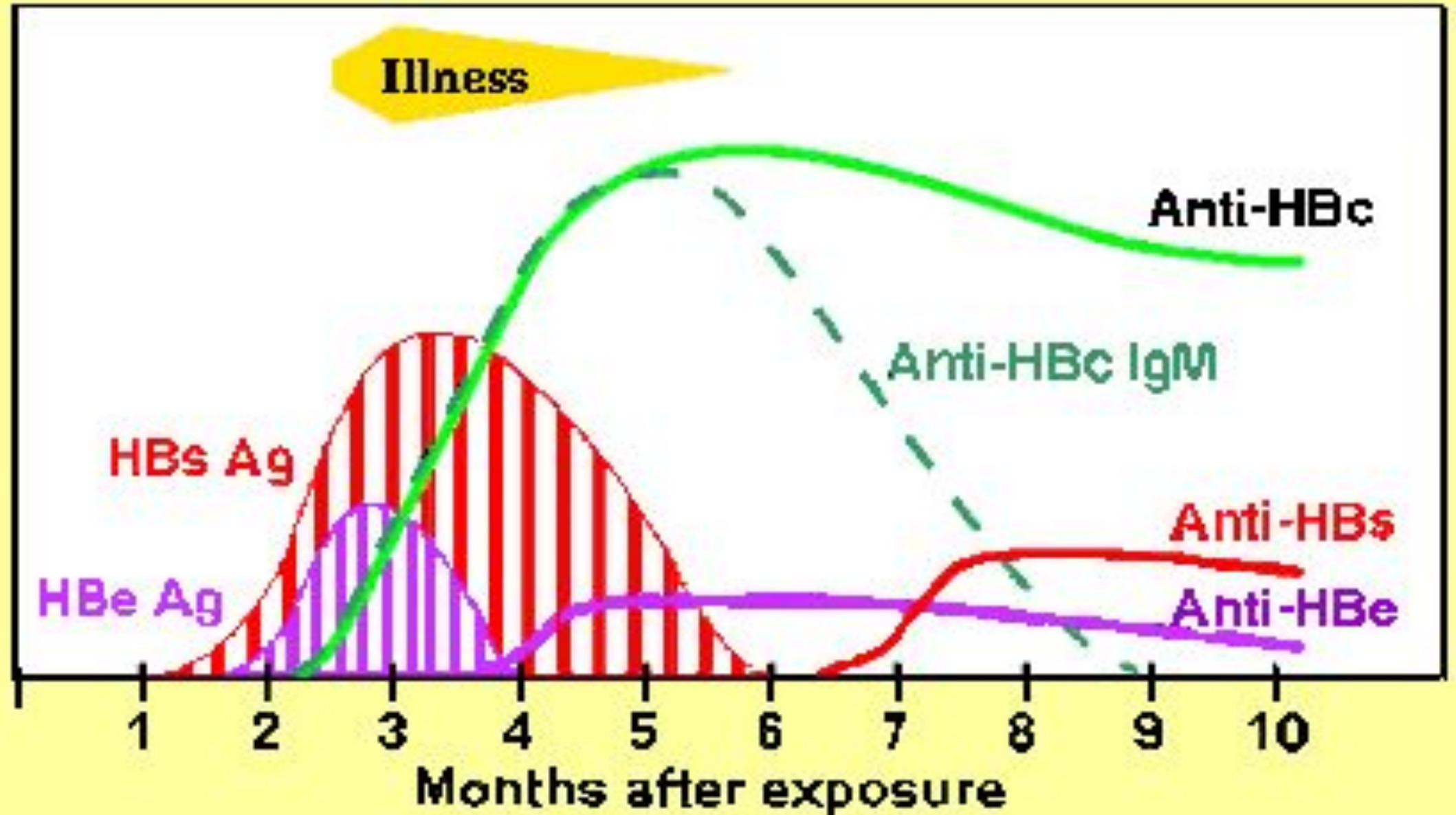
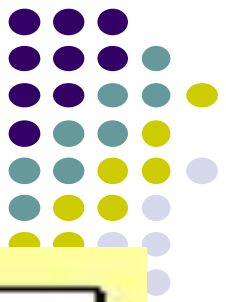


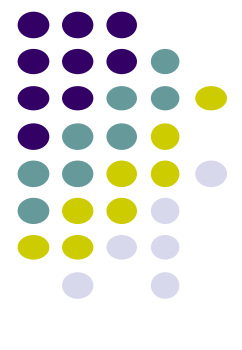
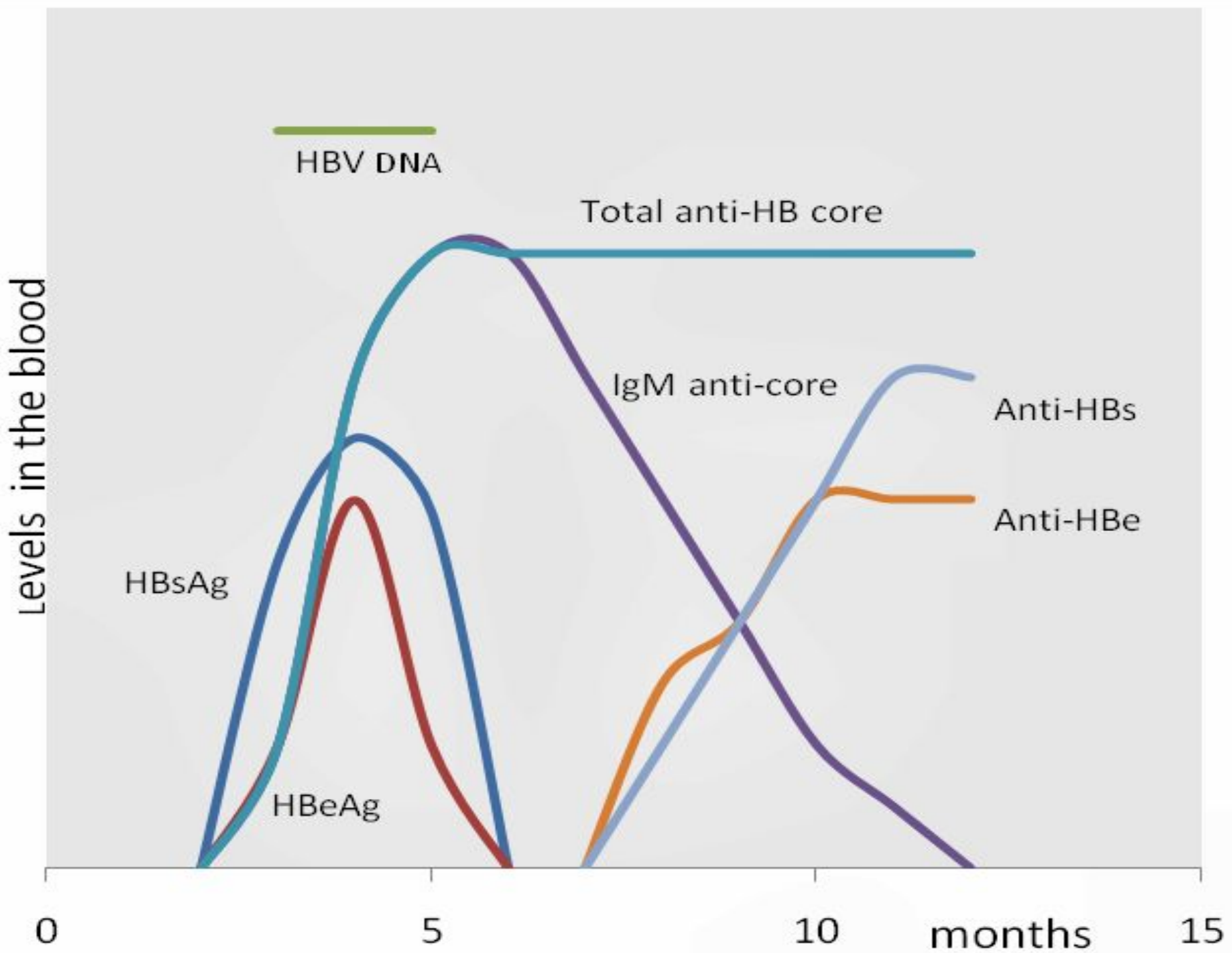
- **Hepatita acută**
  - **Ag HBs** este primul marker depistat în ser după 1-3 luni de la contagiu, persistă 1-2 luni și dispare peste câteva săptămâni după normalizarea transaminazelor. Persistă la purtătorii cronici
  - **Ag HBe** apare imediat după HBs, marker de replicare virală, dispare înaintea Ag HBs
  - **Ac anti-HBc (IgM)** apar peste 2-4 săpt după Ag HBs, dispar peste 6 luni după infecție
  - **Ac anti-HBe** apar după încetarea replicării virale, odata cu dispariția Ag HBe. Marker de pronostic favorabil
  - **Ac anti-HBs** apar peste 2-3 săptămâni după dispariția Ag HBs (*ferastră imunologică*). **Neutralizanți**. Markerii ai vindecării. Lipsesc la purtătorii cronici
  - **Evoluție favorabilă**: dispariția Ag HBs și Ag HBe, apariția succesivă a Ac anti-HBc, anti-HBe și anti-HBs

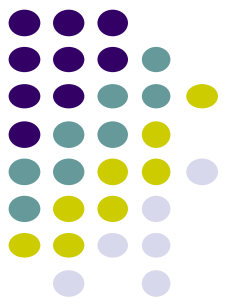
# Typical Acute Hepatitis B Infection



# Evolutia markerilor in hepatita B acuta





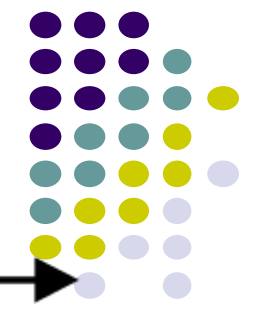
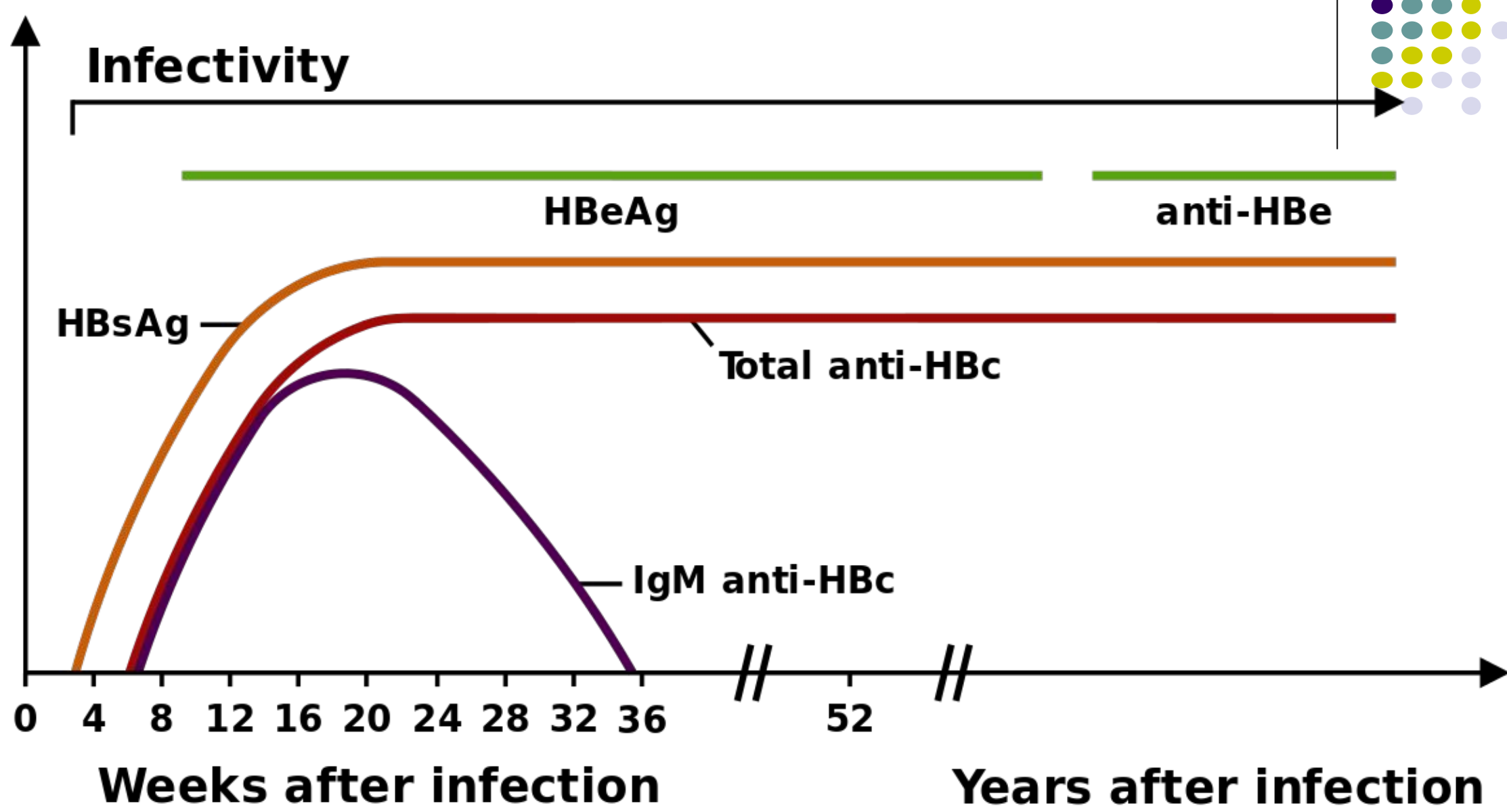


- **Hepatita fulminantă** – prezența constantă a IgM anti-HBc în titru înalt
- **Hepatite cronice** (evoluție peste 6 luni)
  - **Hepatită cronică activă** (persistența Ag HBs, Ag HBe și Ac anti-HBc - IgG)
  - **Hepatită cronică persistentă** (Ag HBs, Ac anti-HBe, anti-HBc- IgG) - **purtător cronic de Ag HBs**

(Reactivări sunt posibile, supraveghere necesară).

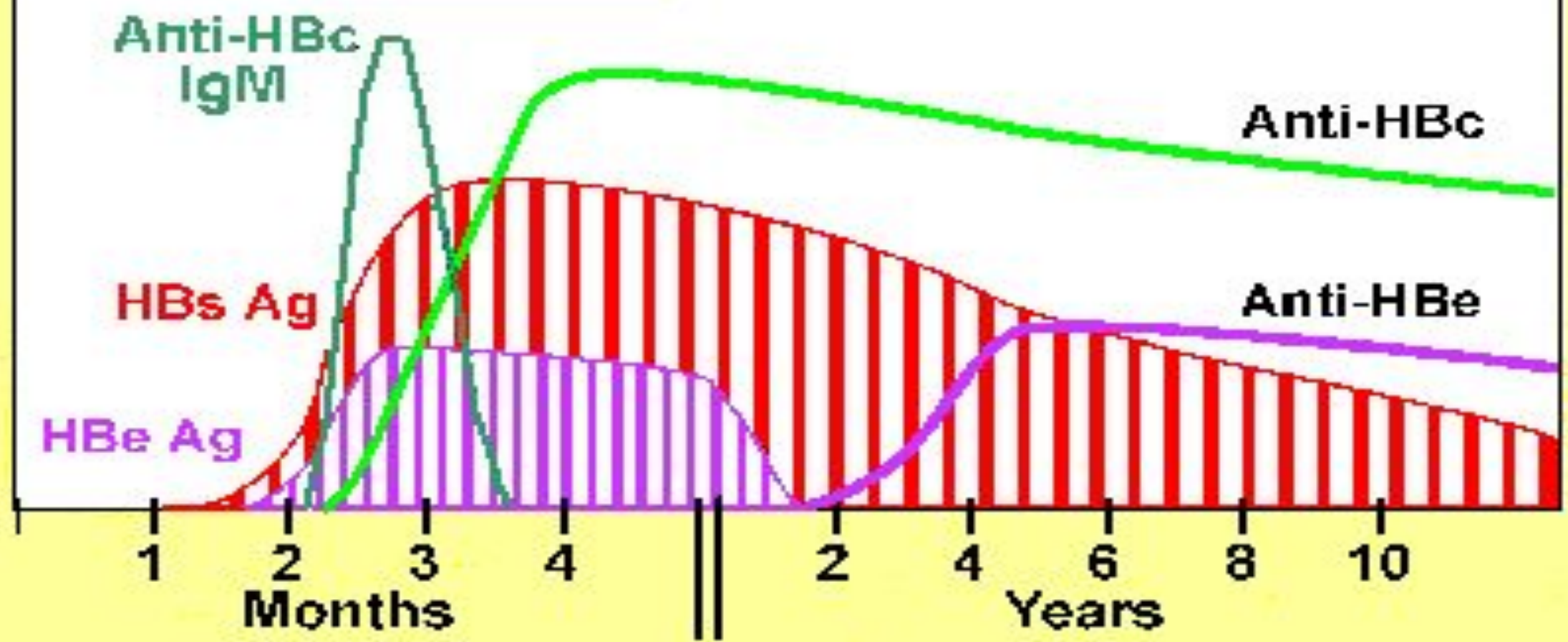


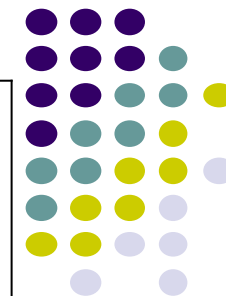
Levels HBV antigens and antibodies in the blood





**ILLNESS**  
often subclinical



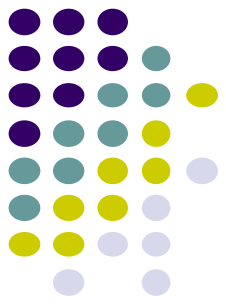


	Hepatită virală B acută		Hepatită cronică	Purtător	Vaccinat
	Stare	Vindecare			
ADN viral	+		+		
Ag HBe	+		+		
Ag HBs	+		+	+	
Ac anti-HB <sub>s</sub>		+			+
IgG anti-HB <sub>c</sub>	+	+	+	+	
IgM anti-HB <sub>c</sub>	+				
Ac anti-HB		+/-		+/-	

## Common serological pattern in hepatitis B

HBsAg	Anti – HBs	Anti – HBc	HBeAg	Anti – HBe	Interpretation
+	-	Ig M	+	-	Acute hepatitis B
+	-	Ig G	+	-	Chronic hepatitis B with active viral replication
+	-	Ig G	-	+	Chronic hepatitis B with low viral replication
+	+	Ig G	+/-	+/-	Chronic hepatitis B with heterotypic anti-HBs
-	-	Ig M	+/-	-	Acute hepatitis B
-	+	Ig G	-	+/-	Recovery from hepatitis B (immunity)
-	+	-	-	-	Vaccination (immunity)
-	-	Ig G	-	-	False positive, less commonly, infection in remote past

# VIRUSUL HEPATITEI D (HDV)



Agent viral defectiv, satelit al HBV, 36-37 nm.

Descoperit în 1977

**Genul** - Deltavirus

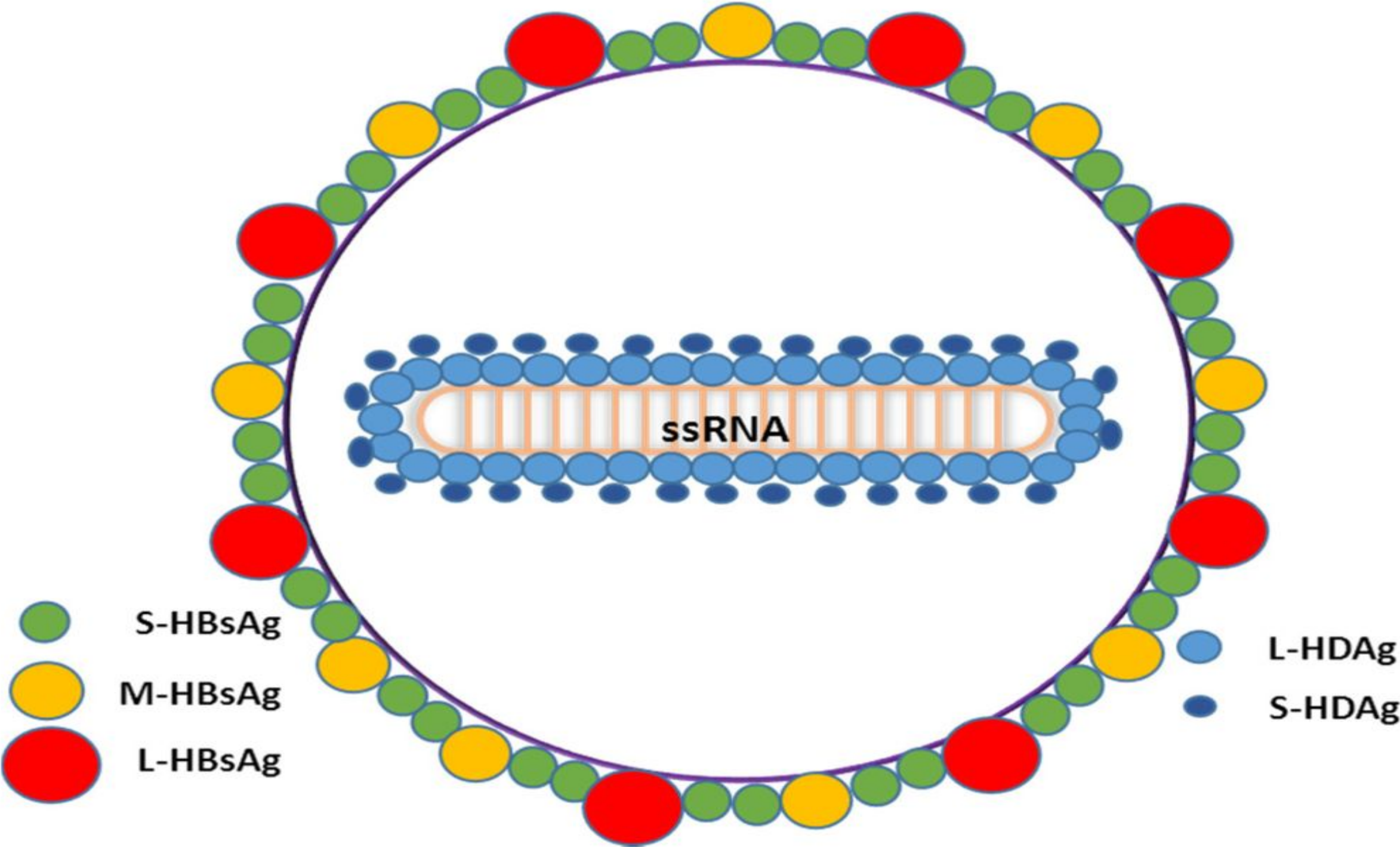
**Genom** – ARN-, circular (8 genotipuri), nu codifică  
ARN-polimeraza

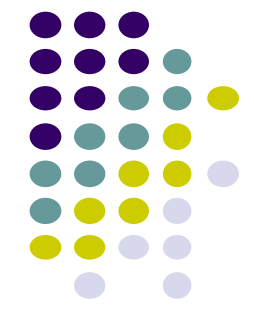
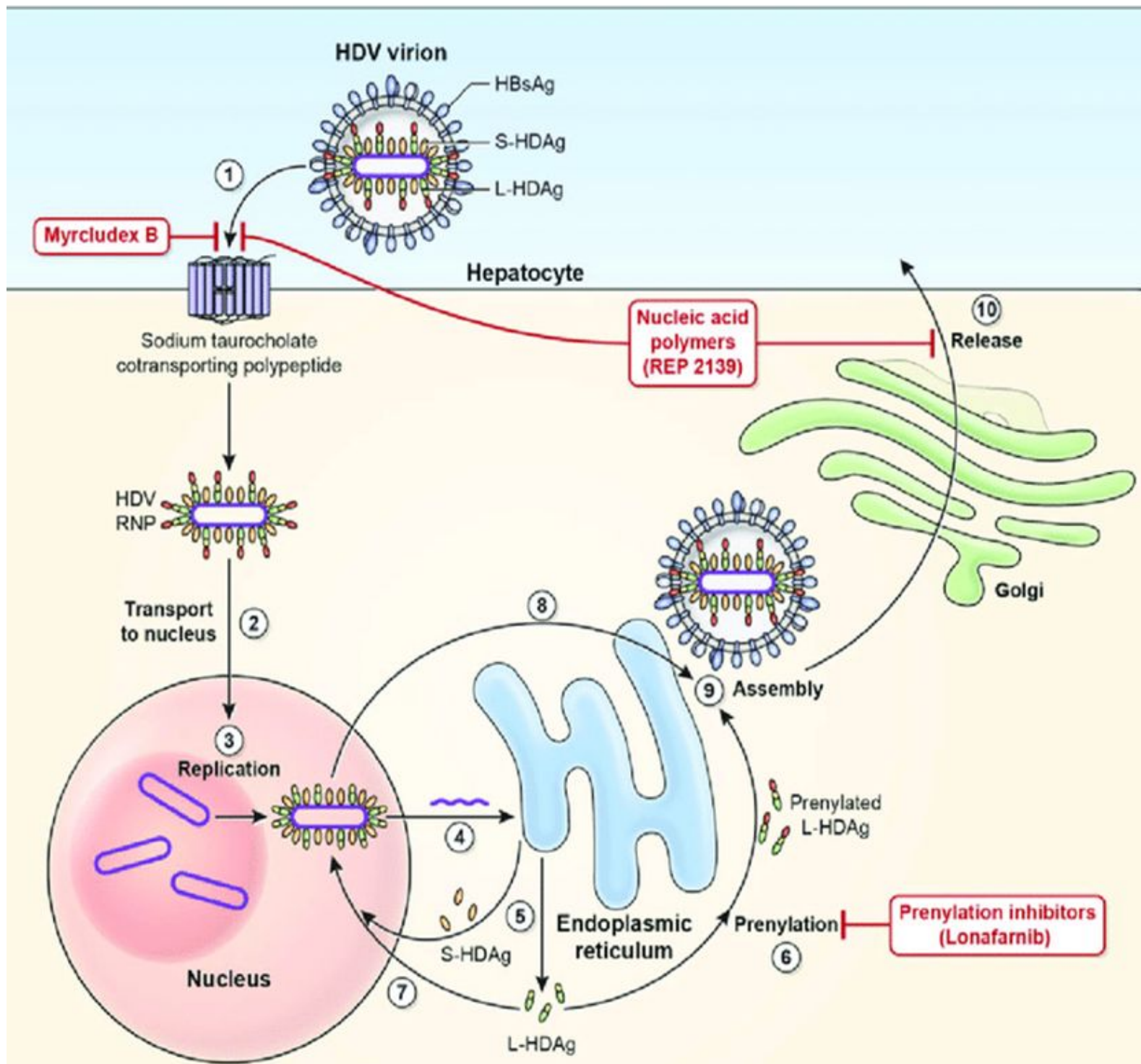
**Capsida** icosaedrică, formată din 2 proteine, Ag Delta

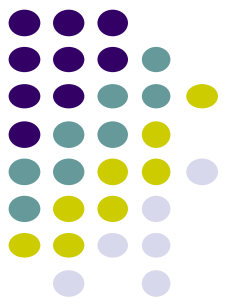
**Supercapsidă** – derivată din membrana RE, cu 3 forme de  
Ag HBs

Se replică în nucleu, independent de HBV, utilizând  
ARN-polimeraza celulară pentru sinteza ARNm și ARN  
viral.

Manifestă efect citopatic direct sau via răspunsul imun  
celular







- **Markerii HDV – Ag HDV, Ac anti-HDV, ARN viral (asociați cu markeri ai HBV)**

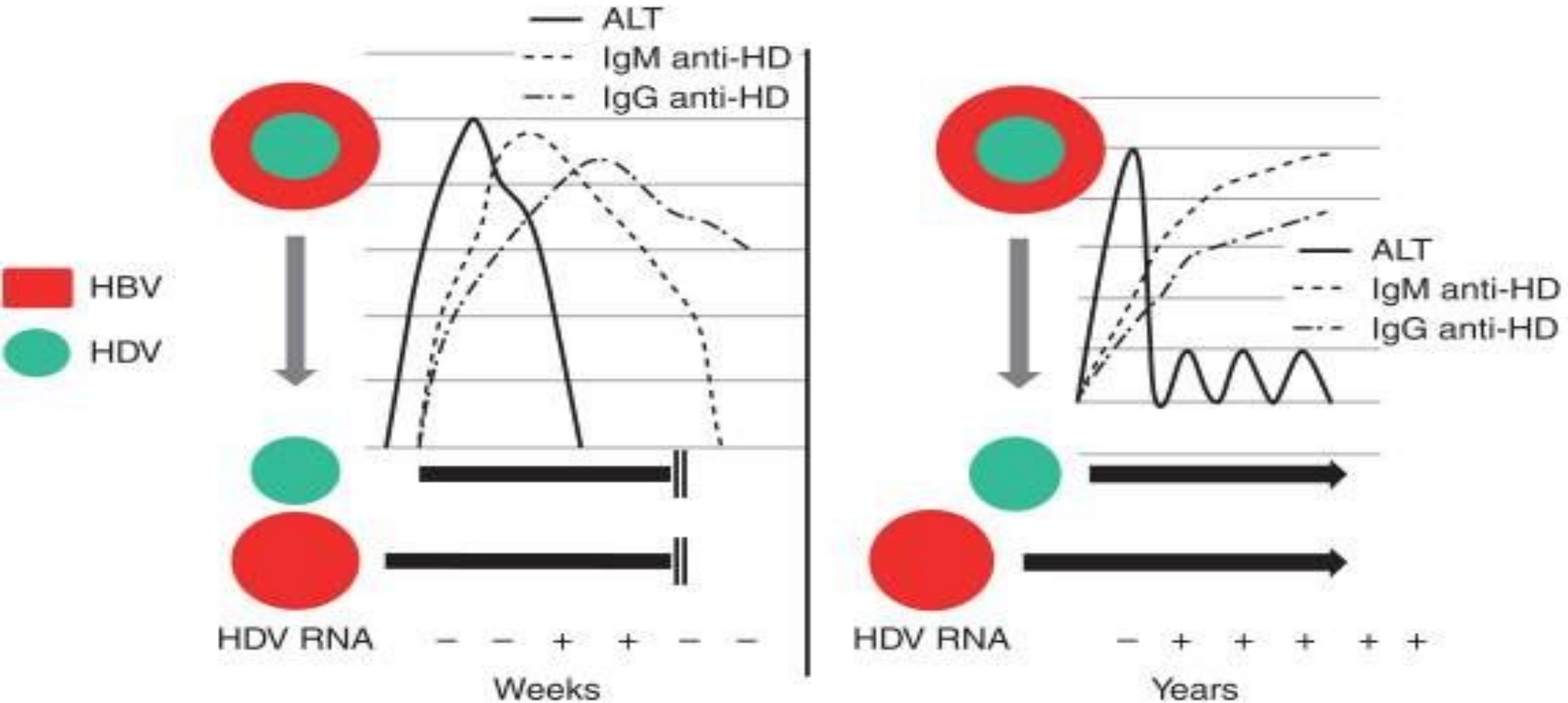
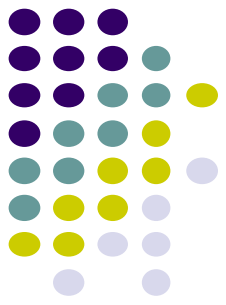
- **Patogeneza hepatitei D**

**Mecanismele și căile de transmitere – identice cu HBV.**

Infecția Delta se poate manifesta în același timp cu hepatita B (**co-infecție**, evoluție acută, risc de forme fulminante) sau survine la un purtător cronic de HBV (**suprainfecție**, risc de hepatită cronică activă cu evoluție rapidă în ciroză, forme fulminante sunt posibile)



# Cinetica markerilor în hepatitele B și D



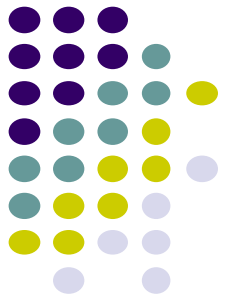
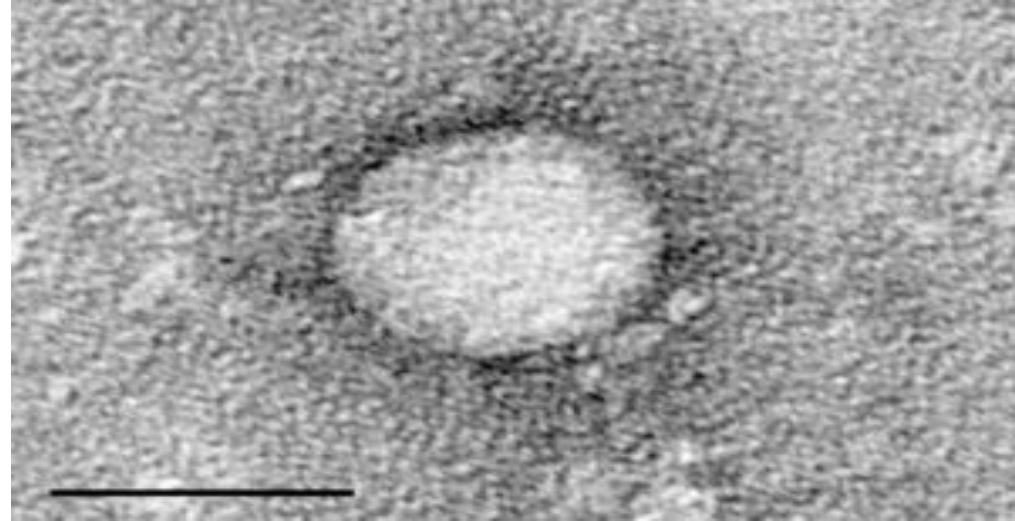
# VIRUSUL HEPATITEI C

Identificat în 1989. În prezent – 150-200 mln infectați

**Familia** Flaviviridae

**Genul** Hepacivirus

**Dimensiuni** – 55-65 nm

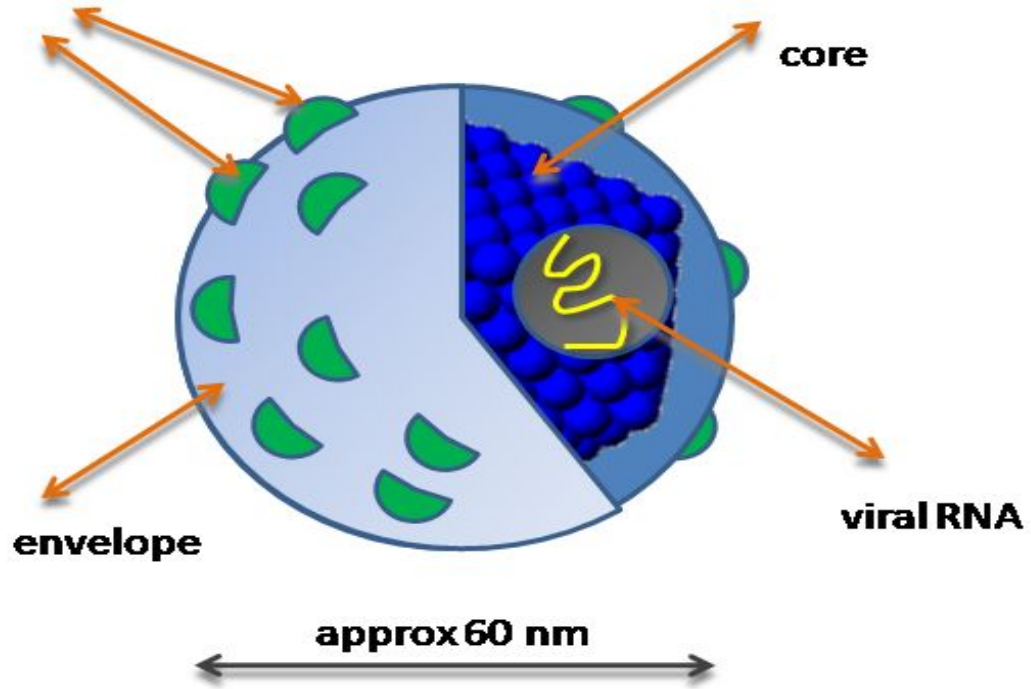


**Genom** – ARN+, liniar. Heterogenitate genetică - se disting 6 (11 ?) genotipuri și numeroase subgenotipuri. HCV circulă sub forma de un amestec complex și instabil de populații virale genetic distincte. În Europa predomină genotipul 1, care este mai puțin sensibil la tratamentul cu IFN.

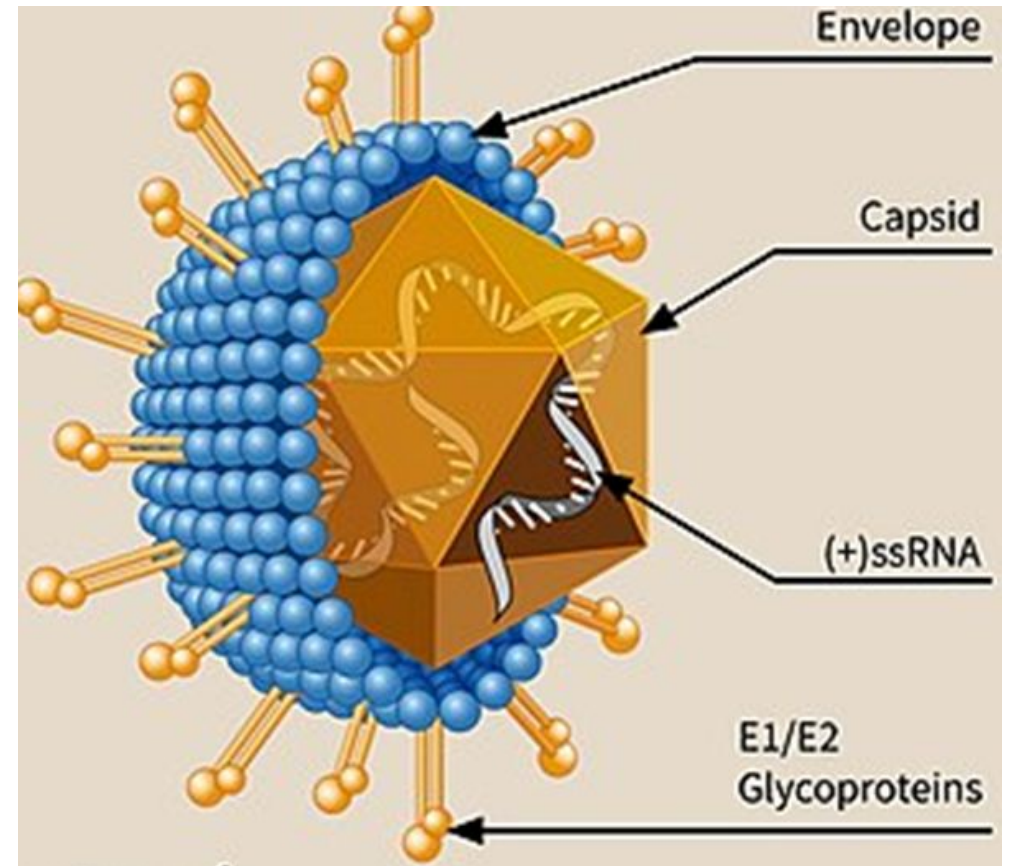
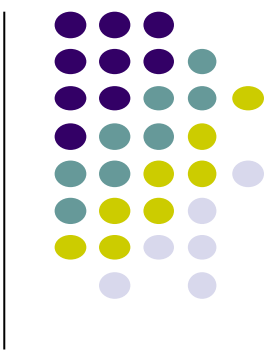
**Capsida** – icosaedrică, proteină unică (proteina C)

**Supercapsida** – derivată din membrana reticulului endoplasmatic, cu 2 glicoproteine virale E1 și E2

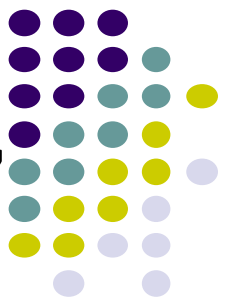
**envelope glycoproteins**



**Structure of Hepatitis C Virus**



**Proteine nestructurale – NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B** – enzime ce participă în procesul de reproducere a virusului.

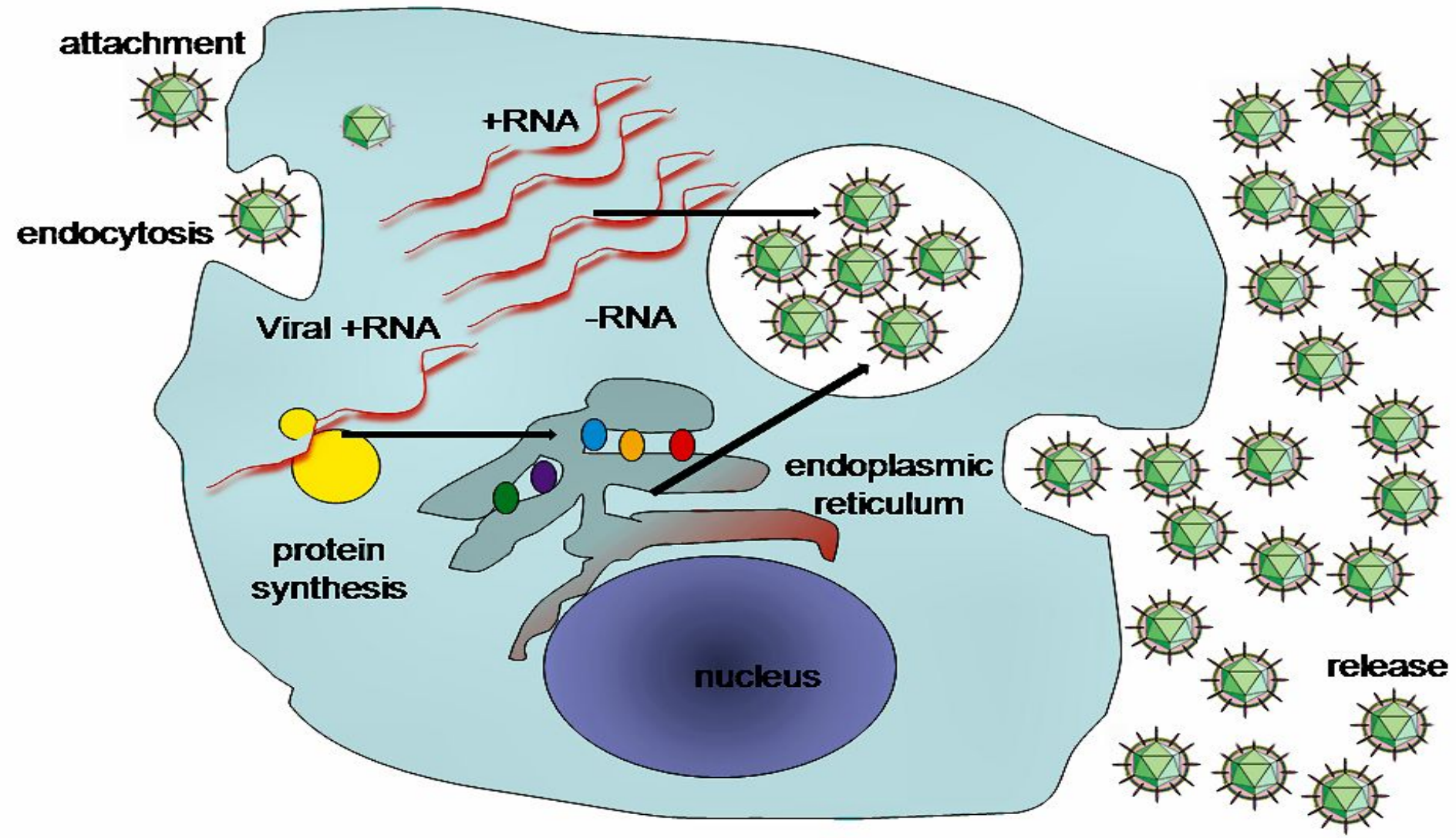
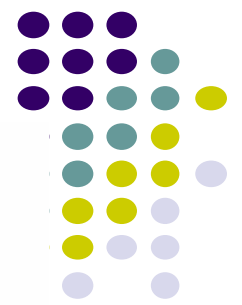


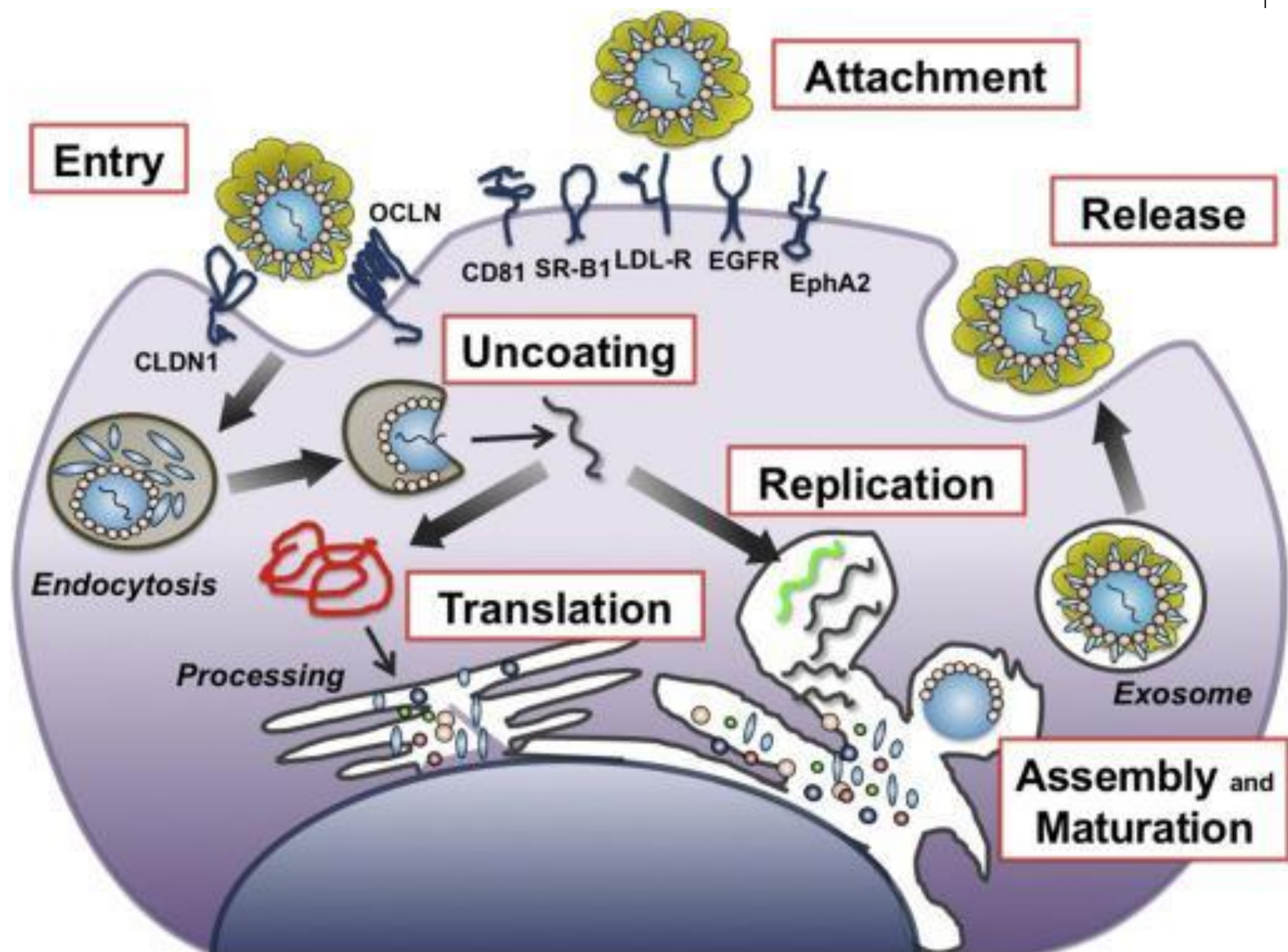
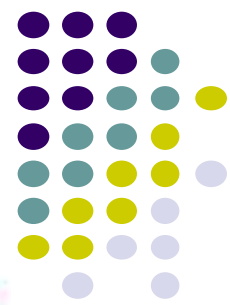
## ● **Replicarea HCV**

HCV (prin E2) se leagă de receptorul CD-81 de pe suprafața limfocitelor / monocitelor (inițial) și a hepatocitelor.

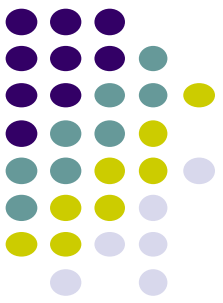
Replicarea are loc în citoplasma acestor celule, asamblarea se produce cu formarea unor vezicule, care ulterior fuzionează cu MCP eliberând virionii.

Proteinele HCV inhibă apoptoza celulei gazdă, promovând astfel infecția persistentă.



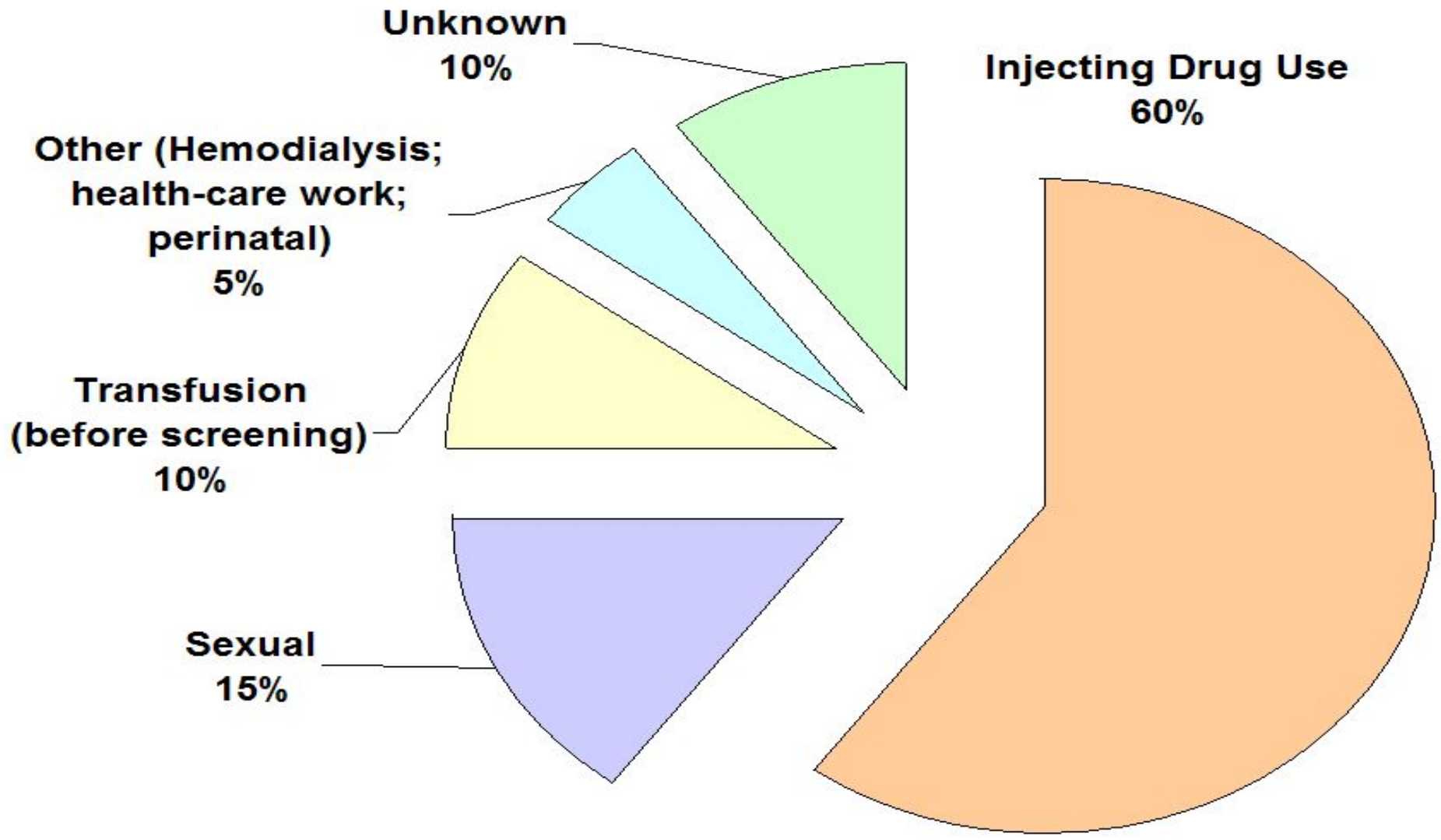


- **Markeri virali** – Ag HCV, Ac anti-HCV, ARN viral
- **Transmitere:**
  - Prin transfuzii, transplant de țesut și organe
  - Droguri administrate i/v
  - Nozocomial (în mediu medico-chirurgical, stomatologie, piercing, tatuaj, acupunctură)
  - Vertical (*in timpul nasterii*)
  - Sexual
  - Intrafamilial (foarfece, pieptene, aparat de ras, etc)

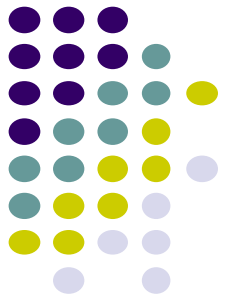




# Sources of Infection for Persons with Hepatitis C







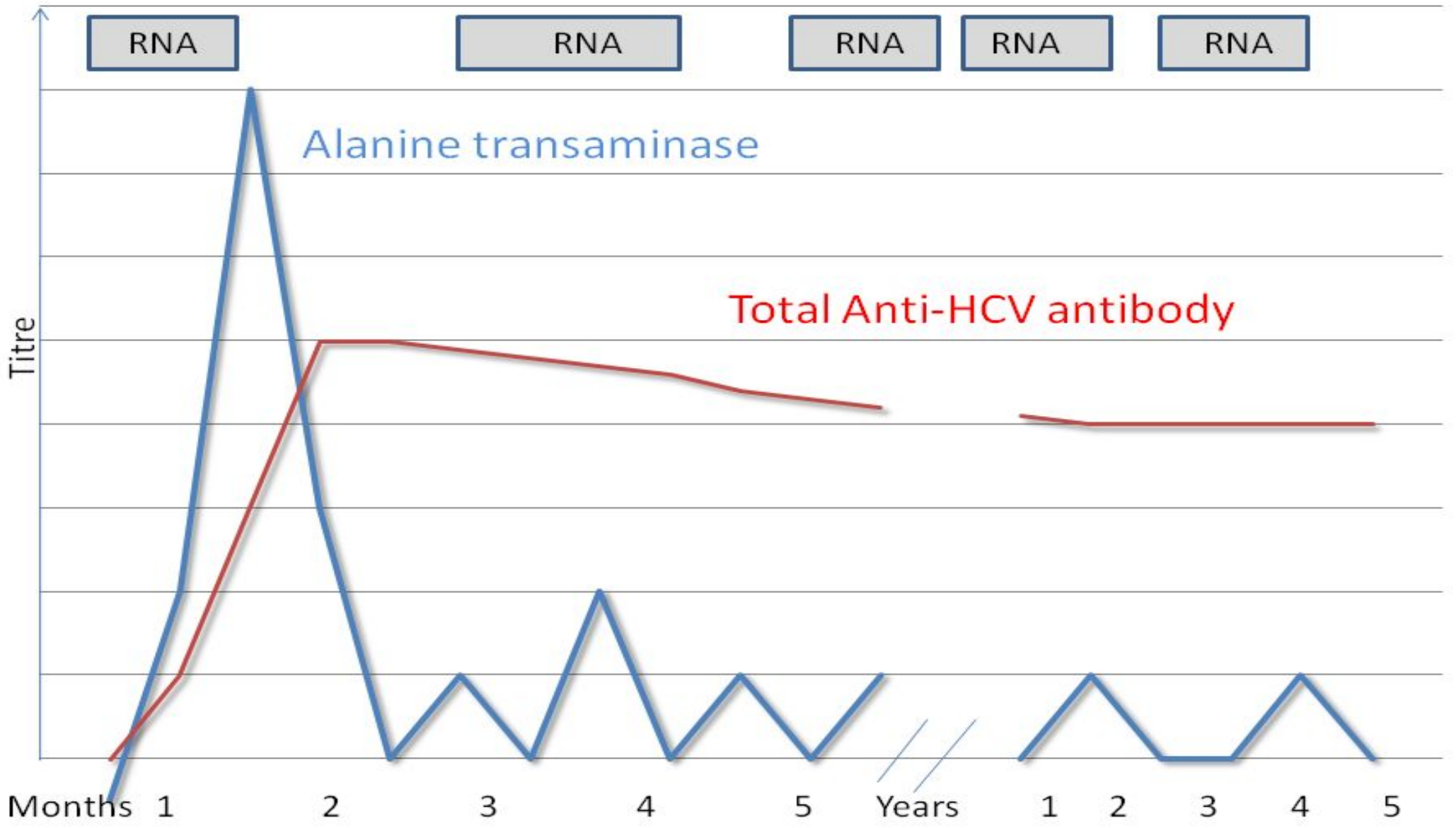
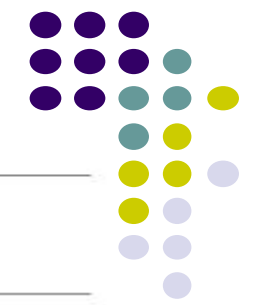
**Incubația** – 4 – 12 săptămâni

**Hepatita C acută:** 70-90% - asimptomatică, activitatea serică a transaminazelor (în special ALAT) este moderat crescută și tranzitorie, uneori oscilantă. Se poate vindeca spontan în 20 % cazuri, fără a conferi imunitate completă.

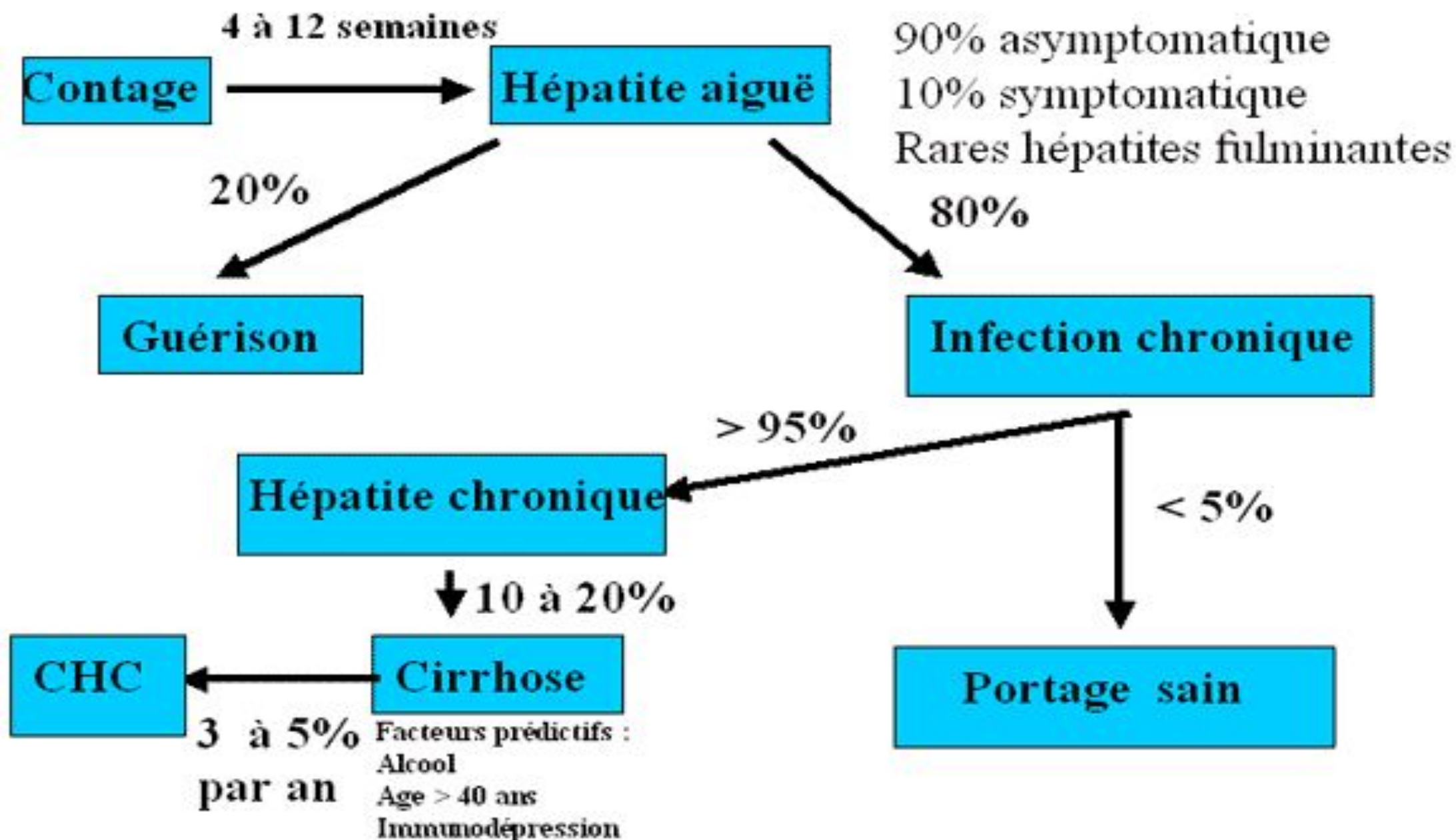
**Hepatita C fulminantă** – co-infecție cu HBV sau HAV

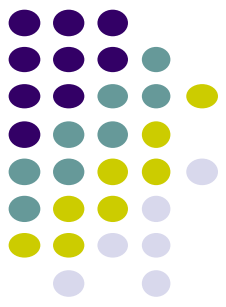
**Hepatita C cronică** (80% cazuri) – persistența HCV peste 6 luni de la infecția acută. Creștere cronică a activității ALAT, care este moderată și fluctuantă. Co-infecția cu HIV – factor stimulator

**Complicații** – ciroză (20% cazuri), cancer



# Histoire naturelle de la maladie après infection par le virus de l'hépatite C





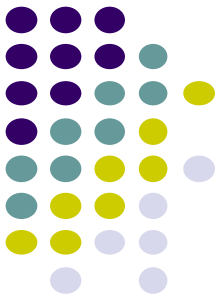
# Virusul GBV-C (HPgV)

- Descoperit concomitent de către 2 echipe de cercetători, manifestă analogie genomică cu HCV.
  - Familia **Flaviviridae**
  - Genul **Pegivirus**
  - Specia ***Pegivirus C***

Genom monocatenar ARN+, 2 proteine structurale (E1 și E2) și 5 nestructurale (NS)

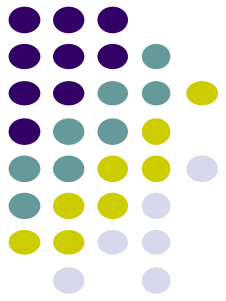
Se replică primar în limfocite și foarte puțin în hepatocite.

Încetinește replicarea HIV



- Transmiserea parenterală este predominantă.
- Inițial GBV-C a fost asociat cu hepatite cronice, dar studii ulterioare nu au demonstrat rolul etiologic al virusului
- Există portaj cronic fără anomalie hepatică (1/6 din populație este infectată).
- Formele acute sunt rare, asociate cu alte hepatite virale.

# DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL HEPATITELOR VIRALE

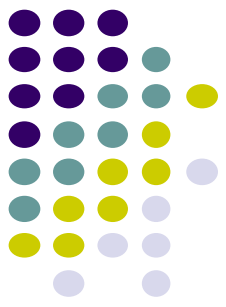


- **Diagnostic paraclinic:** dozarea transaminazelor, bilirubinei, raportul albumine/globuline.

Trombocitopenie, leucocitoză, diminuarea protrombinei – factori de “alertă”.

- **Diagnostic etiologic**

- Detectarea virionilor (ME, IME) sau Ag virale (ELISA, RIF) în biopsate hepatice sau sânge
- Detectarea AN virali întrahepatic sau în sânge (PCR)
- Evidențierea anticorpilor antivirali în serul sangvin prin tehnici ELISA, ELFA, imunoblot, RIFI



- **Diagnosticul hepatitei A**

- Evidențierea Ig M anti-HAV (Ig G – imunitate)

- **Diagnosticul hepatitei B**

- Depistarea Ag HBs, Ag HBe, Ac anti-HBc, anti-HBs, anti-HBe, anti-polimerază în ser; Ag HBc – în hepatocite

- **Diagnosticul hepatitei C**

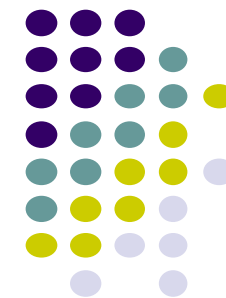
- Depistarea Ac anti-HCV (80% peste 15 săpt de la expunere, 95% - 5 luni, 97% - 6 luni )

- **Diagnosticul hepatitei D**

- Evidențierea Ac anti-HDV

In toate formele de hepatite virale – detectarea AN virali prin PCR

# PROFILAXIA HEPATITELOR VIRALE



**1-** Control eficace al donatorilor de sânge, țesuturi, organe, spermă, prevenirea MST și nozocomiale, utilizarea materialelor de uz unic, ameliorarea condițiilor sanitare, etc.

## **2 –Imunizarea activă**

- Anti-hepatita A – vaccin inactivat/atenuat, 2 doze (protecție 10-20 ani)
- Anti-hepatita B (vaccin recombinant cu Ag HBs), 3 doze.
- Vaccin recombinant anti-hepatita E - HEV 239 (autorizat în China)
- Vaccin anti-hepatita C – în curs de studiu

## **3 – Imunizarea pasivă**

- Immunoglobuline specifice anti- HAV, anti-HBV, anti-HEV

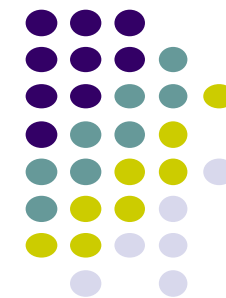


- **Tratament specific al hepatitelor A și E nu există.**
- **Tratamentul specific al hepatitei B cronice**
  - Interferon alfa (IFN alfa conjugat cu polietilenglicol, etc)
  - Vidarabin, lamivudin, entecavir, telivudina și sofosbuvir (!!!  
Selecția tulpinilor rezistente)
  - Imunoterapie (Ig anti-HBV)



- **Tratamentul hepatitei D**
  - Inhibitorul penetrării *bulevirtida* a primit autorizație condițională de introducere pe piață în Uniunea Europeană în 2020 (**Hepcludex**).
  - Inhibitorul de prenilare *lonafarnib* este în prezent investigat în studiile clinice de fază III.

# Tratamentul specific al hepatitei C



- 📌 Ledipasvir, sofosbuvir (12 saptamani)
  - 📌 Paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir (12-24 sapt)
  - 📌 Interferon alfa + ribavirin (24-48 saptamani)
- *Ledipasvir* si *ombitasvir* inhiba fosfoproteina virala **NS5A**, implicata in replicarea, asamblarea, secretia virusului
  - *Sofosbuvir* si *dasabuvir* reprezinta un analog nucleotidic, care blocheaza proteina virala **NS5B** (polimeraza), ce determina stoparea replicarii ARN viral