

INFECȚIA CU VIRUSUL CITOMEGALIC UMAN – PREVALENȚA ȘI IMPACTUL BIOLOGIC ÎN POPULAȚIA GENERALĂ ȘI LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B SAU C

ERICA CHIOREAN, MIRELA-MIHAELA MIRON, NICOLAE MIRON,
VICTOR CRISTEA

Catedra de Imunologie, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Obiectiv: Studiarea prevalenței și impactului biologic al infecției cu virusul citomegalic uman (hCMV) în populația generală și în contextul infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC).

Material și metode: Am luat în studiu 300 de subiecți: lotul martor alcătuit din 100 de subiecți sănătoși și două loturi-caz: 100 pacienți cu hepatită cronică virală B și 100 pacienți cu hepatită cronică virală C. Pentru toți subiecții s-au determinat următoarele variabile: vârsta, sexul, hemoleucograma, transaminazele, gamma-glutamil transferaza, fosfataza alcalină serică, bilirubina totală, anticorpii anti-hCMV de tip IgM și IgG și citokinele serice: interleukinele 1, 4, 5, 12 și interferonul gamma.

Rezultate: Majoritatea parametrilor biochimici și hematologici analizați au prezentat diferențe înalt semnificative statistic între sănătoși și pacienții cu hepatite cronice. Proporția rezultatelor pozitive pentru anticorpii anti-hCMV de tip IgG a variat între 94% (lotul martor) și 98% (loturile caz), iar pentru anticorpii de tip IgM, între 0% (sănătoși), 5% (VHC) și 7% (VHB). Nivelele serice ale IgG anti-hCMV au fost semnificativ mai mari la cele două loturi de pacienți față de lotul martor, corelându-se la pacienții VHB-pozitivi și cu valorile transaminazelor, FA și bilirubinei. IL-5 a prezentat nivele semnificativ crescute la ambele grupuri de pacienți față de sănătoși, pledând pentru un răspuns imun polarizat spre T helper 2. IL-12 și IFN- γ au prezentat modele particulare de variație la cele două grupuri de hepatite, explicabile prin imunopatologia diferită a infecției cu VHB și VHC.

Concluzii: Prevalența infecției citomegalice în eșantioanele studiate de noi se apropie mai mult de datele raportate în zone geografice cu un status igienic și socio-economic precar. Evoluția pacienților cu hepatite cronice virale B sau C poate fi agravată de reactivarea infecției primare cu hCMV.

Cuvinte cheie: virusul citomegalic uman, hepatite cronice virale B și C, manipulare imună.

HUMAN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION - PREVALENCE AND BIOLOGICAL IMPACT WITHIN THE GENERAL POPULATION AND AMONG THE PATIENTS WITH CHRONIC B OR C VIRAL HEPATITIS

Abstract

Aim: To study the prevalence and biological impact of the human cytomegalovirus (hCMV) infection in the general population and in the context of chronic hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection.

Material and methods: We have selected 300 subjects: a control group composed of 100 healthy subjects and two case-groups: 100 patients with chronic viral B hepatitis and 100 patients with chronic viral C hepatitis. For all the subjects, we have determined the following variables: age, gender, complete blood count, liver enzymes: alanine aminotransferase (AST), aspartate aminotransferase (ALT),

gamma-glutamyl transferase, serum alkaline phosphatase, total bilirubin, IgM and IgG anti-hCMV antibodies and the following serum cytokines: interleukins 1, 4, 5, 12 and interferon gamma.

Results: *Most of the biochemical and hematological parameters analyzed in our study, presented highly significant statistical differences between controls and chronic hepatitis patients. The proportion of positive results for IgG anti-hCMV antibodies varied between 94% (control group) and 98% (case groups), while for IgM antibodies, it varied between 0% (healthy), 5% (HCV) and 7% (HBV). The seric levels of IgG anti-hCMV antibodies were significantly higher in the two patient groups compared to the control group, and they also correlated with AST, ALT, alkaline phosphatase and bilirubin in the HBV-positive patients. IL-5 presented significantly higher levels in both patient groups compared to the healthy subjects, pleading for an immune response polarized toward T helper 2. IL-12 and IFN- γ showed different patterns of variation in the two hepatitis groups, which could be explained by the different immunopathology of HBV and HCV infections.*

Conclusions: *The prevalence of cytomegalic infection in the samples studied by us approaches the data reported for geographic regions with a precarious hygienic and socio-economic state. The evolution of chronic viral B or C hepatitis patients can be aggravated by a reactivation of the primary hCMV infection.*

Keywords: human cytomegalovirus, chronic B and C viral hepatitis, immune manipulation.

Introducere

Virusul citomegalic uman (hCMV) este un patogen cu o largă răspândire pe glob, având o seroprevalență la populația adultă ce variază între 40% și 100% [1]. Infecția citomegalică este caracterizată de alternarea perioadelor de latență (persistența genomului viral la nivelul anumitor celule, în absența producției de virioni infectanți) cu cele de reactivare. Replicarea hCMV în absența unui răspuns imun eficient este elementul central al patogenezii acestei infecții. Infecția cu hCMV devine manifestă clinic mai ales în cazul persoanelor cu depresie imună (pacienți transplantați supuși tratamentelor imunosupresoare, SIDA), sau al embrionului/fătului uman. Și alte situații clinice asociate cu imunodepresie – precum activarea imunitară cronică din bolile inflamatorii sau din cadrul altor infecții virale – pot favoriza replicarea hCMV.

Scopul lucrării de față a fost studierea impactului biologic al infecției citomegalice în contextul unor infecții virale hepatotrope – cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și în populația generală. Se știe că răspunsul imun al organismului și mecanismele virale de evaziune imună joacă un rol important în patogeniza infecțiilor produse de VHB și VHC. **Constituirea unor** infecții virale hepatice persistente, cauzate de virusuri care nu uzează neapărat de acțiuni citopatice (VHC) [2], este favorizată și de particularitățile imunologice ale ficatului. Expunerea hepatocitelor la antigene și produse microbiene derivate din bacteriile intestinale este responsabilă pentru conturarea unui mediu imunologic tolerant la acest nivel,

mediu exploatat și de agenții patogeni [3,4].

Diferite citokine produse în cadrul răspunsurilor imune ale organismului acompaniază infecția și replicarea hCMV [5,6]. Influența citokinelor asupra progresiei infecției virale este încă disputată. Limfocitele T (LT) naive răspund la stimularea antigenică diferențiindu-se în subseturi caracterizate de modele distincte de secreție citokinică și funcții efectoare. Cele mai bine definite subseturi sunt populațiile de LT CD4+: T helper 1 (Th1) și T helper 2 (Th2). Citokinele produse de aceste limfocite au rolul de a activa macrofagele și limfocitele B în cadrul fazelor efectoare ale răspunsului imun [7]. Limfocitele Th1 sunt caracterizate de secreția următoarelor citokine: IL-2 (interleukina 2), IFN- γ (interferon gamma), TNF- α (factorul de necroză tumorală alpha) și TNF- β (factorul de necroză tumorală beta), iar pentru limfocitele Th2 este specifică secreția de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Citokinele produse de subsetul Th1 acționează în general în sensul reducerii și controlării replicării virale.

O altă populație celulară cu funcții importante în imunitate este constituită din celulele prezentatoare de antigen profesioniste (APCs, *antigen presenting cells*). APCs activate de contactul cu antigenele emit semnale citokinice cu „semnături” specifice [8,9]. Aceste semnale pot direcționa limfocitele T CD4+ naive în sensul unui răspuns imunitar de tip Th1 (IL-1, IL-12) sau Th2 (IL-4).

Material și metode

Am proiectat studiul nostru după un design de tip caz-martor, selectând un număr de 300 de subiecți, împărțiți în trei loturi egale: un lot martor alcătuit din 100 de subiecți sănătoși și două loturi de pacienți: 100 de pacienți cu hepatită cronică virală B și 100 de pacienți cu

hepatită cronică virală C. Eșantionarea loturilor s-a realizat de manieră consecutivă. Subiecții sănătoși au fost recrutați dintre persoanele prezentate la un laborator clujean pentru examinările periodice obligatorii pentru încadrarea în muncă.

La cele trei grupuri de studiu am înregistrat și analizat câteva variabile clinice (vârsta și sexul), dar mai ales un număr de parametri hematologici, biochimici și imunologici: hemoleucograma, transaminazele (GOT și GPT), gamma-glutamyl transferaza (GGT), fosfataza alcalină serică (FA), bilirubina totală, anticorpii anti-hCMV de tip IgM (dozare calitativă) și IgG (dozați atât calitativ, cât și cantitativ) și următoarele citokine serice: interleukinele 1, 4, 5, 12 și interferonul gamma.

Dozarea nivelelor serice ale anticorpilor și citokinelor a fost realizată prin tehnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Pentru analiza statistică și prezentarea grafică a rezultatelor obținute, am utilizat *soft-urile Microsoft Office Excel 2003 și SPSS for Windows*, versiunea 14.

Rezultate

Structura loturilor studiate în funcție de sex este redată în tabelul I. În ceea ce privește vârsta subiecților, cele trei grupuri sunt caracterizate de următoarele valori, exprimate ca medie \pm eroarea standard a mediei (ES): grupul martor $39,5 \pm 1,04$ ani, grupul cu hepatită cronică virală B $44,32 \pm 1,1$ ani, iar grupul cu hepatită cronică virală C $46,76 \pm 1,11$ ani.

Tabelul I. Structura loturile studiate în funcție de sex.

Loturile luate în studiu	Sexul feminin (%)	Sexul masculin (%)
Lotul martor (subiecți sănătoși)	57	43
Lotul cu hepatită cronică virală B	47	53
Lotul cu hepatită cronică virală C	55	45

Rezultatele obținute în urma analizei parametrilor biochimici și hematologici sunt sintetizate în tabelul II. Diferențe semnificative statistic (evidențiate prin caractere îngroșate) între loturi au fost înregistrate pentru un număr mare din parametrii testați.

Prezența anticorpilor hCMV-specifici de tip IgM s-a înregistrat în proporție de 0% în lotul martor, 5% în lotul cu VHC și 7% în lotul cu VHB. Anticorpii de tip IgG au depășit pragul de pozitivitate (0,5 UI/ml) la 94% din subiecții sănătoși, 98% din pacienții cu VHB și 98% din pacienții cu VHC. Nivelele medii ale anticorpilor de tip IgG au variat între $4,05 \pm 0,32$ (media \pm ES) la sănătoși și $7,64 \pm 0,35$ la lotul cu hepatită cronică virală C (fig. 1). Aplicarea testului *t Student* a evidențiat diferențe înalt semnificative între lotul martor și fiecare din loturile de pacienți ($p < 0,001$).

Valorile serice ale interleukinelor sunt indicate în Tabelul III. Pentru IL-1 și IL-4 nu s-au evidențiat diferențe semnificative între loturi. Valorile IL-5 au prezentat variații înalt semnificative între lotul martor și cele două loturi de pacienți ($p < 0,001$), iar compararea IL-12 a identificat

Tabelul II. Valorile parametrilor biochimici și hematologici analizați la cele trei loturi, prezentate individual (media \pm ES) și comparativ.

Parametrul analizat	Lotul martor	Lotul cu VHB	Lotul cu VHC	<i>p</i> lotul martor/lotul VHB*	<i>p</i> lotul martor/lotul VHC*	<i>p</i> lotul VHB/lotul VHC*
GOT	$21,87 \pm 0,68$	$63,52 \pm 4,82$	$59,81 \pm 5,05$	< 0,001	< 0,001	0,59
GPT	$28,08 \pm 0,69$	$87,52 \pm 6,72$	$76,49 \pm 5,85$	< 0,001	< 0,001	0,21
FA	$160,2 \pm 6,39$	$186,35 \pm 4,54$	$201,72 \pm 4,97$	< 0,001	< 0,001	0,02
GGT	$28,22 \pm 0,97$	$62,34 \pm 3,9$	$63,07 \pm 4,71$	< 0,001	< 0,001	0,9
Bilirubina totală	$0,43 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,03$	< 0,001	< 0,001	0,26
Leucocite	$6811,2 \pm 171,63$	$6804,45 \pm 186,05$	$6339,1 \pm 268,55$	0,97	0,14	0,15
Hemoglobina	$13,14 \pm 0,12$	$14,04 \pm 0,12$	$13,28 \pm 0,14$	< 0,001	0,46	< 0,001
Hematocrit	$39,8 \pm 0,32$	$40,88 \pm 0,35$	$39 \pm 0,48$	0,02	0,17	0,02
Trombocite	$289270 \pm 2943,36$	$172080 \pm 5931,76$	176534 ± 6814	< 0,001	< 0,001	0,62

*Valoarea lui *p* a fost calculată prin testul *t Student*. Pentru $p < 0,05$ diferențele au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

Tabelul III. Valorile parametrilor imunologici analizați la cele trei loturi, prezentate individual (media \pm ES) și comparativ (prin aplicarea testului *t Student*).

Citokina analizată	Lotul martor	Lotul cu VHB	Lotul cu VHC	<i>p</i> lotul martor/lotul VHB*	<i>p</i> lotul martor/lotul VHC*	<i>p</i> lotul VHB/lotul VHC*
IL-12	$1,42 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,05$	$1,62 \pm 0,03$	0,047	< 0,001	< 0,001
IFN- γ	$8,05 \pm 0,06$	$7,3 \pm 0,11$	$8,03 \pm 0,12$	0,01	0,90	< 0,001
IL-1	$0,14 \pm 0,008$	$0,16 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,009$	0,24	0,63	0,06
IL-4	$0,18 \pm 0,002$	$0,18 \pm 0,002$	$0,18 \pm 0,004$	0,94	0,83	0,39
IL-5	$4,5 \pm 0,06$	$5,3 \pm 0,14$	$5,32 \pm 0,09$	< 0,001	< 0,001	0,45

diferențe semnificative sau înalt semnificative între cele trei loturi (fig. 3). Rezultatele privind valorile IFN- γ seric au relevat diferențe înalt semnificative statistic între sănătoși și lotul cu hepatită B, precum și între cele două loturi de hepatite ($p < 0,001$), valorile la sănătoși și la pacienții cu VHC fiind, în schimb, apropiate ($p = 0,9$) (fig. 2).

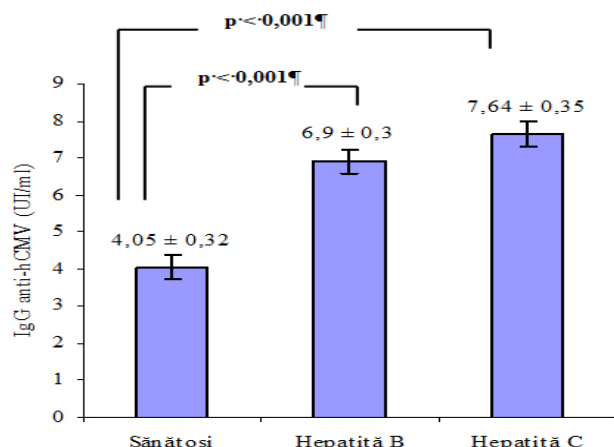


Fig. 1. Valorile anticorpilor serici IgG anti-hCMV (media ± ES) la cele trei loturi studiate.

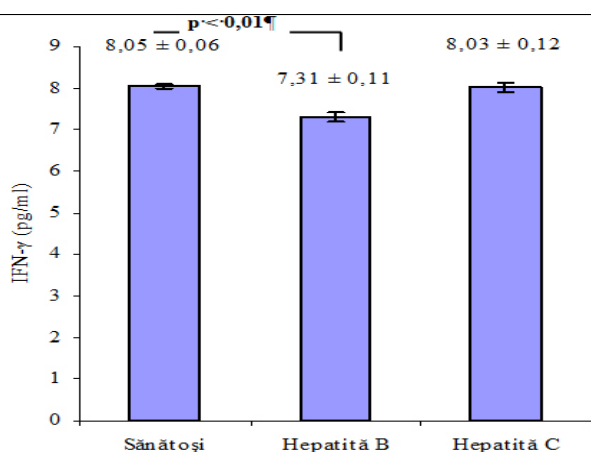


Fig. 2. Valorile IFN- γ (media ± ES) la cele trei loturi studiate.

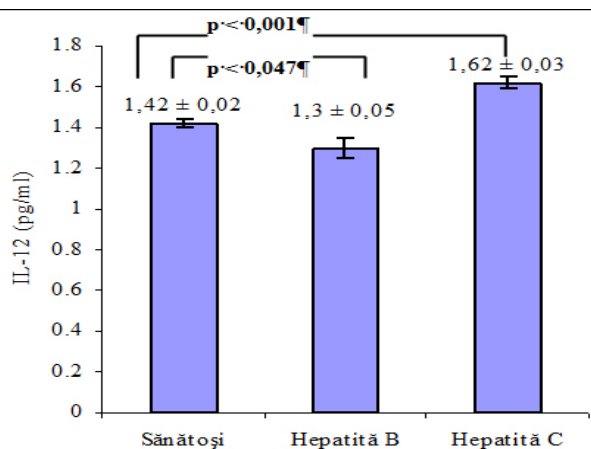


Fig 3. Valorile serice ale IL-12 (media ± ES) la cele trei loturi studiate.

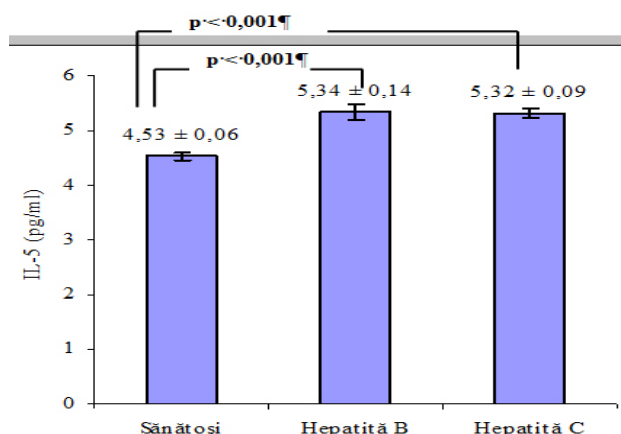


Fig. 4. Valorile serice ale IL-5 (media ± ES) la cele trei loturi studiate.

Pentru a observa existența unor corelații între variabilele analizate în cadrul aceleiași lot, am aplicat testul non-parametric *Spearman*:

1. În lotul martor am obținut următoarele rezultate: corelații pozitive ale valorile anticorpilor serici IgG anti-hCMV cu: FA ($p < 0,01$), GGT ($p < 0,05$) și bilirubina totală ($p < 0,05$); corelarea inversă a valorilor IL-1 cu IL-5 ($p < 0,05$).

2. La pacienții cu hepatită virală B, analiza comparativă a parametrilor de laborator a evidențiat corelații pozitive între IgG anti-hCMV și: GOT ($p < 0,01$), GPT ($p < 0,01$), FA ($p < 0,05$), Bil ($p < 0,01$), între IL-12 și IFN- γ ($p < 0,01$), IL-12 și IL-5 ($p < 0,01$), IFN- γ și IL-5 ($p < 0,01$); corelații negative între IgG anti-hCMV și: Hb ($p < 0,05$), Ht ($p < 0,01$).

3. La pacienții cu hepatită virală C, aplicarea testului *Spearman* a evidențiat următoarele corelații pozitive: IgG anti-hCMV cu IL-4 ($p < 0,05$), IFN- γ cu IL-12 ($p < 0,01$), IL-12 cu IL-5 ($p < 0,05$), IL-12 cu IL-4 ($p < 0,05$), IFN- γ cu IL-5 ($p < 0,05$), IFN- γ cu IL-4 ($p < 0,01$) și IL-5 cu IL-4 ($p < 0,01$).

Discuții

Rezultatele noastre sunt concordante cu cele din studiile epidemiologice privind prevalența infecției cu citomegalovirus. Un studiu realizat pe populația din Australia cu vârste cuprinse între 1-59 ani, raportează o seroprevalență a infecției hCMV de 57% [10]. Același studiu a confirmat o asociere pozitivă între vârsta crescută (cunoscută ca factor care contribuie la scăderea imunității) și prezența anticorpilor specifici.

În România, un screening serologic privind infecția hCMV [11] a decelat titruri diferite de anticorpi IgG specifici la trei categorii de adulți luați în studiu în sud-vestul țării: donatori de sânge, femei care s-au adresat serviciilor de obstetrică pentru întreruperea sarcinii și grăvide la termen. În municipiul Iași, prevalența seropozitivilor hCMV

la donatorii de sânge a fost de 72% [12]. Aceste valori încadrează România între țările vest-europene (cum este Franța, cu o prevalență medie de 50%) și cele din Africa și Asia (unde nivelurile seropozitivității pot atinge valori de 100%) [13]. Un alt studiu de evaluare a prevalenței infecției hCMV [14] a cercetat prezența anticorpilor specifici IgM și IgG la un lot de 133 de copii din nord-estul României, dintre care 35 HIV-seropozitivi. Din lotul testat, 3% prezentau anticorpi de tip IgM, iar dintre aceștia 75% erau și HIV-seropozitivi. Din restul de copii fără anticorpi IgM anti-hCMV, 22,4% erau HIV-pozitivi. În cazul anticorpilor de tip IgG, 77,8% au fost seropozitivi, dintre aceștia 9,5% fiind infectați HIV, iar 42,9% cu hepatopatii cronice.

Cercetarea noastră se adaugă celor menționate anterior, precizând și pentru zona de nord-vest a țării seroprevalența infecției cu virusul citomegalic uman. Există însă diferențe destul de importante între rezultatele noastre și ale celorlalți autori români, prevalența găsită de noi la populația adultă activă profesional fiind de 94%. Aceste diferențe ar putea rezulta din modalitatea de selecție a subiecților (populație adultă). Chiar dacă lotul nostru de adulți nu este reprezentativ pentru populația generală, care cuprinde și copii și vârstnici, putem considera că aceste rezultate reflectă o prevalență ridicată la nivelul societății actuale. Aprecierea cantitativă a anticorpilor IgG a evidențiat situații semnificativ diferite între martori și loturile de pacienți, cu nivele mai mari în loturile cu hepatită. În opinia noastră, acest fapt se explică prin coexistența la nivel hepatic a hCMV și VHB sau VHC. Imunodepresia indusă de infecțiile cronice cu virusurile hepatitice ar putea reactiva hCMV din starea sa latentă, fapt reflectat în titrurile mai mari ale anticorpilor de tip IgG. Putem remarca, în acest sens, corelarea pozitivă a nivelurilor de IgG anti-hCMV cu transaminazele hepatice, FA și bilirubina, și negativă cu hemoglobina și hematocritul în lotul cu infecție cronică VHB. La pacienții cu VHC se observă nivelele cele mai mari ale IgG anti-hCMV, explicabile prin imunodeficiența mai accentuată pe care o induce VHC, cunoscut ca un patogen cu posibilități ample de manipulare imună [15]. De asemenea, în acest ultim lot de pacienți se remarcă și corelarea IgG anti-hCMV cu IL-4, interleukina 4 fiind principalul inductor al fenotipului Th2 al limfocitelor T CD4+, fenotip detrimental pentru apărarea față de virusuri. Aceste rezultate ar putea pleda pentru o acțiune virală combinată asupra ficatului la pacienții investigați.

În ce privește anticorpii anti-hCMV de tip IgM (markeri ai infecției acute), am identificat un procent mic de pacienți pozitivi – 7% în lotul cu VHB, 5% în lotul cu VHC și 0% în lotul martor. Datele sunt relativ similare cu cele din literatură. Într-un studiu recent, Bayram și colaboratorii [16] nu au găsit nici un pacient cu infecție cronică VHB sau VHC care să fie pozitiv pentru IgM anti-hCMV (din 44 pacienți cu VHB și 25 cu VHC), dar 84% aveau anticorpi de tip IgG. Alt colectiv, condus de Shen și Zhang [17], a identificat IgM anti-hCMV la 1,79% din 6411 pacienți cu

hepatite cronice. La aceștia, serologia pozitivă pentru hCMV s-a asociat cu creșterea transaminazelor, a GGT și a duratei spitalizării. Ambele colective de autori au concluzionat că hCMV este un factor de risc pentru agravarea hepatitelor cronice la pacienții cu coinfecție sau suprainfecție.

Valorile serice ale citokinelor studiate indică o perturbare importantă a răspunsului imun normal față de virusuri. Dacă ne referim la citokinele legate de angajarea limfocitelor T CD4+ în direcția subtipului Th1, observăm scăderea nivelurilor serice ale IL-12 și IFN- γ la lotul cu infecție cronică VHB față de martori. Acest fapt poate fi explicat de manipularea imună prin care virusurile cu evoluție cronică în organism reușesc să împiedice un răspuns protector eficient de tip Th1 [7]. În ce privește lotul de pacienți cu VHC, nivelele acestor citokine sunt discordante, IL-12 fiind crescută față de normali, iar IFN- γ scăzut. În lanțul de evenimente care permit edificarea unui răspuns de tip Th1, IL-12 este prima care acționează, fiind sintetizată de celulele dendritice care întâlnesc virusul la locul infecției. Sub acțiunea acesteia, limfocitele T naive vor începe să secrete IFN- γ . Similar se comportă și celulele NK (*natural killer*, *natural ucigașe*) după recunoașterea celulelor infectate viral, contribuind suplimentar la creșterea nivelurilor de IFN- γ [18]. Faptul că creșterea IL-12 nu este acompaniată și de creșterea IFN- γ , se poate datora mecanismelor prin care virusul citomegalic blochează activarea celulelor NK. Activitatea celulelor NK este reglată de semnalizarea prin intermediul receptorilor activatori și inhibitori, aceștia din urmă recunoscând alele specifice de MHC clasa I. Proteinele hCMV (gpUL16, gpUL18, gpUL40, gpUL142, pp65, gp141) blochează expresia liganzilor activatori pentru receptorii celulelor NK și mărește exprimarea liganzilor inhibitori, diminuând astfel citotoxicitatea NK-mediată împotriva celulelor infectate viral [19].

În ce privește interleukinele implicate în răspunsul imun de tip Th2, observăm o creștere semnificativă statistic a IL-5 în ambele loturi de pacienți, față de sănătoși ($p < 0,001$), care pledează pentru instalarea unui răspuns imun impropriu la pacienții cu infecții cronice. De notat însă că IL-4 nu are un comportament similar, fapt întâlnit în practica clinică, când pacienții cu infecții cronice hCMV au un răspuns predominant de tip Th2, cu creșterea oricăreia din citokinele specifice acestui fenotip (IL-4, -5, -10 sau -13), dar nu a tuturor [20].

Concluzii

Virusul citomegalic este larg răspândit în România, prevalența sa apropiindu-se mai mult de cea întâlnită în țările sărace sau în curs de dezvoltare, decât de cea din țările occidentale. Acest fapt se constituie într-un semnal de alarmă legat de starea de sănătate, igienă și cultură medicală a populației din țara noastră. Dar hCMV nu are semnificație doar ca indicator al stării de igienă, sau socio-economice. El devine un factor important în cazul pacienților cu boli cronice, care predispon la imunodeficiențe, situații în

care hCMV se poate reactiva. Statusul acestor pacienți poate fi suplimentar periclitat de un agent patogen cu răspândire cvasi-ubicuitară în România. La categoria de pacienți selectată în studiul nostru, coinfecțiile virale ridică probleme serioase în ce privește evoluția clinică și posibilitatea vindecării. Literatura publicată în ultimul timp prezintă tot mai multe argumente pentru capacitatea virusurilor de a submina răspunsurile imune ale organismului. Este posibil ca tocmai aceste coinfecții virale să explice rezultatele din practica noastră clinică, inferioare procentelor publicate în literatură, privind pacienții care răspund la terapia cu interferon în hepatitele cronice.

Bibliografie

1. Razonable RR, Paya CV. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes* 2003;10:60-65.
2. Leroy V, Vigan I, Mosnier JF, et al. Phenotypic and functional characterization of intrahepatic T lymphocytes during chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:829-841.
3. Cantor HM, Dumont AE. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature* 1967;215:744-745.
4. Calne RY. Immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1154-1155.
5. Carlquist JF, Edelman L, Bennion DW, Anderson JL. Cytomegalovirus induction of interleukin-6 in lung fibroblasts occurs independently of active infection and involves a G protein and the transcription factor, NF- κ B. *J Infect Dis* 1999;197:1094-1100.
6. Iwata M, Vieira J, Byrne M, Horton H, Torok-Storb B. Stromal Cells: Inhibition Is Reversed Upon Removal of IL-1. Interleukin-1 (IL-1) Inhibits Growth of Cytomegalovirus in Human Marrow. *Blood* 1999;94:572-578.
7. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. 5th edition, updated. Philadelphia, Elsevier Saunders;2005:243-276.
8. Yurochko AD, Huang ES. Human Cytomegalovirus Binding to Human Monocytes Induces Immunoregulatory Gene Expression. *J Immunol* 1999;162:4806-4816.
9. Mori H, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Danazol suppresses the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human monocytes. *Am J Reprod Immunol* 1990;24:45-49.
10. Seale H, MacIntyre CR, Gidding HF, Backhouse JL, Dwyer DE, Gilbert L. National Serosurvey of Cytomegalovirus in Australia. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1181-1184.
11. Roșiu M, Moldovan R. Prezența infecției citomegalice în sud-vestul României. *Analele Inst Sănăt Publ Cercet Med Timișoara* 1992;1:25-28.
12. Bosnea D, Apetrei C, Covic A, Duca M. Prevalence of anticytomegalovirus IgG antibodies in patients admitted in the dialysis center from Iași, Romania. Role of non-invasive samples. Conference Microbiology Tomasek, Brno, Cehia 1998;abstract volume 7:17-18.
13. Mihalache D, Azoică D. Virusul citomegalic. În: *Herpesvirusuri*. Editura CANTES-Iași;2000:122-171.
14. Iancu L, Azoică D, Apetrei C, et al. The significations of cytomegalovirus infection in children: possible new correlations between the infections and atherosclerosis. *J Med Prev Iași* 1997;5:49-55.
15. Miron N, Al-najdawi M, Cristea V. Interacțiunea virusului hepatitei C cu sistemul imun. *Clujul Medical* 2007;3:591-597.
16. Bayram A, Özkur A, Erkilic S. Prevalence of human cytomegalovirus co-infection in patients with chronic viral hepatitis B and C: A comparison of clinical and histological aspects. *J Clin Virol* 2009;45:212-217.
17. Shen L, Zhang L, Zhang X. An analysis of CMV infection in 115 cases with viral hepatitis. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1996;30:157-159.
18. Crotta S, Stilla A, Wack A, D'Andrea A, Nuti S, D'Oro U et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J Exp Med* 2002;195:35-41.
19. Wilkinson GW, Tomasek P, Stanton RJ, et al. Modulation of natural killer cells by human cytomegalovirus. *J Clin Virol* 2008;41:206-212.
20. Sun HY, Singh N, Cacciarelli TV, et al. Dysregulated expression of T-helper cell responses and susceptibility to infections in high-risk liver transplant recipients. *Transpl Immunol* 2008;20:68-72.