

## EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Victor PÂNTEA<sup>1</sup>, Gheorghe PLĂCINTĂ<sup>1</sup>,  
Lilia COJUHARI<sup>1</sup>, Valentin CEBOTARESCU<sup>1</sup>,  
Liviu IAROVOI<sup>2</sup>, Olese MELNICENCO<sup>3</sup>,  
Tatiana TOLMACI<sup>4</sup>, Natalia CULIUC<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Catedra Boli Infecțioase FECMF,  
USMF „N. Testemițanu”,

<sup>2</sup>Catedra Boli Infecțioase Tropicale și  
Parazitologie Medicală, USMF „N. Testemițanu”,

<sup>3</sup>USMF „N. Testemițanu”,

<sup>4</sup>IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”

### Summary

#### *Efficacy of antiviral therapy in chronic hepatitis C*

*Hepatitis C virus is a major public health problem. There were examined 61 patients with chronic hepatitis C hospitalized to “Toma Ciorba” IDCH. These patients treated with Pegasys+Copegus. For treatment efficiency assessment were estimated the following examination results: clinical, biochemical, immunological and PCR. The obtained results analysis show that this treatment method is efficient and can be recommended in viral C hepatitis treatment.*

**Keywords:** hepatitis C, antiviral treatment, Pegasys, Copegus.

### Резюме

#### *Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С*

*Вирусный гепатит С является одной из основных проблем современного здравоохранения. Было обследовано 61 больных хроническим вирусным гепатитом С, госпитализированных в ИКБ «Том Чорбэ». Эти больные прошли курс лечения препаратами Пегасис+Копегус. Для оценки эффективности лечения оценены: клинические, биохимические, иммунологические и молекулярно-биологические результаты. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что предложенный метод лечения эффективен в терапии вирусного гепатита С.*

**Ключевые слова:** гепатит С, противовирусное лечение, Пегасис, Копегус.

### Introducere

Cu toate eforturile depuse de către comunitatea științifică medicală mondială, hepatita cronică virală (HCV) C rămâne a fi o problemă gravă de sănătate publică, cu impact individual, social și economic.

Ultimele studii efectuate de Organizația Mondială a Sănătății estimează că peste 200 milioane de persoane din întreaga lume sunt infectate cu virusul hepatitei C, ceea ce constituie 3% din populația globului [3, 4, 9]. Anual sunt înregistrate 3-4 milioane

cazuri noi de infectare, cu incidența anuală de 5% [3, 9, 10, 11].

Din 100 de persoane infectate cu virusul hepatic C, forma manifestă se constată numai în 20% din cazuri. Formele acute pot avea o dezvoltare autolimitată, cu vindecare în 10-30% din cazuri, celelalte având o evoluție spre cronicizare, care are loc în 50-90% din cazuri, cu evoluție spre ciroză hepatică în 18-20 de ani sau hepato-carcinom în 26-28 de ani [3, 9, 10]. Infecția cu hepatita cronică virală C este responsabilă de 76% din toate cauzele de carcinom hepatocelular și de 65% de transplant hepatic în țările dezvoltate [3].

Tratamentul modern al HCV C constă în aplicarea unei terapii combinate, ce include: PEG-interferon (Pegasys, PegIntron) și ribavirină, însă în caz de ineficiență sau prezență a HCV cauzată de genotipul 1b se indică tripla terapie, care constă în asocierea la terapia combinată PEG-interferon+ribavirină a unui inhibitor de proteaze boceprevir sau teleprevir. Eficacitatea acestei terapii este superioară, fapt demonstrat în diferite studii clinice [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9-17]. Costul acestui tratament este destul de mare și din această cauză nu se practică în Republica Moldova. În țara noastră este aprobat tratamentul antiviral combinat, constituit din PEG-interferon (pegasys, pegIntron) și ribavirină (copegus).

### Material și metode

Au fost supravegheați 61 de bolnavi cu HCV C, internați și tratați cu pegasys și copegus în IMSP SCBI „Toma Ciorbă”. Pentru confirmarea diagnosticului, am analizat datele anamnestice, clinice, epidemiologice și de laborator. Investigații: analiza generală a sângelui, probele biochimice ale ficatului (bilirubina, AIAT, proba cu timol), markerii hepatitei virale C (anti-HCV sum) și excluderea altor hepatite virale, hormonii glandei tiroide, ecografia abdominală și tiroidiană și ARN-HVC prin PCR (test cantitativ).

### Rezultate obținute și discuții

Au fost examinați 61 de bolnavi internați în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, pe parcursul anilor 2010-2011, în secțiile 4 și 5, cu diagnosticul confirmat de hepatită cronică virală C, dintre care 41 au fost bărbați (67,22%) și 20 – femei (32,78%).

Din datele prezentate în figura 1, putem concluziona că înainte de inițierea tratamentului combinat antiviral cu pegasys și copegus, la pacienți au fost mai frecvent întâlnite următoarele sindroame: astenovegetativ – în 93,41%; dispeptic – la 40%, și hemoragipar în 27% din pacienți; hepatomegalia a fost prezentă la toți bolnavii (100%) și splenomegalia la 39,34% din totalul de pacienți luați în studiu.

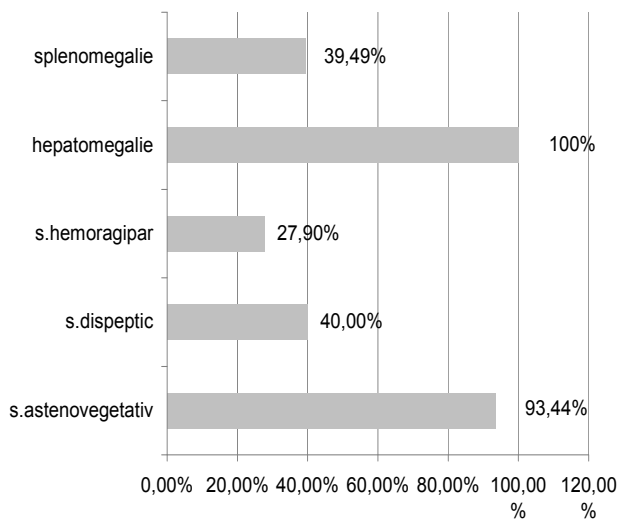


Figura 1. Caracteristica clinică a pacienților cu HCV C la inițierea tratamentului antiviral

Toți pacienții au avut o durată de boală între 1 și 18 ani. După acest criteriu pacienții au fost clasificați în felul următor: de la 1 la 5 ani – 62,30%; 6-10 ani – 27,78%; 11-15 ani – 6,65% și  $\geq 16$  ani – 3,37%.

Din anamneza epidemiologică a hepatitei cronice virale C la pacienții aflați în studiu, calea de transmitere parenterală a fost depistată în 95,08% cazuri, prin hemotransfuzii – 4,92% pacienți, intrafamilială – 3,27% și donatori de sânge – 1,63% pacienți.

În funcție de nivelul viremiei la începutul tratamentului, pacienții au fost clasificați astfel: 150-100.000 copii/ml – 11,44%; 100.001-1.000.000 copii/ml – 31,14%; 1.000.001-10 mil. copii/ml – 34,42% și  $\geq 10.000.001$  – 23,00%.

Modificările clinice și cele biochimice au fost evidențiate prin evaluarea următorilor indici: ALAT, bilirubina totală (BL tot.), proba cu timol (vezi tabelul).

Valorile indicilor biochimici pe parcursul tratamentului antiviral

Indicii biochimici	La inițierea tratamentului	După 4 săptămâni	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni	După 48 săptămâni
ALAT	1,18 $\pm$ 0,15	0,63 $\pm$ 0,008	0,6 $\pm$ 0,1	0,67 $\pm$ 0,1	0,55 $\pm$ 0,12
BL tot.	18,64 $\pm$ 0,98	19,67 $\pm$ 1,38	18,65 $\pm$ 1,4	18,52 $\pm$ 1,5	22,07 $\pm$ 2,76
Proba cu timol	4,61 $\pm$ 0,43	3,5 $\pm$ 0,42	3,87 $\pm$ 0,58	3,36 $\pm$ 0,32	3,87 $\pm$ 0,82

Din tabel se observă că în urma administrării tratamentului antiviral indicii biochimici după 48 de săptămâni s-au normalizat.

Din figura 2 constatăm că ARN-HCV la inițierea tratamentului antiviral era pozitiv în 100% cazuri, după care se reduce treptat: după 4 săptămâni de tratament – cu 31,15% pacienți, după 12 săptămâni – cu 42,37%, după 24 săptămâni – cu 73,77%, la sfârșit de tratament ARN-HCV s-a redus la 88,53% din totalul de pacienți. ARN-HCV a rămas pozitiv la 7 persoane, ceea ce constituie 11,47% din bolnavii studiați.

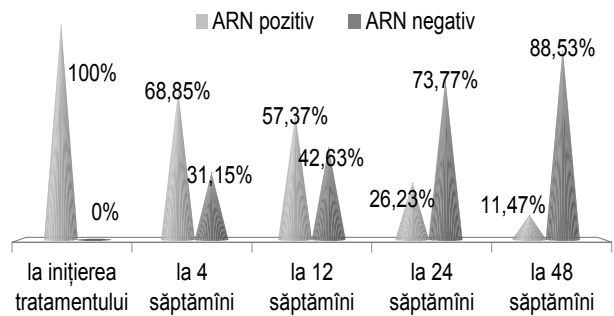


Figura 2. Dinamica ARN- HCV la pacienții cu HCV C pe parcursul tratamentului antiviral

## Concluzii

1. Durata bolii a fost de la 1 la 18 ani, mai frecvent de la 1 la 5 ani – 62,30% și 6-10 ani – 27,78%.

2. Infectarea cu virusul hepatic C a avut loc preponderent pe cale parenterală, constituind 95,08%, prin hemotransfuzii – 4,92% pacienți, intrafamilială – 3,25% și donatori de sânge – 1,63% pacienți.

3. Simptomatologia clinică s-a manifestat prin sindroamele astenovegetativ, dispeptic, hemoragipar.

4. Testele biochimice au indicat valori moderat crescute ale bilirubinei totale, ALAT și ale probei cu timol la inițierea tratamentului antiviral combinat pegasys și copegus, care la sfârșit de tratament au revenit la normă, iar la 7 pacienți transaminazele au rămas mărite.

5. La sfârșit de tratament antiviral combinat prin pegasys și copegus, reducerea ARN-VHC a avut loc la 88,52% din totalul de pacienți, fapt ce confirmă eficacitatea acestui tratament.

## Bibliografie

- Afdhal N., Diererich D., Pockros P., et al. *Epoetin alfa maintainis ribavirin dose in HCV- infected patients: a prospective double blind, randomized controlled study.* In: Gastroenterology, 2004, p.1302.
- Cârstea D., Ciutică I. *Infecția cu virusuri hepatice. Modalități evolutive și posibilități terapeutice.* Cluj-Napoca, 2002, p. 104-118.
- Dumbravă V. *Bazele hepatologiei.* Vol. I, Chișinău, 2010; p. 344-348.
- EASL *International Consensus Conference on Hepatitis C.* Paris, 26-28 February, 1999. Consensus statement. European Association for the Study of the Liver. In: J. Hepatol., 1999; nr. 30, p. 956-961.
- Lundh M., Arnholm B., Bjokman P., Hellstrand K. et al. *Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin.* In: J. Viral. Hepat., 2013; nr. 20(4), p. e82-e89 (www.medscape.com).
- Marc G., Ghany, David R., Nelson, Doris B., Strader, David L., Thomas, and Leonard B. *An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver,* 2011.

7. Matsuda F., Torii Y., Enomoto H. et al. *Anti-interferon- $\alpha$  neutralizing antibody is associated with nonresponse to pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin in chronic hepatitis C*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (10), 2012, p. 694-703.
8. Motavaf M., Safari S., Alavian S. *Therapeutic potential of RNA interference: a new molecular approach to antiviral treatment for hepatitis C*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (11), 2012, p. 757-765.
9. Pântea V. *Efecte adverse ale terapiei antivirale în hepatita virală C cronică și managementul lor*. În: Sănătate Publică și Management în Medicină. Materialele Conferinței a VII privind maladia infecțioasă în Republica Moldova „Actualități în patologia infecțioasă și cea parazită”, nr. 5, Chișinău, 2012, p. 5.
10. Pântea V. *Hepatitele virale acute și cronice*. Actualități. Chișinău, 2009, p. 148-180.
11. Pântea V. *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament*. Chișinău, 2011, p. 49-61.
12. Shiffman M., Salvatiere S., Hubbard S., et al. *Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon ribavirin, and epoetin alfa*. In: Hepatology, 2007, p. 46.
13. Sulkowski M., Lawitz E., Shiftman M. et al. *Final results of the ideal (individually dosing efficacy versus flat dosing) to assess optimal pegylated interferon therapy) phase MB study (abstract)*. In: Journal Hepatology, 2008, nr. 2, p. 5370.
14. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. *Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for chronic hepatitis C*. In: Nat. Genet., 2009; nr. 41, p. 1105-1109.
15. Tedder R., Tuke P., Wallis N., Wright M., Nicholson., Grant P. *Therapy-induced clearance of HCV core antigen from plasma predicts an end of treatment viral response*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 20 (1), p. 65-71
16. Wartelle-Bladou C., Le Folgoc G., Bourliere M., Lecomte L. *Hepatitis C therapy in non-genotype 1 patients: the near future*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (8), 2012, p. 525-536.
17. Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Rajender Reddy K., Marcellin P., Diago M. et al. *Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin*. In: Journal of Viral Hepatitis, nr. 19 (11), 2012, p. 766-774.

**Lilia Cojuhari**, dr. în med., conf. univ.,  
Catedra Boli Infecțioase FECMF  
USMF „N. Testemițanu”  
Chișinău, str. Ștefan cel Mare și Sfânt 163  
Tel. 0(22)205343; Mob. 069263301  
E-mail: lilia\_cojuhari@yahoo.com

## TACTICA DE TRATAMENT AL ANGIOMATOZEI HEPATICE

**Galina PAVLIUC, Sergiu PISARENCO, Maria DANU,**  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie nr. 2,  
LCȘ Hepatochirurgie

### Summary

#### *Treatment tactics of liver angiomatosis*

*Indications and contraindications for surgical treatment of hemangiomas are still widely debated in the literature. The results of examination and treatment of 43 patients aged from 42 to 65 years with angiomatosis of the liver, that were treated at the clinic between 1998 and 2013 are presented in this study. Among them were 35 women and 8 men. Solitary hemangiomas were detected in 32 and multiple in 11 patients. We analyzed the information content of the diagnostic methods and recommend to conduct a survey in the following algorithm: physical examination, multipositional ultrasound, ultrasound mode Doppler, CT with bolus enhancement. Scintigraphy was performed in patients with multiple angiomatosis to determine the volume of a functioning liver parenchyma. 13 patients were operated. Direct indications for surgery were peripheral tumors of large size (due to the danger of a rupture with the development of intra-abdominal bleeding), and progressive tumor growth. Preference is given to the enucleation of hemangiomas as sparing surgery with minimal blood loss. Postoperatively outflow of bile from the liver parenchyma was noted in 2 patients. There was not mortality after surgery. None-operated patients are recommended dynamic monitoring with the course of preventive treatment and gentle way of life.*

**Keywords:** *computed tomography, ultrasound, hemangioma of the liver.*

### Резюме

#### *Тактика лечения ангиоматоза печени*

*Вопросы показаний и противопоказаний к оперативному лечению гемангиом печени продолжают широко обсуждаться в литературе. В работе представлены результаты обследования 43-х больных с гемангиомами печени, находящихся на лечении в период с 1998 по 2013 г., в возрасте 42-65 лет, 35 женщин и 8 мужчин. Единичные гемангиомы обнаружены у 32, множественные у 11 пациентов. Диагностический мониторинг включал: общеклиническое обследование, УЗИ поли-позиционное, УЗИ в режиме доплерографии, КТ с болюсным усилением. Сцинтиграфия выполнялась при множественном ангиоматозе для определения состояния объема функционирующей паренхимы печени. Оперировано 13 больных. Прямыми показаниями к операции были периферические опухоли больших размеров, когда была опасность разрыва с внутрибрюшным кровотечением, а также прогрессивный рост опухоли, когда невозможно было исключить онкопатологию. Предпочтение отдавали энуклеации гемангиом, ор-*