

ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.4069374

UDC: 616.36-004-085.281.8-037



EVOLUȚIA FIBROZEI HEPATICE DUPĂ TRATAMENTUL CU PREPARATE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ: EXPERIENȚA UNUI CENTRU

THE EVOLUTION OF LIVER FIBROSIS AFTER THE TREATMENT WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS IN HEPATIC CIRRHOSIS: EXPERIENCE OF A CENTER

Mariana Avricenco¹, doctorand, **Irina Rusu**², asistent universitar, **Tiberiu Holban**², dr. hab. șt. med., profesor universitar

¹ Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă", Chișinău, Republica Moldova;

² Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Obiective. Fibroza hepatică este un marker de prognostic privind evoluția infecției cu virusul hepatic C, iar tehnicile imagistice ocupă un loc important în diagnosticul și aprecierea severității și progresiei fibrozei. Scopul studiului a fost de a evalua eficacitatea preparatelor antivirale cu acțiune directă, cu/fără Ribavirin, la pacienții cu ciroză hepatică cu virusul hepatic C și evoluția fibrozei hepatice după tratament.

Materiale și metode. În studiu au fost înrolați 75 pacienți cu ciroză hepatică, repartizați în două loturi, în funcție de durata și schema de tratament administrată: I lot – Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir cu Ribavirin, timp de 12 săptămâni, al II-lea lot – Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir, timp de 24 săptămâni.

Rezultate. Repartizarea pacienților după stadiul de fibroză apreciat prin Fibroscan, a fost: stadiul F3 la 6 (8%) pacienți, stadiul F4 – 69 (92%) pacienți. În I lot, media valorii fibrozei hepatice, la inițierea terapiei antivirale, la 6 și 12 luni după tratament, a constituit $31 \pm 14,0$ kPa, $25,3 \pm 10,7$ kPa și, respectiv, $20,3 \pm 10,1$ kPa; în lotul II, media valorii fibrozei hepatice a fost $28,5 \pm 10,0$ kPa, $28,2 \pm 11,6$ kPa și, respectiv, $24,3 \pm 10,1$ kPa. Răspunsul biochimic a fost obținut în ambele loturi, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se la sfârșitul tratamentului. Răspunsul virologic susținut a fost prezent la 69 (92%) pacienți. Eșec la tratament au prezentat 6 (8%) pacienți.

Concluzii. Preparatele antivirale cu acțiune directă au demonstrat rate înalte de răspuns virologic, susținut la pacienții cu ciroză hepatică, iar rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare a fibrozei hepatice după acest tratament.

Cuvinte cheie: ciroza, fibroza, Daclatasvir, Ledipasvir, Sofosbuvir, Ribavirin

Summary

Objectives. Liver fibrosis is a prognostic marker of the evolution of hepatitis C virus infection, and imaging investigations are important in diagnosing and assessing the severity and progression of fibrosis. The purpose of the study was to evaluate the efficacy of direct-acting antiviral agents with/without Ribavirin, in patients with cirrhosis with hepatitis C virus and progression of liver fibrosis after treatment.

Materials and methods. The study included 75 patients with cirrhosis with hepatitis C virus, divided into two groups, according to duration and treatment regimen: group I – Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir with Ribavirin, for 12 weeks, group II – Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir, for 24 weeks.

Results. The distribution of patients, according to the fibrosis stage assessed by Fibroscan, was: stage F3 in 6 (8%) patients, stage F4 – 69 (92%) patients. In group I, the mean value of liver fibrosis, at the initiation of antiviral therapy, at 6 and 12 months after treatment, was 31 ± 14.0 kPa, 25.3 ± 10.7 kPa and 20.3 ± 10.1 kPa, respectively; in group II, the mean value of liver fibrosis was 28.5 ± 10.0 kPa, 28.2 ± 11.6 kPa and 24.3 ± 10.1 kPa, respectively. The biochemical response was obtained in both groups, the transaminase profile being improve at the end of the treatment. Sustained virologic response was present in 69 (92%) patients. Treatment failure was observed in 6 (8%) patients.

Conclusions. Direct-acting antiviral therapy have shown high rates of sustained virological response in patients with hepatic cirrhosis, and the results of our study revealed an improvement in liver fibrosis, after this treatment.

Keywords: cirrhosis, fibrosis, Daclatasvir, Ledipasvir, Sofosbuvir, Ribavirin

Introducere

Se estimează că, la nivel mondial, infecția cu virusul hepatic C (VHC) afectează aproximativ 71 milioane de oameni, iar prognosticul acestei infecții se bazează, în principal, pe evaluarea gradului de fibroză hepatică [1, 2].

Fibroza hepatică (FH) reprezintă o creștere anormală a depunerii de colagen și a altor componente ale matricei extracelulare, la nivelul ficatului, ca răspuns la leziunile cronice. Cirroza este un proces difuz, caracterizat prin fibroză și transformarea arhitecturii hepatice normale în noduli structural

anormali [3].

Studiile au arătat că o regresie a FH este posibilă odată cu ameliorarea patologiei de bază (spre exemplu: terapia antivirală în hepatitele virale și imunosupresie în hepatitele autoimune) [3]. Evoluția FH trebuie evaluată la pacienții cu infecție cronică cu VHC, în special pentru prognostic și determinarea răspunsului la tratament antiviral. Biopsia este încă "standardul de aur" în evaluarea inflamației și a fibrozei hepatice, dar este o procedură invazivă și cu potențiale complicații, care pot fi severe până la 1% din cazuri [4]. Prin urmare, au fost dezvoltate metode noninvazive pentru evaluarea FH. Tehnicile ultrasonografice moderne oferă noi posibilități în diagnosticarea și evaluarea, înainte și după tratament, mai cu seamă a pacienților aflați în stadiul de ciroză.

Rigiditatea ficatului, evaluată prin Fibroscan, poate diagnostica corect ciroza la aproximativ 95% dintre pacienți; cu toate acestea, este mai puțin precis în evaluarea pacienților cu grade mai mici de fibroză [3, 4].

Studiile au demonstrat că maladiile care ar influența evoluția fibrozei hepatice sunt: diabetul zaharat, obezitatea, hipertensiunea arterială [5, 6, 7]. Pacienții cu infecție cronică VHC prezintă o prevalență mare a anomaliiilor glicometabolice, precum intoleranța la glucoză, în peste 40% din cazuri și diabetul zaharat, în peste 17%. Astfel, rezistența la insulină, observată la acești pacienți, este un factor de risc independent pentru steatoză, fiind în relație și cu severitatea fibrozei [5, 8].

Obiectivul principal al terapiei cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) în VHC este eliminarea virusului prin obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS). Totuși, obținerea regresiei fibrozei este și mai importantă, deoarece va stopa progresia maladiei și va reduce morbiditatea legată de ciroză. PAAD îmbunătățesc ratele de RVS. Cu toate acestea, regresia fibrozei nu a fost evaluată pe larg. Scopul studiului nostru a fost evaluarea efectului tratamentului cu PAAD cu/fără Ribavirin asupra fibrozei și severității bolii hepatice, la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. Totodată, ne-am propus să depistăm factorii care influențează evoluția fibrozei la acești pacienți.

Material și metode

Cercetarea științifică a fost realizată în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă", Chișinău, Republica Moldova, pe parcursul anilor 2018-2019. În cadrul acestui studiu au fost respectate principiile etice fundamentale de cercetare. Toți pacienții au dat acordul informat pentru înrolare în studiu. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

Studiul retrospectiv, randomizat, a cuprins 75 pacienți cu ciroză hepatică VHC, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Criteriile de includere în studiu au fost: prezența cirozei hepatice cu VHC (Stadializarea Child-Pugh A, B), acidul ribonucleic al virusului hepatitei C (ARN-VHC) pozitiv, elastografia ficatului evaluată prin Fibroscan (fibroză F3 > 12.5 kPa, fibroză F4), pacienți naivi sau cu istoric de tratament antiviral cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: sarcina și perioada de alăptare, coinfecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic A (VHA), virusul hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic D (VHD), suprainfecție cu hepatită acută de altă genă, infecții bacteriene acute sau în acutizare, antecedente

de boală autoimună, utilizarea drogurilor, tratament cu amiodaronă, afecțiuni maligne în ultimii 5 ani (inclusiv carcinom hepatocelular).

Pacienții au fost repartizați în 2 loturi, în funcție de schema și durata de tratament: I lot – Sofosbuvir (SOF) și Daclatasvir (DCV)/Ledipasvir (LDV) în asociere cu Ribavirin (RBV), timp de 12 săptămâni; lotul II – SOF și DCV/LDV, timp de 24 săptămâni. Repartiția în loturi a fost următoarea: I lot – 38 pacienți, al II-lea lot – 37 pacienți. Monitorizarea s-a efectuat pe toată perioada tratamentului, la 6 și 12 luni de la finisarea acestuia. Au fost evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici.

Gradul de FH a fost examinat prin Fibroscan. Au fost selectați pacienții cu fibroză F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa).

Prezența infecției cu VHC a fost confirmată prin depistarea ARN-VHC. Determinarea genotipului VHC s-a efectuat, obligatoriu, înainte de inițierea tratamentului.

Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și a examinărilor paraclinice (imagistice, biochimice, serologice și teste de biologie moleculară).

Lotul I de pacienți a urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir (400 mg, Eva Pharma, Egipt; Getz Pharma, Pakistan) și Daclatasvir (60 mg, Eva Pharma Egipt; Getz Pharma, Pakistan)/Ledipasvir (90 mg, Eva Pharma Egipt; Getz Pharma, Pakistan) administrare orală, o dată pe zi, în asociere cu Ribavirin (200 mg, Hoffmann-La Roche, Elveția) administrare orală, în funcție de masa corporală, timp de 12 săptămâni. Al II-lea lot – Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir, administrate orală, o dată pe zi, timp de 24 săptămâni. Ribavirin a fost administrat în funcție de greutatea corporală: >75 kg – 1200 mg (6 tab/zi), <75 kg – 800 mg/zi (4 tab/zi).

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie ± deviere standard. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul Excel. Test statistic aplicat: t-Student. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când $p < 0,05$.

Rezultate

Din cei 75 de pacienți incluși în studiu, 39 (52%) au fost femei și 36 (48%) au fost bărbați. În I lot a predominat sexul feminin – 22 (57,8%) pacienți, în al II-lea lot, sexul masculin – 20 (54%) pacienți (tabelul 1). Vârsta medie a pacienților în I lot a constituit $59,6 \pm 8,6$ ani, variind în limitele dintre 42 și 75 ani; în lotul II vârsta medie a fost de $58,4 \pm 9,2$, variind între 39-74 ani. În ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 60 de ani, aceștia constituind 50,6% (38 pacienți): în I lot – 20 (52,6%) și 18 (48,6%) pacienți în lotul II. Durata infecției, la momentul depistării, a fost între 1 și 30 de ani, în medie fiind $15,2 \pm 8,4$ ani în I lot și $12,5 \pm 7,7$ ani în lotul II.

Repartiția în funcție de genotip a fost: genotipul 1b – 71 (94,6%) pacienți (I lot – 37 (97,3%), lotul II – 34 (91,8%)); genotipul 2 – 1 (1,3%) pacient în al II-lea lot; genotipul 3 – 1 (1,3%) pacient în I lot; genotip asociat (3a, 1b) – 1 (1,3%) pacient în lotul II; cu genotip neidentificat – 1 (2,7%) pacient în lotul II (tabelul 1).

Conform stadializării Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 36 (48%) pacienți (I lot – 19 (50%) pacienți, lotul II – 17 (45,9%) pacienți); Stadiul Child-Pugh B a fost înregistrat la 39 (52%) pacienți (I lot – 19 (50%), lotul II – 20 (54%) pacienți) (tabelul 1).

Experiența de tratament antiviral în antecedente au avut 9

(12%) pacienți. De asemenea 66 (88%) pacienți au fost naivi: 32 (84,2%) pacienți I lot și 34 (91,8%) – lotul II (tabelul 1). Terapia antivirală standard de asociere a α -interferon-pegilat și RBV au urmat anterior 6 (8,1%) pacienți (I lot – 4 și lotul II – 2), 3 (4%) pacienți au urmat tratament cu PAAD (SOF și LDV), timp de 12 săptămâni: I lot – 1 pacient și 2 pacienți din lotul II. Pacienții ce au urmat tratament cu PAAD în antecedente sunt în stadiul Child-Pugh A și, până la terapia cu SOF și LDV, au fost naivi.

Tabelul 1

Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu, la inițierea terapiei cu PAAD.

Caracteristica	Lot I (n=38)		Lot II (n=37)		Total (n=75)
	SOF/DCV +RBV	SOF/LDV +RBV	SOF/DCV	SOF/LDV	
Vârsta (ani), n (%)					
≤ 40	0	0	1 (2,7%)	1 (2,7%)	2 (2,6%)
41-59	12 (31,5%)	6 (15,7%)	13 (35,1%)	4 (10,8%)	35 (46,6%)
≥ 60	6 (15,7%)	14 (36,8%)	10 (27%)	8 (21,6%)	38 (50,6%)
Bărbai, n (%)	8 (21%)	8 (21%)	11 (29,7%)	9 (24,3%)	36 (48%)
Femei, n (%)	11 (28,9%)	11 (28,9%)	9 (24,3%)	8 (21,6%)	39 (52,3%)
Tratament antiviral, n (%)					
Naivi	16 (42,1%)	16 (42,1%)	17 (45,9%)	17 (45,9%)	66 (88%)
Pretratați	2 (5,2%)	4 (10,5%)	3 (8,1%)	0	9 (12%)
Genotip, n (%)					
1b	17 (44,7%)	20 (52,6%)	20 (55,5%)	12 (33,3%)	69 (93,2%)
2	0	0	1 (2,7%)	0	1 (1,3%)
3	1 (2,6%)	0	0	0	1 (1,3%)
Mixt	0	0	1 (2,7%)	0	1 (1,3%)
Neidentificat	0	0	1 (2,7%)	0	1 (1,3%)
Stadiul Child-Pugh, n (%)					
A	8 (21%)	11 (28,9%)	9 (24,3%)	8 (21,6%)	36 (48%)
B	10 (26,3%)	9 (23,6%)	11 (29,7%)	9 (24,3%)	39 (52%)
Durata tratamentului, n (%)					
12 săptămâni	18 (47,3%)	20 (52,6%)	0	0	38 (50,6%)
24 săptămâni	0	0	20 (54%)	17 (22,6%)	37 (49,3%)
ARN-VHC, n (%)					
<1 mil. copii/ml	3 (7,8%)	17 (44,7%)	11 (30,5%)	7 (18,9%)	38 (50,6%)
1-5 mil. copii/ml	12 (31,5%)	3 (7,8%)	8 (22,2%)	5 (13,5%)	28 (37,3%)
>5 mil. copii/ml	3 (7,8%)	0	5 (13,5%)	5 (13,8%)	13 (17,3%)

Repartiția pacienților în funcție de comorbiditățile ce ar influența evoluția FH a fost următoarea: diabet zaharat – 19 (25,3%) pacienți, obezitate – 26 (34,6%) pacienți (tabelul 1). Alte maladii asociate prezente au fost: hipertensiune arterială – 42 (56%) pacienți, gastroduodenopatii cronice – 9 (12%) pacienți, colecistită cronică (litiatică/alitiatică) – 19 (25,3%) pacienți, manifestări extrahepatice au prezentat 6 (8%) pacienți, maladii renale cronice – 4 (5,3%) pacienți (tabelul 2).

FH este un marker informativ al stadiului de evoluție a infecției cu VHC. Gradul de fibroză a fost evaluat prin efectuarea Fibroscanului. Astfel, înainte de inițierea terapiei cu PAAD, stadiul F3 (12,5 - 13,9 kPa) după scara Metavir a fost înregistrat la 6 (8%) pacienți, stadiul F4 – 69 (92%) pacienți, dintre care 47 (62,6%) pacienți aveau un grad avansat de fibroză hepatică (>20

kPa) (tabelul 3).

Tabelul 2

Repartiția pacienților în funcție de comorbidități.

Comorbidități	Lot I (n=38)		Lot II (n=37)		Total (n=75)
	SOF/DCV +RBV (n=18)	SOF/LDV +RBV (n=20)	SOF/DCV (n=20)	SOF/LDV (n=17)	
Hipertensiune arterială	9 (23,6%)	17 (44,7%)	12 (32,4%)	4 (10,8%)	42 (56%)
Diabet zaharat	3 (7,8%)	5 (13,1%)	6 (16,6%)	5 (13,8%)	19 (25,3%)
Obezitate	8 (21%)	10 (26,3%)	5 (13,8%)	3 (8,3%)	26 (34,6%)
Gastroduodenopatii cronice	3 (7,8%)	2 (5,2%)	3 (8,3%)	1 (2,7%)	9 (12%)
Colecistită cronică (litiatică/alitiatică)	6 (15,7%)	5 (13,1%)	6 (16,6%)	4 (11,1%)	19 (25,3%)
Manifestări extrahepatice	2 (5,2%)	1 (2,6%)	2 (5,5%)	1 (2,7%)	6 (8%)
Maladii renale cronice	2 (5,2%)	1 (2,6%)	1 (2,7%)	0	4 (5,3%)

Tabelul 3

Repartiția pacienților după stadiul de fibroză, la inițierea terapiei antivirale.

Grad de fibroză (valoarea)	Lot I (n=38)		Lot II (n=37)		Total (n=75)
	SOF/DCV +RBV	SOF/LDV +RBV	SOF/DCV	SOF/LDV	
F3 (12,5 - 13,9 kPa)	1 (2,6%)	1 (2,6%)	2 (5,4%)	2 (5,4%)	6 (8%)
F4 (14 – 20 kPa)	4 (10,5%)	7 (18,4%)	4 (10,8%)	7 (18,9%)	22 (29,3%)
F4 (> 20 kPa)	13 (34,2%)	12 (31,5%)	14 (37,8%)	8 (21,6%)	47 (62,6%)

Valorile Fibroscanului au fost disponibile în următorul mod: la 17 (44,7%) pacienți în I lot și la 20 (54%) din lotul II a fost evaluată FH la inițierea tratamentului și 6 luni după tratament; 21 (55,2%) pacienți în I lot și 18 (48,6%) din lotul II au prezentat Fibroscan la inițiere și 12 luni după tratament; la 14 (36,8%) pacienți în I lot și 16 (43,2%) din lotul II a fost evaluată FH la inițierea terapiei antivirale și la 6 și 12 luni după tratament. Am înregistrat o scădere a fibrozei hepatice la pacienții care au urmat terapia PAAD cu/fără RBV, la 6 și 12 luni după tratament. Această scădere a fost păstrată în toate subgrupurile (tabelul 4).

Tabelul 4

Evoluția fibrozei hepatice înainte și după tratamentul cu PAAD.

Evaluarea fibrozei hepatice	Lotul I (n=38)	Lotul II (n=37)
	SOF+DCV/LDV+RBV media VFH±DS	SOF+DCV/LDV media VFH±DS
La inițierea tratamentului	31±14,0	28,2±10,0
La 6 luni după tratament	25,3±10,7	28,2±11,6
La 12 luni după tratament	20,3±9,1	24,3±10,1

Legenda: VFH – valoarea fibrozei hepatice, DS – deviația standard.

Analizând valoarea fibrozei hepatice (VFH) la inițierea terapiei antivirale, la 6 și 12 luni după finisarea terapiei, s-a constatat o regresie a fibrozei în ambele loturi. Astfel, în I lot, media VFH la inițierea terapiei antivirale, la 6 și 12 luni după tratament a constituit $31 \pm 14,0$ kPa, $25,3 \pm 10,7$ kPa și $20,3 \pm 10,1$ kPa, respectiv; în lotul II, la inițierea terapiei antivirale, media VFH a fost $28,5 \pm 10,0$ kPa, iar la 6 și 12 luni după tratament fiind de $28,2 \pm 11,6$ kPa și $24,3 \pm 10,1$ kPa, respectiv. Creșterea VFH la 6 luni după finisarea terapiei antivirale, față de valorile inițiale, au înregistrat 6 (8%) pacienți: 2 (5,2%) – în I lot și 4 (10,8%) pacienți din lotul II. Acești pacienți aveau un grad avansat de fibroză (>20 kPa), iar, din maladiile asociate, au fost: 3 (4%) pacienți cu diabet zaharat tip II și 3 (4,0%) pacienți cu obezitate de gradul II. Din cei 75 de pacienți, 3 (4%) pacienți (lotul I) au avut VFH neschimbată la 6 luni după tratament. Totuși, pacienții care au urmat tratament cu PAAD asociat cu RBV au înregistrat o scădere mai mare a VFH, comparativ cu cei care au urmat tratament antiviral fără RBV ($p > 0,05$, statistic nesemnificativ) (tabelul 4).

Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV și ARN-VHC nedectabil după 6 luni de la finisarea terapiei, au prezentat 69 (92%) pacienți: în I lot – 35 (92,1%) pacienți și 34 (91,8%) pacienți în al II-lea lot. Eșec la tratament au prezentat 6 (8%) pacienți. De asemenea, s-a constatat că pacienții cu eșec la tratament au prezentat un grad avansat de fibroză (>20 kPa, scara Metavir). Un pacient (lotul II) a decedat la 9 luni de la finisarea terapiei antivirale, fiind diagnosticat cu carcinom hepatocelular (CHC).

ARN-VHC este un factor independent în evoluția infecției cu VHC. Repartizarea pacienților, în funcție de valorile ARN-VHC cantitativ la inițierea tratamentului cu PAAD, a fost următoarea: <1 mil. copii/ml – 38 (50,6%) pacienți (20 pacienți – I lot, 18 – lotul II); 1-5 mil. copii/ml – 28 (37,3%) pacienți (I lot – 15, lotul II – 13); >5 mil. copii/ml – 13 (17,3%) pacienți (I lot – 3, lotul

II – 10) (tabelul 1). S-a remarcat o asociere între valorile ARN-VHC și VFH. Astfel, la inițierea terapiei antivirale, pacienții cu valorile ARN-VHC cantitativ <1 mil. copii/ml au fost asociate cu o medie a VFH de $19,9 \pm 5,0$ kPa în I lot și $22,5 \pm 4,9$ kPa în lotul II. ARN-VHC între 1-5 mil. copii/ml: $26,8 \pm 10,2$ kPa în I lot și $29,9 \pm 9,6$ kPa în lotul II. ARN-VHC >5 mil. copii/ml: $32,3 \pm 12,6$ kPa în I lot, $31,4 \pm 16,6$ kPa în lotul II. Prin urmare, s-a constatat că valorile înalte ale ARN-VHC cantitativ sunt asociate și cu un grad avansat de FH. După obținerea RVS, s-a constatat că pacienții cu valorile ARN-VHC >5 mil. copii/ml, până la tratament, au avut o regresie mai lentă a FH, indiferent de schema de tratament urmată.

Asocierea dintre SOF/DCV cu/fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 91% dintre pacienți au avut valori normale în ambele loturi), înregistrându-se răspunsul biochimic. Astfel, în I lot, valori normale ale alaninaminotransferaza (AlAT) și aspartataminotransferaza (AsAT) au prezentat 35 (92,1%) pacienți; în lotul II, 34 (91,8%) pacienți au înregistrat valori normale ale AlAT și 32 (86,4%) ale AsAT (tabelul 4). În ambele loturi, normalizarea transaminazelor s-a înregistrat încă din a doua săptămână de tratament cu PAAD. Nivelurile AlAT au fost corelate cu valorile FH la inițierea terapiei antivirale. Astfel, s-a remarcat că valorile înalte ale AlAT au fost însoțite de valori mari ale fibrozei hepatice, apreciate prin Fibroscan (tabelul 5).

Evaluând evoluția FH la 6 și 12 luni după finalizarea tratamentului, s-a constatat că pacienții care au prezentat valori ale AlAT de 2 ori mai mari față de normă au înregistrat o regresie mai lentă a fibrozei, indiferent de schema de tratament urmată (tabelul 5).

Scorul APRI (Indicele raportului apartat aminotranferază față de trombocite) ste un marker de evaluare a fibrozei hepatice, calculat aplicând următoarea formulă: [Nivelul de AsAT (U/l)

Tabelul 5

Evaluarea parametrilor de laborator, înainte și la sfârșit de tratament

Valorile parametrilor	I lot (n=38) (SOF+DCV/LDV+RBV)		II lot (n=37) (SOF+DCV/LDV)		p
	La inițierea tratamentului	La sfârșitul tratamentului	La inițierea tratamentului	La sfârșitul tratamentului	
Media AlAT \pm DS, U/l	98,5 \pm 40,2	29,2 \pm 9,16	104,7 \pm 49,5	31,2 \pm 2,4	ns
N (0-49 U/l), n (%)	8 (21,0%)	35 (92,1%)	4 (10,8%)	34 (91,8%)	<0,01
<2N, n (%)	12 (31,5%)	2 (5,2%)	14 (37,8%)	1 (2,7%)	ns
>2N și <5N, n (%)	15 (39,4%)	1 (2,6%)	15 (40,5%)	2 (5,4%)	<0,05
\geq 5N, n (%)	3 (7,8%)	0	4 (10,8%)	0	NA
Media AsAT \pm DS, U/l	97,2 \pm 45,7	35,7 \pm 12,4	95,5 \pm 36,9	36,3 \pm 11,4	ns
N (0-46 U/l), n (%)	8 (21%)	35 (92,1%)	7 (18,9%)	32 (86,4%)	<0,01
<2N, n (%)	15 (39,4%)	3 (7,8%)	12 (33,3%)	3 (8,1%)	ns
>2N și <5N, n (%)	12 (31,5%)	1 (2,6%)	14 (37,8%)	2 (5,4%)	<0,05
\geq 5N, n (%)	3 (7,8%)	0	4 (10,8%)	0	NA
Media GGTP \pm DS, U/l	84,12 \pm 48,6	47,2 \pm 9,1	73,1 \pm 49,2	35,6 \pm 3,0	ns
Media Bilirubinei totale \pm DS, μ mol/l	23,2 \pm 9,1	20,5 \pm 6,3	19,7 \pm 9,3	18,1 \pm 7,1	ns
Media Glucozei \pm DS, mmol/l, fără DZ	5,56 \pm 0,8	5,67 \pm 0,7	5,59 \pm 0,5	5,32 \pm 0,6	ns
Media Glucozei \pm DS, mmol/l, cu DZ	7,6 \pm 1,2	6,2 \pm 0,7	8,5 \pm 3,1	6,4 \pm 1,6	ns
Media Albuminei \pm DS, U/l	30,5 \pm 4,6	36,7 \pm 4,4	30,3 \pm 2,5	38,3 \pm 2,9	ns
Media scorului APRI	1,4	0,54	1,6	0,68	NA

Legenda: AlAT – alaninaminotransferaza, AsAT – aspartataminotransferaza, GGTP – gama-glutamyl-transpeptidaza, N – norma, DZ – diabet zaharat, DS – deviația standard, NA – neaplicabil, ns – statistic nesemnificativ ($p \geq 0,05$). Test statistic aplicat: t-Student.

/ număr de trombocite ($10^9/l$) * 100. Îmbunătățirile scorului APRI, după tratamentul cu PAAD, se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite (tabelul 5).

Sindromul de coleastă, de asemenea, a prezentat oscilații sub influența terapiei antivirale. Valorile gama-glutamil-transpeptidaza (GGTP) au fost în scădere, după tratament, în ambele loturi. Acest fapt subliniază și absența efectului toxic al PAAD la pacienții cirofici. Nivelurile albuminei serice au înregistrat, la sfârșit de tratament, o creștere în ambele loturi, în timp ce bilirubina totală a avut o scădere nesemnificativă statistic ($p > 0,05$) (tabelul 5).

De asemenea, în urma tratamentului cu PAAD cu/fără RBV, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului de trombocite în ambele loturi. La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenie severă ($37-69 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 11 (14,6%) pacienți: 6 (15,7%) în I lot și 5 (13,5%) în lotul II. Trombocitopenia moderată ($70-125 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 42 (56%) pacienți: 23 (60,5%) pacienți în I lot și 19 (51,3%) în lotul II. La finisarea terapiei antivirale, 5 (6,6%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($48-65 \times 10^9/l$): 2 (5,2%) din I lot și 3 (8,1%) pacienți din lotul II. După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat la 26 (34,6%) pacienți: 16 (42,1%) în I lot și 10 (27%) în lotul II. Valorile normale ale trombocitelor ($>125 \times 10^9/l$), la inițierea terapiei antivirale, au prezentat 21 (28%) pacienți: 9 (23,6%) – I lot, 13 (35,1%) – lotul II. La sfârșit de tratament, valori normale ale trombocitelor au înregistrat 44 (58,6%) pacienți ($p < 0,001$): 20 (52,6%) din I lot și 24 (64,8%) din lotul II (tabelul 6).

Tabelul 6

Evaluarea numărului de trombocite la inițiere și după tratament.

Parametri	I lot (n=38) (SOF+DCV/LDV+RBV)		II lot (n=37) (SOF+DCV/LDV)		p
	Inițierea tratamentului	După tratament	Inițierea tratamentului	După tratament	
Media Trombocitelor $\pm DS$, $\times 10^9/l$	102,7 \pm 38,1	133,5 \pm 50,5	114,6 \pm 43,2	124,5 \pm 29,6	ns
37-69 $\times 10^9/l$, n (%)	6 (15,7%)	2 (5,2%)	5 (13,5%)	3 (8,1%)	ns
70-125 $\times 10^9/l$, n (%)	23 (60,5%)	16 (42,1%)	19 (51,3%)	10 (27%)	<0,05
>125 $\times 10^9/l$, n (%)	9 (23,6%)	20 (52,6%)	13 (35,1%)	24 (64,8%)	<0,01

Legenda: DS – deviația standard, NA – neaplicabil, ns – statistic nesemnificativ ($p \geq 0,05$). Test statistic aplicat: t-Student.

Analizând profilul glicemic al pacienților din studiu, s-a remarcat că, la pacienții cu diabet zaharat (DZ), glicemia după tratament a fost în scădere, comparativ cu valorile glucozei la inițierea terapiei antivirale. Profilul glicemic al pacienților nediabeteici nu a fost influențat de tratamentul antiviral administrat (tabelul 5).

Reacții adverse majore, care ar impune întreruperea tratamentului cu PAAD, nu au fost înregistrate. Cele mai frecvente efecte adverse (EA) au prezentat pacienții din I lot, ele fiind legate de administrarea de RBV. EA raportate au fost: anemie – 18 (75%) pacienți (15 – I lot, 3 – lotul II), astenie – 12 (16%) pacienți (8 – I lot, 4 – lotul II), cefalee – 14 (18,6%)

pacienți (10 – I lot, 4 – lotul II), grețuți – 5 (6,6%) pacienți (3 – I lot, 2 – lotul II), diaree – 5 (6,6%) pacienți (5 – I lot), insomnie – 2 (2,6%) pacienți din I lot, erupții – 2 (2,6%) pacienți din I lot. Totuși, EA prezente nu au influențat răspunsul la terapia antivirală.

Discuții

PAAD au revoluționat tratamentul infecției cronice cu VHC, inclusiv și la pacienții cu ciroză hepatică. Studiul nostru a arătat că tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV, este asociat cu o scădere, în timp, a VFH. Am constatat că valorile ridicate ale VFH, la inițierea terapiei antivirale, au fost asociate cu valorile ridicate ale transaminazelor și ARN-VHC. Reducerea FH a fost înregistrată în ambele loturi, indiferent de schema și durata de tratament. Totuși, pacienții cu fibroză avansată (>20 kPa) prezintă o reducere mai mică a valorilor FH în timp.

Pacienții cu eșec la terapia cu PAAD au avut un grad avansat de fibroză (>20 kPa), iar regresia, în timp, a FH a fost mai lentă, comparativ cu pacienții cu RVS.

Infecția cronică cu VHC nu este doar o cauză principală a bolilor hepatice cronice, incluzând ciroza și carcinomul hepatocelular, dar induce și tulburări sistemice. În special, infecția cu VHC a fost raportată a fi un factor de risc independent pentru diabetul de tip II, indiferent de prezența cirozei [9]. În plus, pacienții cu ciroză și DZ tip II prezintă un risc crescut de a dezvolta carcinom hepatocelular [7, 10]. Deoarece infecția cu VHC are efecte directe și/sau indirecte asupra metabolismului glucozei, tratamentul de succes cu VHC poate avea un impact asupra reducerii nivelului de glucoză [6]. Vindecarea infecției este adesea asociată cu reducerea rezistenței la insulină, în special la pacienții infectați cu genotipul I [11].

Trombocitopenia este un marker al cirozei și a unui prognostic rezervat, complicând, frecvent, efectuarea procedurilor invazive [12]. Studiile experimentale și clinice indică faptul că trombocitele joacă un rol important în regenerarea ficatului. Mecanismele prin care trombocitele favorizează regenerarea includ un efect direct asupra hepatocitelor, celulelor endoteliale sinusoidale hepatice și celulelor Kupffe [11]. Tratamentul cu SOF și DCV/LDV, cu sau fără RBV, a influențat benefic evoluția numărului de plachete în ambele loturi. Astfel, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului trombocite după tratament, în ambele loturi.

Acest studiu a avut câteva limitări: Unii pacienți nu au efectuat Fibroscan la intervalele de timp specificate; Nu au fost colectate date care reflectă stilul de viață al pacienților, cum ar fi practicile dietetice și nivelurile de activitate fizică; În tratament au fost folosite combinații de preparate generice; Pacienții din studiu au fost, predominant, cu genotipul I (94,6%) al infecției, cu VHC; Deși nu a fost găsit niciun efect semnificativ al genotipului asupra fibrozei hepatice, sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga interrelația dintre genotip și FH.

Pacienții cu un grad avansat de fibroză și cu maladii asociate, precum DZ tip II și obezitatea, pot înregistra creșteri ale VFH după tratamentul cu PAAD. Sunt necesare studii suplimentare pentru a explora mecanismul prin care steatoza afectează regresia fibrozei legate de VHC după tratamentul antiviral.

Sunt puține studii în care sunt descrise efectele adverse, asociate terapiei cu PAAD, la pacienții cu ciroză hepatică. Totuși, majoritatea efectelor adverse, inclusiv în studiul nostru, au fost legate de administrarea de RBV. Anemia indusă de RBV poate

fi moderată/severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat.

Studiul nostru a arătat că RVS, la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC, a fost asociat cu o regresie a fibrozei hepatice, deși $p \geq 0,05$ (statistic nesemnificativ). Prin urmare, inițierea terapiei cu PAAD trebuie efectuată cât mai precoce la pacienții cu un risc ridicat de decompensare hepatică și dezvoltare a CHC. Pacienții cu infecție cronică cu VHC au indicație de terapie antivirală, ca parte a profilaxiei secundare a CHC. Totuși, o categorie aparte de pacienți este reprezentată de cei care dezvoltă ciroză hepatică înaintea inițierii terapiei antivirale. Acești pacienți trebuie menținuți în programul de supraveghere pentru CHC, deoarece riscul de dezvoltare malignă este înalt, chiar dacă se obține eliminarea infecției cu RVS [13, 14].

Concluzii

Tratamentul antiviral cu SOF și DCV/LDV, cu sau fără RBV, cu durata de 12-24 săptămâni, a permis obținerea unui RVS la 92% din pacienții cu ciroză hepatică virală C (I lot – 35 (92,1%) pacienți și 34 (91,8%) pacienți în al II-lea lot).

La pacienții cu fibroză avansată, după tratament cu PAAD,

cu sau fără RBV, aceasta s-a redus, iar RVS a fost un factor independent asociat cu regresia valorii medii a fibrozei.

Valorile înalte ale ARN-VHC cantitativ (>5 mil. copii/ml), precum și valorile înalte ale AlAT (de 2 ori mai mari față de normă) au fost asociate și cu un grad avansat de FH, iar regresia fibrozei după terapie a fost mai lentă, indiferent de schema de tratament urmată.

Pacienții cu eșec la terapia cu PAAD au avut un grad avansat de fibroză (>20 kPa), iar regresia FH, în timp, a fost mai lentă, comparativ cu pacienții cu RVS.

Studiul nostru a arătat că, după tratamentul cu PAAD, la pacienții cu ciroză hepatică s-a remarcat o tendință de ameliorare a fibrozei hepatice, deși $p \geq 0,05$ (statistic nesemnificativ).

Leziunile hepatice au persistat la o proporție substanțială de pacienți, chiar după obținerea RVS. Astfel, tratamentul precoce cu PAAD al pacienților cu infecție cronică cu VHC poate preveni semnificativ și progresia fibrozei.

Tratamentul a fost, în ansamblu, bine tolerat în ambele loturi, iar reacții adverse majore, care ar justifica întreruperea tratamentului cu PAAD, nu au fost înregistrate.

Bibliografie

1. Global hepatitis report 2017, Geneva, World Health Organization; 2017. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (Accessed: 08 May 2020).
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug 2018; 69(2): 461-511, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
3. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology.* 2015; 276(3):845-61.
4. Yaraş S., Sezgin O., Üçbilek E., et al. Significant decrease in liver stiffness detected by two dimensional shear-wave elastography after treatment with direct-acting antiviral agents in patients with chronic Hepatitis C. *Turk J Gastroenterol.* 2020; 31(2):142-147.
5. Ranetti A.E., Popescu A.L., Modificări endocrine în bolile hepatice cronice. Mariana Jinga. Manifestări sistemice în bolile hepatice. București: Editura Universitară "Carol Davila", 2013. Romanian.
6. Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, et al. Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018; 27(3):281-289.
7. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(3):283-90.
8. Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, et al. Impact of amino acid substitutions in hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-cirrhotic patients without overt diabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26(5):836-42.
9. Lera H., Imache M.R., Polyte J., et al. Hepatitis C virus induces a prediabetic state by directly impairing hepatic glucose metabolism in mice. *J Biol Chem.* 2017; 292(31):12860-12873.
10. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, et al. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *Am J Med.* 2010; 123(10):951-956.
11. Sigal S., Sherman Z., Jesudian A. Clinical Implications of Thrombocytopenia for the Cirrhotic Patient. *Hepat Med.* 2020; 12:49-60.
12. Mitchell O., Feldman D., Diakow M, et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2016; 8:39-50.
13. Ji F., Tzuhen Wei M., Wei B., Dang S., et al. Hepatocellular carcinoma decreases the effectiveness of hepatitis C antiviral treatment: do direct-acting antiviral regimens matter? *Hepatology.* 2017; 66:1180-1182.
14. Kanwal, F., Kramer J., Asch S., et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology.* 2017; 153(4):996-1005.

Recepționat – 31.07.2020, acceptat pentru publicare – 03.10.2020

Autor corespondent: Mariana Avricenco, e-mail: avricencomariana@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Preparatele antivirale cu acțiune directă au fost oferite gratuit din cadrul Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021. Cheltuielile pentru investigațiile pacienților au fost acoperite de către Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM), Republica Moldova și Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă", Chișinău, Republica Moldova.

Citare: Avricenco M., Rusu I., Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică: experiența unui centru [The evolution of liver fibrosis after the treatment with direct-acting antiviral agents in hepatic cirrhosis: experience of a center]. *Arta Medica.* 2020;76(3):8-13.