

INFECȚII ASOCIATE PRODUSE DE VIRUSURI HEPATITICE

Monica Sabău, Cristina Golea, Monica Dănilă*

Disciplina de epidemiologie

*Disciplina de igienă

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Infecțiile produse de virusurile hepatitice au o răspândire universală cu largi variații teritoriale, dependente de dimensiunea izvoarelor epidemogene și de condițiile epidemiologice locale care asigură circulația interumană a virusurilor.

Existența într-un teritoriu a mai multor virusuri hepatitice, care imprimă infecțiilor pe care le induc o evoluție autolimitată sau persistentă conformă cu istoria naturală proprie fiecărei hepatite, creează posibilitatea de apariție a infecțiilor hepatitice multiple.

Atât coinfecțiile, cât și suprainfecțiile pe fondul unei imunități sau pe fondul unei infecții persistente preexistente au urmări asupra evoluției ulterioare a bolii. Este demonstrat faptul că virusul hepatitei delta (VHD) crește severitatea hepatitei de coinfecție (virus hepatită B și virus hepatită delta), în timp ce suprainfecția delta pe fondul unei infecții persistente cu virusul hepatitei B (VHB) sporește semnificativ riscul de cronicizare, respectiv de apariție a hepatitelor fulminante (1, 2, 3). Suprapunerea virusului hepatitei C (VHC) peste o infecție VHB persistentă, mai ales în infecția VHB nereplicativă, conduce la progresivitatea procesului hepatic (4, 5, 6) sau la apariția hepatitei severe (7, 8).

Studiul nostru a avut drept scop delimitarea asociațiilor predilecte ale virusurilor hepatitice în zona Târgu-Mureș, atât în infecțiile acute cât și în cele anterioare.

Material și metodă

Investigația seroepidemiologică a inclus 606 persoane, 186 cazuri cu hepatită acută și 420 persoane sănătoase. Testarea serologică a fost efectuată pentru următorii markeri: anti-VHA IgM; anti-VHA totali; AgHBs; anti-HBcIgM; anti-HBc totali; anti-HBs; anti-VHD și anti-VHC. S-au utilizat truse de imunoreactanți Monolisa (Sanofi Diagnostics Pasteur). Serurile provenite de la cazurile cu hepatită acută au fost testate atât pentru markerii care permit un diagnostic etiologic cert de infecție acută cât și pentru markerii serici ai infecțiilor anterioare. Acest fapt a permis diagnosticarea

Asistența tehnică: A. Hampoth, Monica Oroian, Mariana Mănișor

infecțiilor persistente preexistente, respectiv a celor anterioare vindecate pe fondul cărora pot apărea infecții acute cu alte virusuri hepatice. Pentru serurile provenite de la persoane sănătoase s-a folosit următorul algoritm: testarea întregului eșantion pentru anti-VHA; anti-HBc; anti-VHC, ulterior serurile anti-HBc pozitive au fost testate pentru AgHBs și anti-VHD.

Pentru analiza datelor s-a făcut apel la Programul Epi Info 6. Testarea semnificației s-a făcut prin testul χ^2 .

Rezultate și discuții

Din analiza structurii etiologice a hepatitelor virale acute (tabelul nr.1), a infecțiilor anterioare (fig.nr.1), precum și din rezultatele furnizate de alte studii întreprinse în același areal (9, 10, 11, 12) rezultă că există o circulație intensă a virusurilor hepatice în zonă. în consecință și condiții propice pentru apariția infecțiilor hepatice multiple.

Tabelul nr. 1
Structura etiologică a hepatitelor virale acute

Tipul de hepatită	Nr. cazuri	%
Hepatita A	75	40,3
Hepatita B	42	22,5
Hepatita C	22	11,8
Hepatita D	39	20,9
Neidentificată	8	4,3
Total	186	100,0

Cu evidențe
serice
pentru
infecții
hepatitice
anterioare



Fără markeri
serici ai
virusurilor
hepatice

Fig. nr. 1: Infecții anterioare produse de virusurile hepatice

Astfel, 29% din hepatitele acute au fost hepatite de coinfecție sau hepatite cauzate de un virus hepatic suprapus statusului de infecție anterioară vindecată sau în curs produs de alte virusuri hepatice (tabelul nr.2).

Tabelul nr.2
Ponderea hepatitelor acute multiple (n=186)

Infecții hepatitice asociate	Nr. cazuri	%
Hepatită D + infecție anterioară cu VHB	25	13,4
Hepatită C + infecție anterioară cu VHB	13	7,0
Coinfecție VHB + VHD	10	5,4
Hepatită D + infecție anterioară cu VHB și VHA	3	1,6
Hepatită A + infecție anterioară cu VHB	2	1,1
Hepatită B + hepatită D + infecție anterioară cu VHA	1	0,5
Total	54	29,03

Cele mai frecvente asocieri au fost suprainfecțiile cu VHD sau VHC la persoane cu infecție persistentă B (13,4% și 6,9%), respectiv hepatitele de coinfecție VHB + VHD (5,3%)

Existența infecțiilor concomitente cu VHB și VHD la populația noastră este explicabilă, deoarece prevalența purtătorilor cronici de VHB este relativ mare (10, 11), existând implicit și o densitate mare a persoanelor receptive pentru infecția cu VHD. Acest virus este un virus defectiv fiind dependent pentru replicare de existența VHB care prin AgHBs îi asigură încapsidarea.

Afectarea populației infantile și tinere prin infecții cu virusuri hepatitice, mai ales cu virusurile A, B și D, coincide cu afectarea predilectă a acestor segmente populaționale și prin infecții hepatitice duble sau triple (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3
Ponderea infecțiilor hepatitice multiple în conexiune cu vârsta

Vârsta	Nr. examinări	Nr. persoane cu infecții hepatitice multiple
Sub 20 ani	269	97
Peste 21 ani	337	90

$$RR=1,35 (1,06 \text{ RR } 1,71); X^2=6,1; P=0,001;$$

Riscul relativ (RR) de producere a acestor infecții la tineri a fost de 1,35 cu o diferență statistic semnificativă ($p=0,001$, X^2) între prevalența infecțiilor multiple sub și peste 20 de ani.

Cu cât infecția primară cu VHB are loc mai precoce, la vârste mai fragede, cu atât crește și riscul infecției persistente (13), rezervorul purtătorilor de AgHBs se constituie deci în copilărie, acest grup populațional reprezentând suportul de receptivitate pentru infecții cu alte virusuri hepatitice.

Ponderea hepatitelor acute de coinfecție (VHB + VHD) de 4,6% la copii până la vârsta de 10 ani, ar putea fi consecința coinfecțiilor iatrogene, marea majoritate a acestor copii având spitalizări multiple.

Un procent important (34%) din subiecții infectați cu VHB și urmărit de Babeș (14) s-au dovedit a fi infectați și cu VHD. Frecvențe mult mai scăzute ale coinfecției B + D (6,9%) au fost notate mai recent de Iovănescu (15).

Proporția relativ ridicată a infecției cu VHC în cadrul hepatitelor acute multiple (6,9%) cât și existența unei infecții anamnestice de 2% în rândul populației sănătoase, reflectă prezența locală a VHC.

Ne frapază însă proporția relativ mică (7,4%) a hepatitelor acute B și D apărute la subiecți care au trecut prin infecția cu VHA (anti-VHA pozitivi). Aceasta cu atât mai mult cu cât hepatita A este endemică în zonă (12), apare în copilărie și epuizează rapid receptivitatea populației. Fată de studii anterioare efectuate de noi (11) în care notăm că 77,5% din persoanele sănătoase investigate dețineau anti-VHA. În prezentul studiu infecțiile anamnestice produse de VHA reprezintă 58,3% (tabelul nr.4), procent mai apropiat de cel semnalat de Molnár (16) și Beldescu (17).

Tabelul nr. 4

Infecțiile anamnestice sau în curs cauzate de virusurile hepatitice

Infecții cauzate de	Nr. cazuri cu evidențe de infecție (%)
VHA	245 (58,3)
VHB	109 (25,8)
VHD	25 (5,9)
VHC	8 (2,0)
Negative	33 (7,9)
Total	420 (100,0)

Scăderea frecvenței infecțiilor anamnestice produse de VHA s-ar putea înscrie în contextul scăderii ponderii hepatitei acute A de la 50,8% din totalul hepatitelor acute la 40,3% ($p=0,045$), scădere notată în ultimii 15 ani (18).

Din cele 420 persoane sănătoase investigate, 387 (92,1%) au avut evidențe pentru cel puțin un marker seric al virusurilor hepatitice, 65,6% au avut infecții cu un virus, 29,9% infecții duble, 4,1% infecții triple și 0,3% infecții cuaduple (tabelul nr.5).

Tabelul nr. 5
Infecții hepatice multiple

Infecții produse de:					
VHA	VHB	VHC	VHD	Total	(%)
207	-	-	-	207	(53,5)
-	47	-	-	47	(12,1)
101	101	-	-	101	(24,3)
-	14	-	14	14	(3,6)
-	1	1	-	1	(0,2)
6	6	6	-	6	(1,5)
10	10	-	10	10	(2,6)
1	1	1	1	1	(0,2)
				387	(100,0)

Comparând rezultatele acestui studiu cu cele obținute de *Molnár* (16) pentru 5 județe din Transilvania, se constată o diferență statistic semnificativă ($p=0,0001$, X^2) între prevalența persoanelor cu infecții hepatice anamnestice din cele două areale.

Se poate afirma în acest sens că în zona noastră, circulația virusurilor hepatice este mai intensă.

Rezultatele obținute demonstrează o evoluție endemică sau în curs de endemizare a infecțiilor cauzate de virusurile hepatice în zonă, reflectată și de ponderea ridicată a infecțiilor multiple. Această pondere ridicată (30,8% pentru întreg eșantionul), mai mare decât cea comunicată de alți autori români (3,15), semnifică riscul crescut pentru forme cu evoluție particulară-severă a infecțiilor acute, respectiv pentru apariția infecțiilor cronice cu toate consecințele lor.

Bibliografie

1. *Shattock A.G.* et al.: Increased severity and morbidity of acute hepatitis in drug abusers with simultaneously hepatitis B and hepatitis D virus infections. *Brit.med.J.* 1985, 290, 1377-1380;
2. *Saracco G.* et al.: Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection. *J.Hepatol.* 1987, 5, 274-281;
3. *Angelescu M., Benea E., State D.*: Hepatita cu virus delta, incidență, prognostic și prevenire. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, oct. 1994, Timișoara, volum de rezumate, pag.8;
4. *Villari D.* et al.: Chronic hepatitis in patients with acute hepatitis B virus and hepatitis C virus combined infections: a histological study. *Am.J.Gastroenterol.* 1995, 90, 955-958;

5. *Buligescu L. et al.*: Particularitățile și evoluția infecției mixte VHC și VHB, studiu comparativ cu infecția cronică numai cu VHB. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, oct. 1994, Timișoara, volum de rezumate, pag.31;

6. *Neamțu A. et al.*: Rolul virusurilor hepatitice B, C, D în etiologia hepatopatiilor cronice din Cluj. *Bacteriol. Virusol.Parazitol. Epidemiol.* 1995, 40, 119-123;

7. *Wu J.C., Chen C.L., Hou M.C.*: Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an endemic area for hepatitis B: application and limitation of polymerase chain reaction. *Hepatology*, 1994, 19, 836-840;

8. *Chu C.M., Liaw Y.F.*: Simultaneous acute hepatitis B virus and hepatitis C virus infection leading to fulminant and subsequent chronic hepatitis C. *Clin.Infect.Dis.* 1995, 20, 703-705;

9. *Kasza L. et al.*: Studiul privind structura etiologică a hepatitelor virale în zona Târgu-Mureș: ponderea hepatitelor virale non-A, non-B. *Viața med.* 1984, 31, 245-249;

10. *Sabău M., Capalnă E., Demeter Șt.*: The incidence and significance of HBsAg and anti-HBs in healthy persons. *Rev.Eur.Sci. Med. & Pharm.* 1981, 3, 89-96;

11. *Sabău M. et al.*: Serologic markers of hepatitis A and B infections in the healthy population. *Rev. Roum.Med-Virol.* 1983, 34, 197-201;

12. *Sabău M. et al.*: Ponderea infecțiilor cauzate de virusurile hepatitice în arealul Târgu-Mureș. *Bacteriol. Virusol.Parazitol.Epidemiol.* 1993, 38, 28-31;

13. *Alter M.J.*: Community acquired viral hepatitis B and C in the United States. *Gut*, 34, (Suppl.2). S17-S19;

14. *Babeș V.T.*: Recherches sur l'etiopatogenie et la séroépidémiologie de hépatites à virus. *Rev.roum. Virol.* 1990, 41, 213-215;

15. *Jovănescu D. et al.*: Incidența virusurilor hepatitice în hepatopatii acute sau cronice la adulți. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, oct. 1994, Timișoara, volum de rezumate, pag.12;

16. *Molnar G.B. et al.*: Studiul prevalenței markerilor serici ai infecțiilor cu virusurile hepatitice în anamneza epidemiologică a populației. *Bacteriol. Virusol.Parazitol.Epidemiol.* 1994, 39, 1414-150;

17. *Beldescu N., Bălan A., Popa R.*: Prevalența markerilor hepatitelor virale în populația generală. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.* 1995, 40, 101-108;

18. *Sabău M. et al.*: Modificări în structura etiologică a hepatitelor virale acute. *Rev. med. farmacie*, 1995, 41, 117-118.

CONCURRENT INFECTIONS CAUSED BY HEPATITIS VIRUSES

Monica Sabău, Cristina Golea, Monica Dănilă

Objective: To evaluate the prevalence of concurrent hepatitis viruses infections.

Method: Sera collected from 186 patients with acute viral hepatitis and from 420 healthy persons were tested by using MONOLISA technique (Sanofi Diagnostics Pasteur) for serological markers of HAV (antiHAV IgM; anti-HAV), HBV (HBsAg; anti-HBc IgM; anti-HBc; anti-HBs), HCV (anti-HCV); HDV (anti-HDV).

Results: Out of 186 patients with acute hepatitis, 54 (29%) presented double or triple infections. The commonest associations were superinfection of HDV or HCV in chronic HBV infection (13.4% and 6.9%) and coinfection HBV+HDV (5.3%), respectively.

We estimate that 92.1% of the healthy persons investigated had serological evidence of past or current infections, 65.6% infection with one virus and 34.3% with many hepatitis viruses.

Conclusions: There is a high level of multiple hepatitis viruses infections (30.8%) in our area.

Key word: Hepatitis viruses, serological markers, acute and persistent infections, multiple hepatitis infections.

Sosit la redacție: 21.12.1995
