

3. Andriuşă C., Botezatu I., Pântea V. et al „ Caracteristica botulismului confirmat prin metode de laborator”. Conferinţa a VI-a a infecţioniştilor din Republica Moldova. Actualităţi în patologia infecţioasă şi parazitară. Chişinău, 2006, p. 86-90.

4. Lobzin I. „Tratat de boli infecţioase”. Sankt-Petersburg, 2000, p.252-254.

5. Rebedea I. „ Boli infecţioase”. Bucureşti, 2000, p. 219-223.

6. Никифоров В.В. «Ботулизм: клинические особенности и современный подход к лечению» Тер архив, 2001, 73,11, p.97-100.

HEPATITELE VIRALE DE ETIOLOGIE MIXTĂ

T.Holban

Catedra Boli infecţioase, tropicale şi Parazitologie medicală,

Summary

Viral hepatitis of mixed etiology

The bibliographical data about the spreading and the importance of viral hepatitis of mixed etiology are presented. We studied and realized the incidence of viral hepatitis of mixed etiology among patients with acute and chronic viral hepatitis hospitalised in the Hospital of infectious diseases Toma Ciorbă from Chisinau during the years 1990-2006. In accordance with statistic data the viral hepatitis of mixed etiology have a high spreading among acute patients and those with chronical forms of viral hepatitis. The clinical and laboratory features are studied in some clinical forms.

Rezumat

Sunt prezentate datele bibliografice despre răspândirea şi importanţa hepatitelor virale de etiologie mixtă. A fost studiată incidenţa hepatitelor virale de etiologie mixtă printre pacienţii cu hepatite virale acute şi cronice internaţi în Spitalul clinic de boli infecţioase din oraşul Chişinău în perioada anilor 1990-2006. Conform datelor statistice se înregistrează o creştere a incidenţei hepatitelor virale de etiologie mixtă atât printre bolnavii cu hepatite acute cât şi printre cei cu forme cronice ale maladei. Sunt prezentate datele despre particularităţile clinice şi de laborator în unele forme clinice.

Actualitatea

Problema hepatitelor virale este una din cele mai importante şi complicate în infectologia modernă. Ea devine mult mai complexă şi mai dificilă atunci când se abordează hepatitele virale de etiologie mixtă(1,2,7,8).

Interesul faţă de hepatitele virale de etiologie mixtă a crescut în anii 90 odată cu răspândirea acestei patologii printre consumatorii de droguri pe cale intravenoasă(9).

Descoperirea de noi virusuri hepatitice şi implementarea metodelor diagnostice de înaltă sensibilitate permit de a depista şi diagnostica diferite forme mixte de hepatite virale. Acestea reprezintă asocieri de virusuri hepatitice, care se manifestă prin forme acute sau cronice. Este vorba de asocierile de virusuri B+C, A+B, A+C, B+C+D, A+B+C şi altele. Totodată este cunoscut faptul că un grup întreg de virusuri „hepatotrope”, provoacă hepatite secundare la bolnavi cu maladii infecţioase sistemice. Din acest grup fac parte virusurile Epstein-Barr, Citomegalic, Herpes-Zoster, Herpes-Simplex, rubeolei, rujeolei, HIV, enterovirusurile (Coxsackie B şi ECHO), adenovirusurile. Acţiunea lor asupra ficatului poate fi asociată cu cea a virusurilor „hepatitice” veritabile, mai ales în caz de reactivare a infecţiilor virale lente la pacienţii imunodeprimaţi(5,6,9).

Astfel, apariţia şi răspândirea înaltă a hepatitelor virale de etiologie mixtă reprezintă o particularitate nouă a procesului epidemic contemporan, necesitând o abordare netradiţională a diagnosticului, dispensarizării, realizării măsurilor de lichidare a focarului şi de perfecţionare a întregului sistem de control al infecţiei.

Aprecierea răspândirii hepatitelor virale de etiologie mixtă este considerabil îngreuiată de ineficacitatea sistemului existent de înregistrare a hepatitelor virale. Se păstrează sistemul de evidență numai după forma etiologică de bază care este înregistrată ca diagnostic de bază. Totodată alte forme etiologice asociate nu sunt înregistrate și în materialele statistice oficiale nu figurează(9).

Un alt factor important, care îngreuiază studiarea și rezolvarea problemelor legate de hepatitele virale de etiologie mixtă este inaccesibilitatea metodelor sensibile de diagnostic pentru o mare parte a populației din Republica Moldova.

Conform datelor bibliografice frecvența depistării hepatitelor virale de etiologie mixtă printre bolnavi cu hepatite virale reprezintă 5-30%, iar printre consumatorii de droguri pe cale intravenoasă poate ajunge la 60%. În această categorie de bolnavi hepatita virală B+C este cea mai răspândită formă etiologică de hepatită. Totodată devine înaltă și frecvența depistării hepatitei A în asocieri cu hepatitele B și C la această categorie de bolnavi.(1,2,9)

În caz de hepatită mixtă B+C rareori se depistează genotipurile ambelor virusuri, fapt ce se datorează fenomenului de interferență virală. Stabilirea infecției „dominante” este legată de dificultăți considerabile, dar foarte necesară pentru stabilirea programului de tratament antiviral.

Conform datelor bibliografice se înregistrează frecvent o evoluție gravă a hepatitelor A și E pe fundal de hepatită cronică virală C. Bolnavilor cu HCV- infecție cronică li se recomandă efectuarea vaccinării contra hepatitei A, iar în regiunile endemice și contra hepatitei E.(2,7)

La o parte din bolnavii cu hepatită cronică virală C se depistează infecția ascunsă cu virusul hepatitei B, care prezintă o HBV- infecție fără depistarea AgHBs, iar stabilirea diagnosticului presupune utilizarea unui test sensibil de PCR- diagnostic. HBV- infecția ascunsă poate fi cauza ineficacității tratamentului antiviral la bolnavii cu hepatită cronică virală C. (1)

Particularitățile evoluției hepatitelor virale B și C în asocieri cu hepatitele virale G și TTV necesită o cercetare și apreciere suplimentară.

Hepatitele virale B, C și D la bolnavii cu HIV- infecție reprezintă o problemă aparte, iar în condițiile aplicării unui tratament antiretroviral eficient pot deveni principala cauză de spitalizare a acestei categorii de bolnavi. Este cert faptul că are loc o interacțiune a virusului HIV și a virusurilor hepatitice, care determină particularitățile evolutive ale acestor infecții precum și efectele tratamentului antiretroviral în HIV- infecție(9).

În literatură sunt date despre depistarea fragmentelor de ADN Helicobacter pylori în ficatul bolnavilor cu hepatită cronică virală C, ceea ce presupune o legătură dintre acest agent patogen și afectarea ficatului la acești pacienți.(3)

Obiectivele lucrării

Studierea incidenței hepatitelor virale de etiologie mixtă printre bolnavii cu hepatite virale internați în Spitalul clinic de boli infecțioase Toma Ciorbă din orașul Chișinău: stabilirea particularităților clinice, evolutive și de laborator la bolnavii cu HVA acută pe fundal de HVB cronică, precum și în HVB acută pe fundal de HVC cronică.

Materialele și metodele de cercetare

Pentru a atinge obiectivele lucrării au fost studiate datele statistice despre bolnavii internați cu hepatite virale în perioada anilor 1990-2006. Au fost cercetate fișele de observație ale bolnavilor cu hepatite virale acute de etiologie mixtă, internați în anul 2002..Au fost examinați 21 bolnavi cu HVA acută pe fundal de HVB cronică și 20 bolnavi cu HVB acută pe fundal de HVC cronică. Confirmarea etiologiei hepatitelor virale s-a efectuat prin testarea marcherilor hepatici prin metoda imunofluorescentivă. Evoluția maladiei a fost apreciată după monitorizarea datelor clinice, biochimice (bilirubina, ALT, proba cu timol și al), serologice . Din loturile martor au făcut parte bolnavi cu monoinfecții (40 cu HVA și 31 cu HVB acută).

Rezultatele obținute și discuții

Incidența a hepatitelor virale de etiologie mixtă printre bolnavii cu hepatite virale cronice, internați în Spitalul Clinic de Boli infecțioase T.Ciorbă al MS din RM în perioada anilor 1990-2006 este prezentată în Figura 1. Dacă în anul 1990 hepatita virală cronică de etiologie mixtă B+D a alcătuit 28,4% din toate hepatitele virale cronice internate, atunci până în 1992 a ajuns la

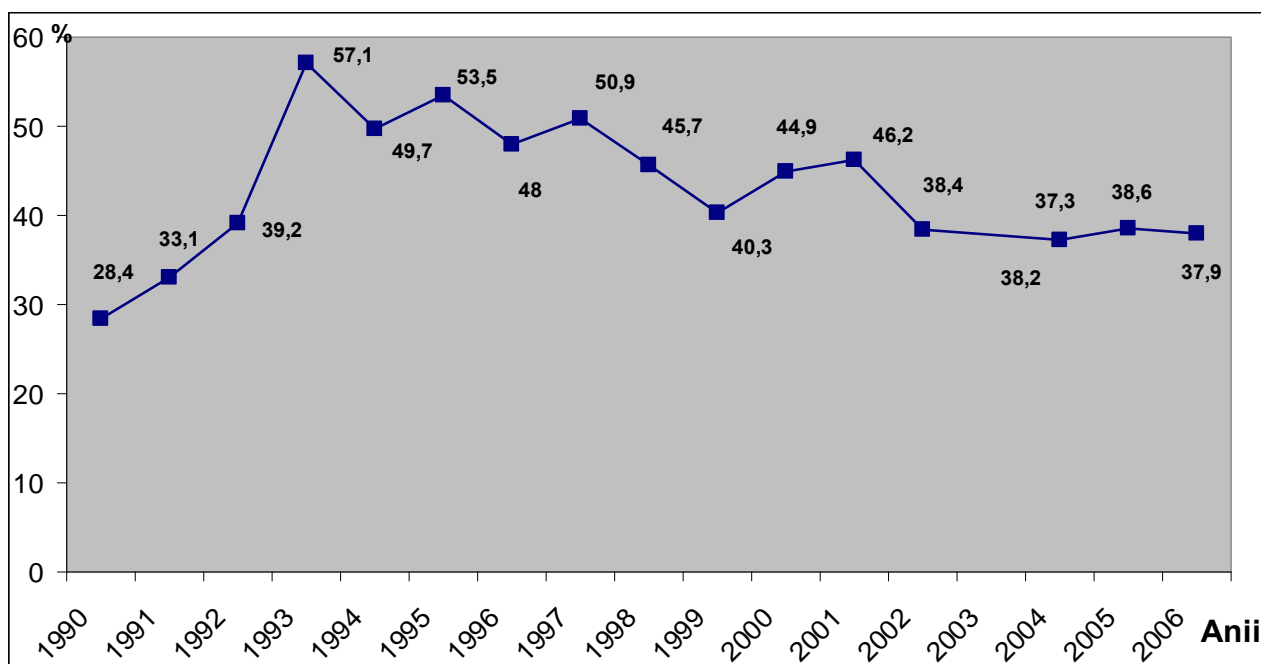


Figura 1. Incidența hepatitelor virale de etiologie mixtă (în%) printre bolnavii cu hepatite virale cronice internați în Spitalul Clinic de Boli infecțioase „Toma Ciorbă”

39,2%, deoarece au început a se utiliza teste moderne de diagnostic serologic. În anul 1993, când a început pe larg testarea la anti-HCV pentru precizarea diagnosticului de hepatită virală C (HVC), hepatitele mixte au alcătuit 57,1% din toate hepatitele cronice virale internate. Cota parte a hepatitelor cronice virale de etiologie mixtă (B+C; B+D; B+C+D) a fost înaltă, fiind de peste 45% până în 1998, când în legătură cu internarea masivă a bolnavilor cu HVC cronică pentru realizarea programelor de tratament antiviral cu interferoni a diminuat ușor. Însă, în ultimii 3 ani studiați (2004-2006) ea s-a menținut la un nivel mai mare de 37%, alcătuiind 37,9% în anul 2006. Studiarea structurii etiologice a hepatopatiilor virale cronice internate în Spitalul Clinic de Boli infecțioase „Toma Ciorbă” pe parcursul anilor 2000 – 2002 a demonstrat, că dacă pe parcursul acestor 3 ani printre bolnavii cu hepatite cronice internați în clinică au prevalat acei cu HVC cronică, atingând în 2002 46,5% , atunci pe locul doi s-au plasat pacienții cu HV cronică de etiologie mixtă B+D, care au atins 38,6% în 2001. În fiecare an au fost înregistrați bolnavii cu hepatită cronică virală de etiologie mixtă B+C, constituind până la 4,3 în anul 2000 și bolnavii cu HV cronică B+C+D, frecvența cărora atinge până la 3,9% în anul 2001.

În Spitalul Clinic de Boli infecțioase „T. Ciorbă” s-au înregistrat mai multe situații clinice de asociere a unei hepatite virale acute cu o hepatită cronică virală, confirmate prin depistarea markerilor serologici ai hepatitelor virale A,B,C și D. Astfel s-au înregistrat cazuri de HVA acută pe fundal de HVB, HVC și HV(B+D) cronice. S-au mai depistat cazuri de HVC acută pe fundal de HVB și HV(B+D) cronice precum și HVB acută pe fundal HVC cronică și de asemenea HVD acută pe fundal HV(B+C) cronică. Dacă în 1992 aceste forme asociate de hepatite virale au alcătuit 2,2%, apoi începând cu 1997 au atins peste 10% în fiecare an. În anul 2002 frecvența hepatitelor virale acute de etiologie mixtă a atins la 14,9% alcătuiind un procent semnificativ .

În structura etiologică a hepatitelor virale acute de etiologie mixtă (exceptând coinfectia și supra infecția B+D) internați în anul 2002 cel mai frecvent s-a înregistrat HVA acută pe fundal de HVB cronică, care a alcătuit 43,1%, HVC acută pe fundal de HVB cronică și HVA acută pe fundal de HVC cronică, care au alcătuit câte 15,7% și HVB acută pe fundal de HVC cronică - 9,8%. Câte 5,9% au revenit HVC acute pe fundal de HVB cronică și HVD acută pe fundal de HV(B+C) cronică. HVA acută pe fundal de HVB+D cronică a alcătuit 3,9%. Astfel s-au înregistrate 7 situații clinice de asociere a HV acute virale la cele cronice, care au fost confirmate prin depistarea markerilor serologici ai hepatitelor virale A,B,C și D.

Experiența noastră în diagnosticul și managementul hepatitelor virale, precum și datele bibliografice ne-au permis de a identifica în Republica Moldova, în cazul diagnosticării a 4 hepatite virale (A, B, C, și D) 22 de situații, când se pot înregistra diferite combinații de virusuri, care afectează ficatul, manifestându-se prin infecție cronică sau acută și încadrându-se în diagnosticul de hepatită virală mixtă. Determinarea markerilor hepatitelor virale permite de a stabili un diagnostic cert în caz de astfel de hepatite virale.

Pentru stabilirea particularităților clinice și evolutive la bolnavii cu HVA acută pe fundal de HVB cronică au fost examinați 21 bolnavi adulți (lotul experimental). Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice s-au comparat cu cele obținute într-un lot de bolnavi cu HVA acută, monoinfecție, compus din 40 pacienți (lotul martor).

Din lotul experimental au făcut parte 13 bărbați și 8 femei, vârsta medie fiind de $22,2 \pm 1,9$ ani, iar din cel martor - 40 pacienți (22 bărbați și 18 femei), vârsta medie fiind de $21,3 \pm 1,6$ ani. Astfel loturile erau comparabile după vârstă și sex.

Diagnosticul de HVA acută s-a confirmat în baza datelor clinice, epidemiologice, biochimice și prin depistarea anti-HAV IgM prin metoda ELISA. Diagnosticul de HVB cronică s-a precizat prin depistarea AgHBs, lipsa markerilor anti Delta sumar, anti-Delta IgM și anti-HCV. Diagnosticul serologic era susținut de date anamnestice, clinice, biochimice și ecografice.

Analiza datelor despre gravitatea maladiei în lotul experimental a depistat o gravitate medie la 13 (61,9%) bolnavi și ușoară la 8 (38,1%), iar la cei din lotul martor respectiv la 14 (35,0%) și 26 (65,0%), diferențele statistice fiind veridice. Durata manifestării principalelor sindroame clinice în lotul experimental s-a dovedit a fi mai lungă decât în lotul martor. Astfel, durata manifestării sindromului de intoxicație în lotul experimental a fost de $7,3 \pm 1,4$ zile, pe când în lotul martor – de $5,1 \pm 0,8$ zile ($p > 0,05$). Durata perioadei icterice, de asemenea era mai lungă la pacienții din lotul experimental, alcătuind $24,3 \pm 2,7$ zile, în comparație cu $14,1 \pm 1,5$ zile ($p < 0,05$) la cei din lotul martor. Manifestările sindromului dispeptic au durat în lotul experimental $9,8 \pm 0,9$ zile zile, iar în cel martor – $7,3 \pm 0,9$ zile ($p > 0,05$). În rezultatul acestor evoluții s-a majorat considerabil durata spitalizării bolnavilor din lotul experimental la $26,5 \pm 2,8$ zile, în comparație cu $15,3 \pm 1,9$ zile la cei din lotul martor. ($p < 0,05$).

Analiza nivelului mediu al principalilor indici biochimici în loturile experimental și martor a stabilit activitatea ALT practic la același nivel în ambele loturi. Deosebit de evidentă, însă a fost diferența dintre nivelul bilirubinei generale, care determină intensitatea icterului. Astfel la bolnavii cu HV de etiologie mixtă (acută A + cronică B) acest indice era de $134,2 \pm 12,1$ mcmmoli/l, pe când în lotul martor – de $87,3 \pm 8,4$ mcmmoli/l, diferența statistică fiind veridică ($p < 0,05$). Nu s-au depistat diferențe veridice în nivelurile medii ale probei cu timol la bolnavii din ambele loturi. Supravegherea de dispensar a bolnavilor efectuată la 10 și la 30 de zile după externare a depistat o evoluție favorabilă a maladiei în ambele loturi cu descreșterea activității ALT și micșorarea dimensiunilor ficatului în aceste limite de timp. Însă la o lună după spitalizare în lotul experimental activitate majorată a ALT se înregistra la 7 (33,3%) convalescenți, pe când în lotul martor doar la 3 (7,5%) pacienți se mai depistau nivele ridicate ale ALT ($p < 0,05$).

Astfel, cercetările efectuate au depistat o evoluție mai prelungită a sindroamelor icteric, de intoxicație și dispeptic la bolnavii din lotul experimental față de cel martor. În lotul experimental s-a înregistrat o intensitate mai sporită a icterului, apreciată după nivelul bilirubinei generale. În rezultatul acestor manifestări durata spitalizării pacienților din lotul experimental a fost mai mare, iar evoluția maladiei după externare mai nefavorabilă, decât la bolnavii din lotul martor.

Pentru stabilirea particularităților clinice și evolutive ale HVB acute pe fundal de HVC cronică au fost examinați 20 bolnavi maturi (lotul experimental). Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice au fost comparate cu cele obținute într-un lot de bolnavi cu HVB acută monoinfecție compus din 31 bolnavi, care au fost tratați prin metode tradiționale, fără administrare de preparate antivirale și imunomodulatoare (lotul martor).

Diagnosticul de HVB acută în ambele loturi a fost stabilit în baza datelor clinice, anamnestice, epidemiologice, biochimice și a fost confirmat prin depistarea markerilor serologici ai HVB acute (AgHBs, anti HBc IgM), în lipsa markerilor serologici ai HVD infecției și anti-

HAV IgM. Diagnosticul de HVC cronică s-a stabilit în baza datelor clinice anamnestice, biochimice, serologice (prezența anti-HCV din debutul HV acute), instrumentale (ecografie abdominală, scanarea ficatului).

Din lotul experimental au făcut parte 17 bărbați și 3 femei, vârsta medie fiind $30,1 \pm 2,1$ ani. Astfel conform datelor noastre bolnavii cu hepatita virală de etiologie mixtă HVB acută+HVB cronică au fost mai tineri decât cei cu HVB acută monoinfecție ($p < 0,05$).

Printre bolnavii cu HV de etiologie mixtă din lotul experimental 13 din 20 (65%) s-au dovedit a fi consumatori de droguri pe cale intravenoasă, pe când în lotul martor au fost doar 3 din 31 (9,7%), ($p < 0,01$).

Repartizarea bolnavilor din lotul experimental și martor după gravitatea maladiei denotă că, dacă în lotul de bolnavi cu HVB acută pe fundal de HVC cronică la toți bolnavii s-au înregistrat forme medii și grave, în lotul de bolnavi cu HVB acută monoinfecție la 6 (19,4%) s-a înregistrat forma ușoară a maladiei.

Dacă nu s-au înregistrat diferențe între loturi în ceea ce privește procentul bolnavilor cu forme medii de boală, atunci forma gravă a maladiei s-a înregistrat la 6 (30%) pacienți din lotul experimental, iar în lotul martor – la 3 (9,7%), ($p > 0,05$).

Durata perioadei preicterice a fost de $7,2 \pm 1,0$ zile în lotul experimental și de $6,3 \pm 0,7$ zile în lotul martor ($p > 0,05$). Durata de manifestare a sindromului de intoxicație a fost puțin mai lungă la bolnavii cu infecție mixtă HVB acută+HVC cronică, alcătuind $16,4 \pm 2,63$ zile în comparație cu pacienții cu HVB acută monoinfecție, unde a fost de $15,1 \pm 1,6$ zile ($p > 0,05$). În schimb, durata de manifestare a sindromului icteric la bolnavii din lotul experimental a fost mai scurtă, alcătuind $22,7 \pm 2,6$ zile, în comparație cu $27,4 \pm 3,3$ în lotul martor ($p > 0,05$). Durata de manifestare a sindromului dispeptic a fost aproximativ aceeași în ambele loturi.

Studierea indicilor de laborator la bolnavii cu HVB acută pe fundal de HVC cronică în comparație cu lotul martor a depistat, că la pacienții din lotul experimental s-a înregistrat un nivel mediu mai ridicat al bilirubinei generale ($195,0 \pm 20,6$ $\mu\text{mol/l}$) decât în lotul martor ($148,1 \pm 12,8$ $\mu\text{mol/l}$), diferența statistică fiind veridică ($p < 0,05$). Astfel, în lotul de bolnavi cu HVB acută pe fundal de HVC cronică, icterul a fost mai intens decât la bolnavii cu HVB acută monoinfecție, deși durata de manifestare a icterului a fost mai mică. Intensitatea citolizei a fost mai intensivă în lotul martor (ALT- $11,4$ mmol/hxl) în comparație cu lotul experimental (ALT - $10,2 \pm 0,5$ mmol/hxl), deși diferența nu a fost veridică statistic. Proba cu timol a fost considerabil mai înaltă la bolnavii din lotul experimental, nivelul mediu atingând $9,8 \pm 1,2$ U. În lotul martor nivelul mediu al probei cu timol de asemenea a depășit valorile normei (0-4 U), fiind egal cu $6,6 \pm 0,9$ U, ($p < 0,05$). Proba cu sublimat a fost mai joasă decât norma în lotul de bolnavi cu infecție mixtă ($1,70 \pm 0,37$ ml), în timp ce la bolnavii cu monoinfecție nivelul mediu al probei cu sublimat a fost în limitele normei ($1,81 \pm 0,43$ ml), ($p > 0,05$). Nivelul mediu al indicelui protrombinic, care corelează cel mai bine cu gravitatea maladiei, a fost de asemenea mai scăzut în lotul experimental în comparație cu cel martor ($p > 0,05$). Deși formele grave ale maladiei au fost mai frecvente în lotul de bolnavi cu HVB acută pe fundal de HVC cronică confirmate prin devierea mai pronunțată ale unor indici biochimici, durata medie de spitalizare la ei a fost mai mică decât în lotul de bolnavi cu HVB acută ($30,2 \pm 3,2$ zile contra $41,2 \pm 3,5$ zile) ($p < 0,05$). Diferența dintre duratele de spitalizare ale bolnavilor din ambele loturi a fost înregistrată pe fundalul unei durate mai mici a icterului la bolnavii cu hepatită virală de etiologie mixtă. O altă cauză poate fi și faptul că în lotul experimental a fost mare procentajul consumatorilor de droguri, care tind să părăsească mai repede spitalul. La externare AgHBs a dispărut la câte 2 bolnavi din ambele loturi ceea ce a alcătuit 10% pentru lotul experimental și 6,7% pentru lotul martor ($p > 0,05$). Dispensarizarea până la 6 luni după externare a fost efectuată la 15 pacienți din lotul martor și la 9 din lotul experimental. AgHBs a persistat peste 6 luni după externare la 6 (40%) bolnavi cu HVB acută monoinfecție și la 5 (55,6%) din bolnavi cu infecție mixtă B+C.

Datele noastre corespund cu rezultatele cercetărilor efectuate de alți autori despre incidența înaltă și particularitățile evolutive ale hepatitelor virale de etiologie mixtă (1,4,7,8,9). Sunt necesare studii suplimentare pentru aprecierea incidenței reale ale acestor forme clinice de

hepatite virale cu utilizarea testelor diagnostice sensibile, determinarea particularităților evolutive și stabilirea tacticii adecvate de tratament.

Concluzii

1. Hepatitele virale de etiologie mixtă reprezintă o problemă importantă a patologiei infecțioase atât ca răspândire cât și ca gravitate și complexitate a diferitor aspecte legate de ea. Printre bolnavii cu HV internați crește incidența bolnavilor cu hepatite acute și cronice mixte, care au alcătuit până la 57,1% din hepatitele cronice virale și 14,9% din hepatitele virale acute la bolnavii spitalizați, predominând hepatita virală B+C cronică și hepatita virală A pe fundal de HVB cronică.

2. Pentru o diagnosticare mai eficientă a hepatitelor virale de etiologie mixtă este necesară utilizarea mai largă a testelor sensibile de diagnostic a hepatitelor virale (ELISA, PCR și alte), precum și testarea la markerii hepatitelor virale „noi” (G,TTV etc.)

3. Hepatitele virale acute A și B au o evoluție mai severă a maladiei, când se dezvoltă pe fundalul unor hepatite cronice virale B sau C, în comparație cu monoinfecția, înregistrându-se o intensitate și o durată mai mare de manifestare a principalelor semne și sindroame clinice și biochimice.

4. Studiarea hepatitelor virale după datele de înregistrare nu reflectă răspândirea reală a acestor forme nozologice din cauza deficiențelor din sistemul de înregistrare a hepatitelor virale. Este necesară înregistrarea și evidența hepatitelor virale după fiecare formă etiologică în parte și nu după cazul de boală cum se face în prezent.

Bibliografie selectivă

1. Cacciola I., Pollicino T., Scudrito G. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Diseases // N. Engl. J. Med. -1999,- vol. 341,-p.22-26.
2. Dai C.Y., Yu M.L., Chuang W.L., et al. Influence of hepatitis C virus on the profiles of patients with chronic hepatitis B infection, - J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, Vol. 16 N6, pp. 597-598
3. Dore M.P., Realdi G. Mura D. Et al. Helicobacter infection in patients with HCV-related chronic liver disease, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.// Dig. Dis. Sci 2002,vol.47,P.1638-1643.
4. Liaw Y.F., Chien R. N., Chen T.J. et al. Concurrent hepatitis C virus and hepatitis delta virus superinfection in patients with chronic hepatitis B infection. – J. Med. Virol., 1992 Vol. 37, N4, pp.294-297.
5. Mathurin P., Thibault V., Kadija K., et al. Replication status and histological features of patients with triple (B,C,D) and dual (B,C) hepatic infection. J. Viral Hepatitis, 2000, Vol. 7., p. 15-22.
6. Vento S., Garofano T., Renzini C. et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. // N. Engl. J. Med. 1998, -vol.338,- P. 286-290;
7. Zarski J.P., Bohn J., Bastie A., et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. J. Hepatol. 1998, vol. 28, p. 27-33.
8. Горбаков В.В., Хазанов А.И.,Блохина Н.П. Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С //Клин. Микр. и Антимикр. Химиотер. -2001-том 3, №3-стр.209-214.
9. ШЛЕАХТЕНКО Л.И., МУКОМОЛОВ С.Л., ДЕВАКОВА И.А. И ДР. *Вирусные гепатиты сочетанной этиологии и новые задачи по контролю за этими инфекциями* . – РЖГГК, № 3, 2000,С.28-31.