

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.36-004-022.7:578.891:615.281.8(043.2)

AVRICENCO Mariana

**EFICACITATEA TERAPEUTICĂ A PREPARATELOR
ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ LA PACIENȚII CU
CIROZĂ HEPATICĂ PRIN VIRUS HEPATITIC C**

**321.09 – BOLI INFECȚIOASE, TROPICALE ȘI PARAZITOLOGIE
MEDICALĂ**

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală și Școala doctorală în Domeniul Științelor Medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Conducător

Holban Tiberiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

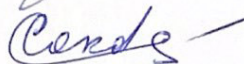


Membrii comisiei de îndrumare:

Iarovoi Liviu, dr. șt. med., conf. univ.



Cojocaru Stela, dr. șt. med., conf. univ.



Bîstrițchi Ina, dr. șt. med., conf. univ.



Susținerea va avea loc la data de 29.05.2024, ora 14.00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 19.03.2024 (*proces verbal nr.31*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Tcaciuc Eugen, dr. hab. șt. med., prof. univ.



Secretar:

Russu Irina, dr. șt. med., conf. univ.



Membrii:

Holban Tiberiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.



Referenți oficiali:

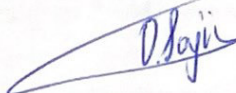
Aramă Victoria, dr. șt. med., prof. univ.



Bîstrițchi Ina, dr. șt. med., conf. univ.




Sajin Octavian, dr. șt. med.



Autor:

Avricenco Mariana



CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	5
LISTA TABELELOR	7
LISTA FIGURILOR.....	8
INTRODUCERE	9
1. INFECȚIA CU VHC ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL.....	13
1.1. Infecția cu VHC: epidemiologie, etiologie, variabilitate genetică și evoluția naturală	13
1.2. Ciroza hepatică cu VHC: explorări paraclinice, diagnostic, complicații.....	22
1.3. Tratamentul antiviral în infecția cu VHC	28
1.4. Tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC: obiective, răspuns la tratament, monitorizare, efecte adverse	33
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	39
2.1. Caracteristica generală a cercetării	39
2.2. Metode clinice și instrumentale de diagnostic	43
2.3. Metode utilizate la analiza rezultatelor obținute	47
3. EVALUAREA CARACTERISTICILOR GENERALE ALE POPULAȚIEI DE STUDIU	50
3.1. Repartiția după sex, vârstă, mediul de proveniență și durata maladiei a pacienților cu ciroză hepatică implicați în studiu	50
3.2. Evaluarea pacienților din studiu în funcție de stadializarea Child-Pugh, rigiditatea hepatică și maladiilor asociate	54
3.3. Analiza loturilor în funcție de schema de tratament antiviral, genotip și viremie.....	59
4. EVALUAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CU PAAD LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC.....	62
4.1. Dinamica parametrilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC tratați cu diferite scheme de PAAD.....	62
4.2. Dinamica parametrilor hematologici la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC tratați cu diferite scheme de PAAD	69
4.3. Estimarea acțiunii tratamentului cu PAAD asupra rigidității hepatice la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC	76
4.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC.....	80
4.5. Analiza evenimentelor adverse la terapia cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică virală C incluși în studiu.....	85
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE ȘI DISCUȚII	88

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	94
BIBLIOGRAFIE	96
ANEXE	110
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII.....	114
Declarația privind asumarea răspunderii	120
CV-ul AUTORULUI	121

LISTA ABREVIERILOR

AASLD/IDSA	Asociația Americană de Studiu a Maladiilor Ficatului (American Association for the Study of the Liver Diseases)
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ARN	Acid ribonucleic
Ac	Anticorpi
AFP	Alfa-fetoproteina
ALAT	Alaninaminotransferaza
ARN	Acid ribonucleic
ASAT	Aspartataminotransferaza
DCV	Daclatasvir
DZ	Diabet zaharat
CHC	Carcinom hepatocelular
CH	Ciroza hepatică
EA	Efecte adverse
EASL	Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (European Association for the Study of the Liver)
EMA	Agencia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency)
FA	Fosfataza alcalină
FDA	Agencia pentru reglementarea alimentelor și medicamentelor (The Food and Drug Administration)
FH	Fibroza hepatică
GGT	Gama-glutamyltransferaza
GT	Genotipurile VHC
HC	Hepatita cronică
HIV	Virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus)
HTP	Hipertensiunea portală
HVC	Hepatita virală C
IFN	Interferon
IFN-free	Tratament fără interferoni
LDV	Ledipasvir
OMS	Organizația Mondială a Sănătății

PAAD	Preparate antivirale cu acțiune directă
PCR	Reacția de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)
PEG-IFN	Interferon pegilat
RBV	Ribavirin
RH	Rigiditate hepatică
RVS	Răspuns virusologic susținut
SOF	Sofosbuvir
VHB	Virusul hepatitic B
VHC	Virusul hepatitic C
VHD	Virusul hepatitic D
VRH	Valoarea rigidității hepatice

LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1. Scorul Child-Pugh.....	44
Tabelul 3.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu la inițierea tratamentului antiviral cu PAAD.....	55
Tabelul 3.2. Caracteristica manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC incluși în studiu.....	55
Tabelul 3.3. Repartiația pacienților incluși în studiu în funcție de gradul de decompensare.....	56
Tabelul 3.4. Distribuția pacienților în loturile studiate în funcție de rigiditatea hepatică și Stadializarea Child-Pugh la inițierea terapiei antivirale cu PAAD.....	58
Tabelul 3.5. Distribuția pacienților din studiu în funcție de maladiile asociate la inițierea tratamentului cu PAAD.....	58
Tabelul 4.1. Evaluarea sindromului citolitic la pacienții din studiu înainte și după tratamentul cu PAAD.....	63
Tabelul 4.2. Evaluarea sindromului colestatic la pacienții cu ciroză hepatică VHC tratați cu PAAD.....	66
Tabelul 4.3. Dinamica parametrilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC tratați cu PAAD.....	68
Tabelul 4.4. Evoluția profilului glicemic la pacienții din studiu.....	69
Tabelul 4.5. Evoluția trombocitopeniei la pacienții tratați cu PAAD.....	70
Tabelul 4.6. Dinamica numărului de trombocite la inițiere și după tratamentul cu PAAD în funcție de stadializarea Child-Pugh.....	71
Tabelul 4.7. Evoluția parametrilor hematologici la pacienții tratați cu PAAD.....	74
Tabelul 4.8. Dinamica scorului APRI și FIB-4 la inițiere și după tratamentul antiviral.....	77
Tabelul 4.9. Evoluția rigidității hepatice la inițiere și după tratament la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu.....	78
Tabelul 4.10. Caracteristicile pacienților cu lipsa răspunsului la tratament.....	82
Tabelul 4.11. Ajustarea dozelor de RBV pe parcursul terapiei.....	85
Tabelul 4.12. Evenimente adverse înregistrate la pacienții din studiu.....	86

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1. Virusul hepatitic C – model structural și structură genomică.....	16
Figura 1.2. Evoluția naturală a infecției cu VHC.....	19
Figura 2.1. Designul studiului.....	42
Figura 3.1. Distribuția pacienților după grupe de vârstă.....	50
Figura 3.2. Distribuția pacienților în loturile de studiu după sex, %.....	51
Figura 3.3. Distribuția pacienților în funcție de durata maladiei din momentul depistării la pacienții din studiu.....	52
Figura 3.4. Distribuția pacienților în funcție de mediul de trai și durata maladiei din momentul depistării, %.....	53
Figura 3.5. Distribuția pacienților în loturile studiate în funcție de zile pat de spitalizare.....	54
Figura 3.6. Repartiția pacienților în funcție de rigiditatea hepatică, la inițierea terapiei cu PAAD,%.....	57
Figura 3.7. Distribuția pacienților în loturile studiate în funcție de genotipul VHC, %.....	59
Figura 3.8. Asocierea dintre valorile ARN VHC cantitativ și valorile rigidității hepatice până la tratamentul cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, kPa.....	60
Figura 4.1. Dinamica evoluției ALAT la pacienții cu ciroză aflați în tratament cu PAAD, U/l...64	64
Figura 4.2. Dinamica evoluției ASAT la pacienții cu ciroză aflați în tratament cu PAAD, U/l...64	64
Figura 4.3. Asocierea dintre valoarea ALAT și valoarea medie a rigidității hepatice la pacienții cu ciroză VHC la inițierea tratamentului cu PAAD, kPa.....	65
Figura 4.4. Răspunsul la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC, %.....	80
Figura 4.5. Repartiția pacienților în funcție de gradul viremiei la inițierea terapiei cu PAAD,%..	81

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Hepatita virală C este o maladie cu un impact semnificativ la nivel mondial. Datele Organizației Mondiale a Sănătății estimează aproximativ 71 de milioane de persoane pe glob infectate cu virusul hepatitic C (VHC) [1]. În Europa de Vest, aproximativ 5 milioane de persoane sunt infectate cu VHC: 30% din ei sunt candidați la transplant hepatic, iar 40% sunt în stadiul de ciroză hepatică [2].

În Republica Moldova, conform datelor cumulative, indicii de prevalență a morbidității HVC cronice au crescut de la 1855 cazuri în anul 2000 la 14928 cazuri în 2020 [3]. Prevalența infecției cu VHC în populația generală a fost estimată la 4,5-5,0%, predominând genotipul 1b - 98% [4; 5; 6]. În țara vecină, Ucraina, prevalența VHC în rândul populației generale a fost estimată la 4,0%, iar în România la 3,23% [2; 7]. Analizând caracteristicile după grupele de vârstă, s-a evidențiat că la adulți indicatorul este de 4,5 ori mai mare decât la copii [8].

Evoluția infecției cu VHC nu este constantă, iar progresia fibrozei se accelerează după vârsta de 50 de ani, indiferent de durata infecției [9]. Riscul anual de decompensare a cirozei hepatice la pacienții cu VHC constituie 3-5%, iar riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular este de 1,4-6,9%, mortalitatea fiind de 2%/an [10; 11; 12].

În contextul datelor expuse, putem concluziona că, din punct de vedere epidemiologic, infecția cu VHC are un impact major asupra sănătății publice. Astfel, strategia OMS pentru Sănătatea Globală 2015-2030 constă în stoparea transmiterii hepatitelor virale și accesul tuturor persoanelor cu hepatită virală la servicii de prevenire, prin creșterea numărului de persoane testate pentru VHC de la 20% la 90% și a pacienților tratați de la 7% la 80% [1].

VHC prezintă o variabilitatea genetică înaltă, astfel, fiind posibilă infectarea gazdei cu mai multe tulpini virale. Prin urmare, putem spune că există o corelație directă între variabilitatea genomică a VHC și severitatea maladii, precum și răspunsul la tratamentul antiviral. Rata răspunsului virusologic susținut (RVS) a crescut de la 5-20%, în monoterapia cu interferoni, până la 40-50%, în asocierea IFN cu RBV [13]. Oportunitatea administrării preparatelor antivirale cu acțiune directă (PAAD) este un avantaj major în tratamentul infecției cronice cu VHC, deoarece, cu reacții adverse minime, este redusă durata de tratament, prezintă posibilitate de administrare orală, o rată înaltă de RVS, scăderea rigidității hepatice, ameliorarea funcției hepatice [14]. Combinația de PAAD din diferite grupe și-a demonstrat efectul sporit, iar în prezent rata RVS ajunge, în cazul tratamentului cu PAAD, până la 85-98% chiar și la pacienții cu ciroză hepatică, îmbunătățind funcția hepatică cu circa 40% [15; 16; 17].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Evaluarea eficacității și siguranței terapiei cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C sunt importante în special pentru elaborarea măsurilor de control și aplicarea diferitor regimuri de tratament antiviral pentru a obține răspunsul virusologic susținut.

Studiile realizate până în prezent demonstrează că răspunsul virusologic susținut după tratamentul cu PAAD induce regresia cirozei hepatice și reduce riscul de mortalitate la pacienții cirofici [18; 19]. Totuși, riscul pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular, colangiocarcinomului și decompensării hepatice este încă semnificativ. Pacienții cu un grad de fibroză avansat și/sau cu risc sporit de dezvoltare a complicațiilor hepatice și extrahepatice necesită inițierea cât mai rapidă a terapiei antivirale. Datele obținute din studiile analizate sugerează că abordarea terapeutică corectă, precum și monitorizarea clinică a pacientului cu ciroză hepatică virală C, pot îmbunătăți calitatea vieții și preveni evoluția progresivă a maladiei spre carcinom hepatocelular sau decompensare. Prin urmare, supravegherea pe termen lung a acestor pacienți rămâne obligatorie.

În ansamblu, studiul are o semnificație importantă, luând în considerație morbiditatea înaltă a cirozei hepatice prin VHC în Republica Moldova, și se încadrează în strategiile și sarcinile prevăzute de Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D.

Scopul lucrării.

Studierea eficacității tratamentului antiviral cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică (prin evaluarea parametrilor clinici, biochimici, imagistici și de biologie moleculară) pentru optimizarea supravegherii și implementării schemelor eficiente de tratament.

Obiectivele lucrării

1. Evaluarea datelor clinice, indicilor biochimici, hematologici și a altor parametri paraclinici la bolnavii cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C la inițierea tratamentului antiviral.
2. Aprecierea (prin evaluarea indicilor biochimici, hematologici și testelor de biologie moleculară la 1, 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului antiviral) eficienței schemelor de tratament antiviral la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC: Sofosbuvir și Dclatasvir/Ledipasvir cu Ribavirin pe de o parte și Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir fără Ribavirin, pe de altă parte.
3. Evaluarea rigidității hepatice apreciată prin Fibroscan la inițierea tratamentului, la 6 și 12 luni după tratament.

4. Analiza reacțiilor adverse și a complicațiilor în timpul și după tratament antiviral la bolnavii cu ciroză prin VHC.
5. Elaborarea propunerilor privind perfecționarea algoritmilor de tratament antiviral la pacienții cu ciroză pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut.

Noutatea și originalitatea științifică

Pentru prima dată în Republica Moldova, pacienții cu ciroză hepatică prin VHC au posibilitatea de a urma tratamentul antiviral Interferon-free. De aceea, la astfel de pacienți, a fost posibilă aprecierea eficienței acestui tratament prin monitorizarea parametrilor clinici, paraclinici și testelor de biologie moleculară. Pentru a elimina definitiv infecția cu VHC și pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților au fost evaluate reacțiile adverse și complicațiile atât în timpul, cât și după finisarea terapiei antivirale

Problema științifică soluționată

A fost evaluată eficacitatea terapiei cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC în diferite stadii evolutive. A fost apreciată evoluția rigidității hepatice (apreciată prin Fibroscan) după terapia antivirală la această categorie de pacienți, precum și răspunsul la tratament cu obținerea răspunsului virusologic susținut. A fost analizată evoluția maladiei după tratament, în vederea decompensării cirozei sau dezvoltării carcinomului hepatocelular. De asemenea, au fost identificate și analizate efectele adverse ale terapiei antivirale.

Semnificația teoretică

Rezultatele obținute au permis evidențierea unor noi aspecte clinice și paraclinice ale tratamentului antiviral cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC în Republica Moldova, în dependență de vârstă, genotip, stadializare clinică și stadiul de fibroză.

Valoarea aplicativă a lucrării

1. Rezultatele obținute vor permite aprecierea eficienței terapiei antivirale la pacienții cu diferite stadii de ciroză prin VHC și elaborarea ulterioară a schemelor de tratament antiviral pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut.
2. Valorificarea rezultatelor în practica medicală prin realizarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D va contribui la diminuarea morbidității prin ciroza hepatică cu VHC și carcinomului hepatocelular.
3. Materialele tezei au fost publicate sub formă de articole și teze în diferite culegeri și reviste, au fost raportate la conferințe științifice, au fost implementate în practica medicilor infecționiști din țară, precum și în procesul didactic al Catedrelor de Boli infecțioase,

tropicale și parazitologie medicală și de Boli infecțioase a Facultății de Educație Continuă a Medicilor.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele cercetărilor efectuate pe parcursul structurării tezei de doctorat au fost prezentate la foruri internaționale și naționale. Teza a fost examinată și aprobată la ședința Catedrei de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală a USMF „N. Testemițanu” (proces - verbal nr. 3 din 14.11.2023) și în cadrul Seminarului științific de profil 313: Imunologie, microbiologie, virusologie, specialitatea 313.02 – Microbiologie, virusologie medicală; profilul 321: Medicină generală, specialitatea 321.09 – Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală (proces - verbal din 20.12.2023).

Publicații la tema tezei

Au fost publicate 15 lucrări științifice, dintre care: 3 fără coautori, 5 articole în reviste internaționale, 1 articol de sinteză, 9 articole în reviste științifice recenzate, precum și 1 brevet de inovație.

Volumul și structura tezei

Teza este compusă din următoarele compartimente: introducere, review-ul literaturii (capitolul 1), prezentarea materialelor și metodelor de cercetare (capitolul 2), prezentarea rezultatelor cercetărilor proprii (capitolele 3, 4), concluzii generale și recomandări practice și anexe. Teza este expusă pe 95 pagini text de bază, include 18 tabele și 16 figuri, 2 anexe, fundamentată pe 203 surse bibliografice, dintre care: 31 surse naționale și 172 surse de peste hotare.

Cuvinte cheie: ciroza hepatică virală C, tratament antiviral, Ledipasvir, Daclatasvir, Sofosbuvir, Ribavirin.

1. INFECȚIA CU VHC ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL

1.1. Infecția cu VHC: epidemiologie, etiologie, variabilitate genetică și evoluția naturală

1.1.1. Epidemiologie

Infecția cu VHC are un impact global semnificativ. Prevalența infecției cu VHC este de aproximativ 1% (71 milioane persoane), iar anual în lume se înregistrează 1,75 milioane de cazuri noi. HIV și VHC au căi comune de transmitere și se estimează că la nivel global există 2,3 milioane persoane ce prezintă coinfecție, iar 184 milioane de persoane prezintă anticorpi anti-VHC în sânge. Anual decedează 399 000 de persoane, cauza decesului fiind ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular [1].

Prevalența este mai crescută la persoanele între 30 și 49 ani, la bărbați și la anumite etnii - afroamericani și mexicani mai frecvent decât la europeni [5]. În Africa sub-sahariană de vest, prevalența de vârf este 15-19 ani, în Asia de Est – 20-24 ani [20].

Analizând datele statistice din Republica Moldova, s-a constatat că indicii de prevalență ai morbidității prin HVC cronică (2016-2020) denotă persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani ca fiind cea mai afectată grupă de populație [3].

În unele țări în curs de dezvoltare, unde, până în prezent, sunt folosite produse din sânge neverificate, calea esențială de transmitere a infecției cu VHC e reprezentată de intervențiile intravenoase cu echipament nesterilizat și/sau transfuzii de sânge. Prevalența infecției VHC variază semnificativ la nivel global. Astfel, în țările Europei de Vest, dar și în Australia, prevalența infecției cu VHC este sub 1% , iar în țările scandinave chiar mai puțin de 0,5% [1]. În Statele Unite, datorită consumului de droguri intravenoase, prevalența constituie 1,8% [1].

În România, conform datelor obținute în perioada anilor 2006-2008, aproximativ 600 000 de persoane sunt infectate cu VHC, iar în 98% din cazuri calea de transmitere a infecției este datorată utilizării drogurilor intravenoase [7].

Până în prezent, nu sunt date certe despre prevalența și incidența infecției cu VHC. Incidența infecției cu VHC este cu mult mai mare, dar fiind că în 75-80% cazuri infecția acută evoluează asimptomatic, depistarea acestor pacienți este dificilă. Majoritatea datelor care se raportează se referă la subgrupuri specifice.

Conform datelor statistice oficiale, în Republica Moldova se constată morbiditatea înaltă a infecției cu VHC și o creștere continuă a hepatitei cronice și cirozei hepatice.

În prezent, majoritatea cazurilor de hepatită virală acută depistate în țară sunt determinate de VHC, cu o pondere în creștere de la 3,3% în anul 1919, până la 78,3% în anul 2020 [3]. În perioada

anilor 2000-2020, incidența HVC cronice denotă o creștere a morbidității de la 8,32 (2000) la 46,7 (2020) cazuri la 100 mii populație [3].

De asemenea, sunt în creștere și indicii de prevalență a morbidității HVC cronice de la 1855 cazuri (43,4 cazuri la 100 mii populație) în 2000, până la 14928 cazuri (421,09 cazuri la 100 mii populație) în 2020 [3]. Analiza morbidității prin HVC cronică în funcție de vârstă și sex, denotă o predominare a sexului feminin, cu ponderea prevalentă a vârstei de 65-69 ani, iar printre bărbați cei mai afectați au vârsta cuprinsă între 55 și 64 de ani [3].

Totodată, se remarcă și o creștere a ponderii cirozei hepatice prin VHC de la 21,4% (2005) la 39,1% (2020) [3; 21]. Prevalența morbidității prin ciroza hepatică cu VHC este în creștere: de la 229 cazuri în 2000, până la 1960 cazuri în 2020 [3]. Datele din literatură relevă faptul că Republica Moldova ocupă primul loc în Europa la mortalitatea prin ciroza hepatică, iar România este pe locul 2 (primul loc la femei) [22; 21].

Infecția cu virusul hepatitic C înregistrează o receptivitate largă, iar grupele populaționale cu risc înalt sunt: personalul medical, consumatorii de droguri, recipienții de sânge și organe, persoanele HIV infectate, hemodializate [23]. Se consideră receptivă la infecția cu VHC toate persoanele care nu au suportat HVC în una din formele sale, fiind anti-VHC seronegative.

Cel mai mare risc de infecție îl au consumatorii de droguri, prevalența infecției VHC la nivel global printre ei fiind de aproximativ 67% [5; 23].

Un alt grup populațional infectat cu VHC este prezent în penitenciare (2,2 milioane de persoane infectate), cu cea mai mare prevalență a genotipului 3a [24; 25].

Tratamentele stomatologice constituie factor de risc important în răspândirea infecției cu VHC. Din studiile efectuate în SUA s-a stabilit că rata de infectare cu VHC printre stomatologi constituie 2-9,3% [26].

Într-un studiu efectuat în Republica Moldova, care avea drept scop stabilirea particularităților epidemiologice ale VHC la persoanele din grupurile cu risc sporit de infectare, s-a demonstrat că seroprevalența anti-VHC la lucrătorii medicali a fost de $3,5 \pm 0,6\%$, fiind considerat un nivel înalt ($p < 0,001$), comparativ cu populația generală (lotul martor). Astfel, s-a constatat că la medici seroprevalența a fost de $6,3 \pm 1,9\%$, la asistentele medicale - $2,5 \pm 0,7\%$, iar la personalul auxiliar - $3,7 \pm 1,2\%$ [6].

Analizând datele privind căile de transmitere a HVC acute, s-a constatat că, în perioada anilor 2016-2020, din 197 cazuri depistate de HVC acută doar în 19,23% cazuri a fost identificată calea de transmitere. Astfel, în 15,2% cazuri transmiterea a fost pe cale sexuală, 3,49% a fost

nosocomială, 1,16% - utilizarea drogurilor injectabile, iar în 80,23% cazuri nu a fost identificată calea de transmitere [3].

Numeroasele studii efectuate au demonstrat că pacienții multitransfuzati și cei care primesc hemoderivate sunt frecvent victimele VHC. Totuși, s-a stabilit că la nivel global incidența anticorpilor anti-HCV în rândul pacienților hemodializați variază în limite mari de la 10,5–24%, iar prevalența anticorpilor anti-VHC variază semnificativ de la o țară la alta: de la 5–85%, ajungând până la 95% în unele țări din Orientul Apropiat [27; 28].

Copiii născuți din mame infectate VHC constituie o altă categorie de persoane cu risc, acesta fiind estimat la 4-8% și crește până la 25% la mamele care au coinfecție HIV. Totuși, nou-născuții cu VHC suportă o formă ușoară de boală, cazurile severe fiind excepționale. Totodată, transmiterea perinatală a infecției cu VHC se poate demonstra numai prin determinarea ARN –VHC a nou-născutului la 3 luni, deoarece Ac anti–VHC transmiși de la mamă la copil, în mod natural, dispar aproximativ în 6-12 luni, motiv din care nu se recomandă testarea copilului la Ac înainte de 18 luni [24; 29; 30].

În Republica Moldova, procesul epidemic al morbidității infecției acute cu VHC înregistrează o incidență mai mare la adulți comparativ cu copii. Astfel, se înregistrează o scădere a morbidității infecției cu VHC la copii, de la 0,43 cazuri (2008) la 0,13 cazuri (2019) la 100 mii populație, iar în 2020 nu s-au înregistrat cazuri de infectare cu VHC la copii [3].

Transmiterea sexuală este considerată scăzută, fiind de 4% la cuplurile heterosexuale și 3% la cele homosexuale. Totuși coinfecția cu HIV crește acest risc [31].

Căile de transmitere a infecției cu VHC menționate anterior sunt cele mai cunoscute până în prezent, dar la 7% de pacienți nu se poate identifica calea de transmitere [32].

De regulă, depistarea pacienților infectați cu VHC se face incidental, atunci când se evidențiază un nivel crescut al transaminazelor, iar aproximativ 30% din pacienți cu infecție cronică cu VHC au niveluri normale ale transaminazelor [33]. Până în prezent, OMS nu are recomandări oficiale cu privire la screening-ul pe bază de populație a infecției cu VHC, de aceea depistarea acestei infecții se efectuează incidental sau prin screening-ul populației de risc.

1.1.2. Etiologie

Virusul hepatitis C este un virus ARN pozitiv monocatenar, din familia Flaviviridae, genul Hepacivirus. Virusul hepatitic C este un virus cu înveliș lipidic de aproximativ 40-60 nm în diametru. Nucleocapsida virală este înconjurată de o anvelopă constituită dintr-un strat lipidic, la suprafața căreia se află proteinele de înveliș E1 și E2.

Genomul VHC este compus din aproximativ 9400 nucleotide și conține o singură genă codantă și 2 regiuni terminale (3' și 5') netranslate – 5'UT, 3'UT (untranslated).

Regiunea 5' necodificată (5'NTR), de circa 340 nucleotide, este cea mai stabilă regiune a genomului, fiind utilizată ca marker în PCR, și intervine în replicarea VHC și în patogenia infecției cu VHC [24]. Regiunea 3' necodificată (3'NTR) are o lungime variabilă și conține proteine nonstructurale (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (figura 1.1).

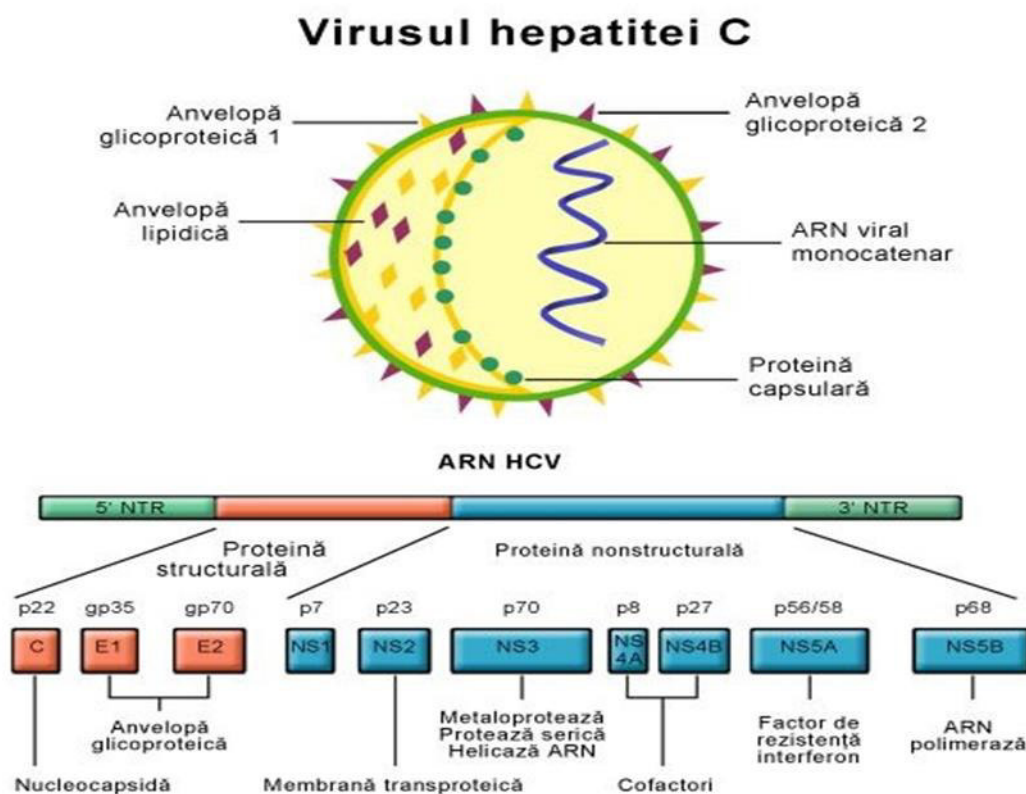


Figura 1.1 Virusul hepatitic C – model structural și structură genomică (Expert Reviews in Molecular Medicine, 2003 Cambridge University Press)

Capsida icosaedrică este constituită din proteina capsidală (C) localizată intracelular în reticulul endoplasmatic și în nucleol. Proteina de capsidă (core) C este o proteină HCV înalt conservată și se presupune că poate fi implicată în mai multe reacții celulare: semnalizarea celulară, apoptoza, metabolismul lipidic și carcinogeneza [34; 35].

Proteine nonstructurale:

- NS2 este o metaloproteină cu rol de scindare a NS2 de NS3, care codifică o proteină intens hidrofobă găsită în asociație cu membrana celulară;

- NS3 participă activ la replicarea VHC prin desfacerea și expunerea matricei ARN pentru a fi copiată de ARN-polimeraza. Funcția proteazică a NS3 are un rol important în infectivitatea virală și reprezintă ținta terapierilor antivirale [36];
- NS4 este o proteină hidrofobă legată de membrană, ce se divizează în alte două proteine: NS4a și NS4b. NS4a este un polipeptid format din 54 aminoacizi și aparține porțiunii N terminale. NS4b conține 217 aminoacizi și aparține regiunii C terminale [35];
- NS5 se clivează în două proteine: NS5a și NS5b. NS5a este o proteină compusă din 458 aminoacizi situată în extremitatea N terminală și deține funcții multiple în replicarea virală. Proteina NS5a a virusului hepatitei C s-a dovedit a fi implicată în dezvoltarea carcinomului hepatocelular [37]. NS5b este compusă din 591 aminoacizi și este situată în regiunea C terminală cu rol în sinteza ARN-polimerazei ARN-dependente [38];
- Proteina p7 este o proteină membranară (compusă din 63 aminoacizi) și este localizată între E₂ și NS2. S-a demonstrat că p7 are rol esențial în formarea virionilor infecțioși [36];
- Proteina F sau core+1 variază de la 126 la 161 aminoacizi în funcție de genotip, fiind inițial situată în reticulul endoplasmatic. Într-un studiu efectuat *in vitro*, s-a demonstrat că durata de viață a acestei proteine este scurtă, iar determinarea anticorpilor anti-F în plasma persoanelor infectate arată că pe parcursul infecției proteina se exprimă [39].

1.1.3. Variabilitatea genetică a VHC

Variabilitatea genetică este modul prin care VHC persistă în organismul uman, este omis de acțiunea sistemului imun și determină evoluția cronică a maladiei.

Genomul VHC a fost prezentat în 1991 de către Choo, iar prima variantă clonată a fost denumită 1a. Comitetul Internațional de Taxonomie a Virusurilor (International Committee on Taxonomy of Viruses) a clasificat virusurile hepatitei C (izolate până în prezent) în șase grupuri filogenetice distincte. Cele 6 grupuri genetice majore diferă între ele în proporție de 30%; între subtipuri diferența este de 20%, iar în cadrul aceluiași subtip diferența este de până la 10% [40].

Genotipurile VHC influențează severitatea maladiei și fac posibilă infectarea succesivă cu mai multe tulpini virale. De asemenea, variabilitatea genetică a VHC nu numai influențează răspunsul la terapia antivirală, dar este și motivul ce împiedică prepararea de vaccinuri eficiente [10]. Asocierea dintre genotip și severitatea maladiei au rămas încă neclare. Totuși, unii autori raportează o asociere mai frecventă a genotipului 1b cu bolile hepatice severe și risc major de dezvoltare a carcinomului hepatocelular spre deosebire de alte genotipuri [24; 37]. În prezent, se atestă o prevalență globală a următoarelor subtipuri: 1a, 1b, 3a, 2a și 4a, care sunt asociate cu folosirea de droguri intravenoase, dar și de practicile medicale moderne.

Conform datelor recente de prevalență globală VHC, predomină genotipul 1, fiind responsabil pentru 46,2% din toate cazurile de infecție VHC, genotipul 3 – în 30,1% cazuri, genotipurile 2, 4 și 6 – în 22,8% din cazuri, iar genotipul 5 în <1% din cazurile de infecție VHC [41]. Cercetările efectuate la noi în țară, precum și în țările vecine (România și Ucraina), au stabilit prevalența genotipului 1b, acesta fiind depistat la peste 90% dintre cei cu infecție VHC [4; 42; 43].

Genotipul 2 este comun în cea mai mare parte a Asiei, în special Estul Asiei. Subtipurile 2a și 2b sunt, de obicei, decelate în America de Nord, subtipul 2c – în nordul Italiei [44].

Începând cu anul 1960, genotipul 3 cunoaște o rapidă și largă răspândire în Europa și Statele Unite la consumatorii de droguri pe cale intravenoasă. Totodată, în comparație cu alte genotipuri, genotipul 3 al VHC a fost recent asociat cu progresia mai rapidă a fibrozei [6; 32; 45].

Prevalența globală a genotipurilor 4, 5 și 6 este mai mare de 20% din toate cazurile de infecție cu VHC [41]. Genotipul 4 constituie peste 90% din toate cazurile de infecție cu VHC în Egipt, fiind foarte răspândit și în Africa sub-sahariană, și în Orientul Mijlociu [1; 32]. În Europa, prevalența acestui genotip a crescut datorită imigranților. Genotipul 5 al VHC este decelat cu precădere în Africa de Sud, reprezentând în această țară 40% din totalul genotipurilor VHC. În același timp, focare de genotip 5 al VHC au fost înregistrate în Franța, Spania, Siria și Belgia. Modurile principale de transmitere al acestui genotip sunt calea iatrogenă și transfuziile de sânge [6; 29]. Până în prezent, a fost raportată o singură infecție cu genotipul VHC 7, în Canada, la o persoană ce provenea din Africa Centrală [41].

1.1.4. Evoluția naturală a infecției cu VHC

Virusul hepatitic C poate determina atât infecții acute, cât și cronice. După expunerea la VHC, 55-80% din persoanele infectate dezvoltă infecție cronică, iar în majoritatea cazurilor evoluția infecției în primii 20 de ani este fără manifestări clinice semnificative sau complicații [46]. Rata de apariție a cirozei este de 2-4% după 20 de ani de la infecție în cazul copiilor și tinerilor și de 20-30% după 20 de ani de evoluție a infecției în cazul persoanelor infectate după vârsta de 40 de ani [47; 48].

În ceea ce privește evoluția naturală a infecției cu VHC, statisticile sunt diferite. Dintre acestea am ales varianta prezentată de Ivan Gardini (figura 1.2).

Infecția acută cu VHC este definită prin prezența virusului în primele 6 luni de la expunere și, de regulă, este asimptomatică determinând foarte rar forme fulminante. Anticorpul anti VHC apar în timpul infecției acute și persistă toată viața, iar persoanele care posedă acești anticorpi trebuie investigați pentru a confirma diagnosticul de infecție cronică.

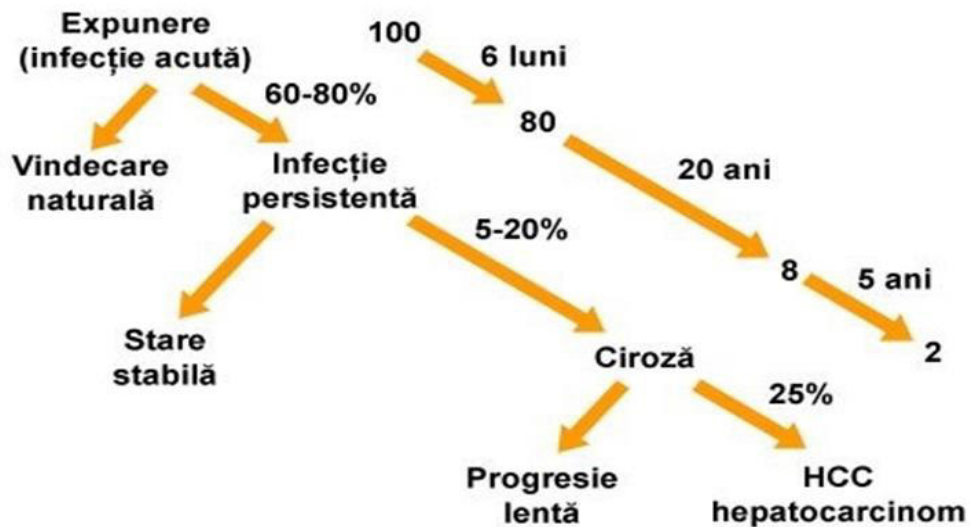


Figura 1.2 **Evoluția naturală a infecției cu VHC**

Vindecarea spontană după infecția acută are o rată de 15–20%, mai mare la tineri și la subiecții care dezvoltă forme icterice. Aproape 85% din pacienții infectați nu realizează clearance-ul viral după 6 luni, acesta fiind un marker al apariției hepatitei cronice cu VHC [5; 23]. În urma mai multor studii efectuate, au fost identificați următorii factori care par să influențeze eliminarea spontană a virusului:

- vârsta în momentul infectării: 40-45% din copiii născuți din mame infectate cu VHC se vindecă spontan, ceea ce este diferit de infecția cu VHB; unele studii au arătat că pentru persoanele infectate până la 20 ani șansele de vindecare sunt mai mari (70%) comparativ cu cei infectați după 20 ani (24%) [47; 30];
- rasa: studiile au arătat că pacienții din rasa negroidă se vindecă numai în 14% din cazuri, pe când caucazienii în proporție de până la 32% [46];
- statusul imun în momentul infectării: studiile au arătat că pacienții coinfectați cu HIV prezintă cronicizarea infecției cu VHC în proporție mai mare decât persoanele imunocompetente [49].

Fibroza hepatică este un marker de prognostic privind evoluția infecției cu VHC. Astfel, se pot individualiza trei tipuri de progresie a fibrozei: tipul rapid progresiv (dezvoltă ciroză în mai puțin de 20 de ani), tipul intermediar (dezvoltă ciroză între 20-50 ani), tipul lent progresiv (fără evoluție spre ciroză sau evoluție foarte lentă în mai mult de 50 de ani) [50].

Multiple studii au demonstrat faptul că rigiditatea hepatică reprezintă unul din elementele-cheie în evoluția hepatopatiilor cronice și este un factor important în creșterea rezistenței vasculare și a presiunii în sistemul venos port, în stadiile incipiente ale hipertensiunii portale [51].

O meta-analiză a 111 studii a relevat că progresia rigidității hepatice a fost neliniară, cu un risc estimat de ciroză de 16% și 41% după 20 și, respectiv, 30 de ani de infecție [52]. Alte studii au arătat, de asemenea, o dezvoltare neliniară, cu accelerare majoră a progresiei rigidității hepatice după vârsta de 50 de ani [53]. Un studiu bazat pe rezultatele autopsiilor efectuate la consumatorii de droguri injectabile a arătat fibroză și ciroză avansată în 35% din cazuri cu durata bolii de 25 de ani sau mai mult [54].

Cercetătorii au identificat câțiva factori care influențează regresia sau evoluția rigidității hepatice. Nu au existat asocieri semnificative cu sexul pacientului, vârsta, rasa/etnia, obezitatea, alte afecțiuni medicale sau complicațiile cirozei. Totuși, diabetul și varicele esofagiene au fost asociate cu o probabilitate mai mică de ameliorare a fibrozei. Regresia rigidității hepatice a fost semnificativ asociată cu modificările valorilor enzimelor hepatice ALAT, ASAT și scorului APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) [55].

Într-un studiu în care a fost supravegheată evoluția bolii hepatice sub tratament, s-a efectuat urmărirea morfologică periodică și compararea rezultatelor de stadializare și monitorizare a fibrozei intra- și postoperator, la distanță. În cazul comparării examenului histologic al piesei operatorii (ficat) cu rezultatul preoperator prezentat de Fibroscan s-a constatat că cele două examinări au dat rezultate concordante în 75% [56]. Astfel, analiza efectuată demonstrează că există o bună corelație între cele două metode de stadializare și monitorizare a rigidității hepatice, iar rezultatele obținute ne îndreptătesc să recomandăm utilizarea de rutină a Fibroscanului în examinarea pacientului cirotic supus tratamentului antiviral.

Carcinomul hepatocelular este una din cele mai frecvente localizări de cancere pe glob, fiind pe locul trei printre cauzele de mortalitate prin boli maligne. Incidența CHC este de peste 600 000 cazuri noi anual și este în continuă creștere atât în țările din Europa, cât și din America. Circa 80% dintre pacienții cu CHC au în antecedente ciroza hepatică cu VHC (Europa, SUA, Japonia) [19].

Nu există o corelație demonstrată între încărcătura virală ARN VHC și riscul de dezvoltare a CHC [57]. Factori adiționali ce cresc riscul de dezvoltare a CHC sunt considerați: consumul de alcool, obezitatea și diabetul zaharat. Aceștia cresc riscul de malignitate hepatică de la 4-40 ori la pacienții cu infecție cronică cu VHC [58].

Datele prezentate în rapoartele statistice din Republica Moldova privind tumorile maligne ale ficatului și căilor biliare pentru anii 2010-2020 relevă o creștere a morbidității de la 8,1% la 100 mii locuitori în anul 2010, până la 11% la 100 mii locuitori în anul 2020, iar incidența cazurilor noi depistate s-a redus de la 7,4% la 100 mii locuitori în anul 2010, la 6,2% în anul 2020 [3]. Totuși, datele din rapoartele statistice din Republica Moldova nu ne permit să analizăm mortalitatea prin aceste maladii în dependență de factorul viral [3].

Incidența CHC în ficatul non-cirotic variază între 10-55%, fiind caracterizate ca uninodulare, incapsulate și par a fi mai mari decât hepatocarcinoamele grefate pe ficatul cirotic. Nodulii regenerativi sau nodulii hiperplazici în ciroza hepatică prezintă un semn de alarmă și apar în urma unor proliferări celulare repetitive [59].

Conform statisticelor recente făcute în Uniunea Europeană, mai mult de 90% din pacienții cu CHC sunt diagnosticați cu ciroză hepatică [60]. Studiile efectuate în ultimii ani au demonstrat o incidență mai mare a CHC la bărbați, iar factorii care ar favoriza aceasta evoluție nu se cunosc cu certitudine, mizându-se pe o prevalență sex-specifică (consum de alcool mai ridicat, susceptibilitate genetică, nivel crescut de androgeni, consum de tutun) [61].

Diagnosticul de CHC se bazează, în principal, pe examinările prin metode imagistice de înaltă performanță (CT sau RMN cu substanță de contrast), iar biopsia în astfel de cazuri nu este obligatorie pentru diagnostic. Diagnosticul este sugerat de modificările vasculare de peste 1 cm, tipice carcinomului pentru orice nodul. Astfel, CHC este considerat una dintre cele mai vascularizate tumori solide, fiind asociat cu o hipervascularizare în faza arterială a injectării substanței de contrast și fenomen de wash-out în faza venoasă [58].

Nivelul seric al AFP (marker tumoral asociat carcinomului hepatic), pe lângă faptul că este un biomarker pentru CHC, este și un indicator în unele criterii noi de selecție a beneficiarilor de transplant hepatic, precum și pentru definirea claselor moleculare de CHC [62]. Până în prezent, singurele opțiuni terapeutice cu potențial curativ sunt rezecția și transplantul hepatic. Din păcate, din cauza determinărilor secundare și a gravității bolii de fond, doar 20-40% dintre pacienți sunt eligibili pentru rezecție [63; 64].

În cazul pacienților cirofici, prognosticul este dependent de gradul alterării funcției hepatice, care este evaluat, de regulă, prin scorul Child-Pugh. Totuși, câteodată există riscul ca severitatea maladiei hepatice să fie subestimată. În prezent, transplantul hepatic oferă rezultate bune la pacienții cu afectare tumorală limitată care îndeplinesc criteriile Milano (CHC mai mic de 5 cm sau mai puțin de 3 noduli sub 3 cm). Supraviețuirea la 1 an ajunge la 85%, iar la 5 ani până la 75%, rata de recurență tumorală fiind de aproximativ 10% [59; 65; 66]. Recurența tumorală este

principala cauză a eșecului tratamentului chirurgical; se întâlnește în 80-90% din cazuri și este determinată de invazia vasculară ce conduce la formarea de tumori microsatele intrahepatice (recurența precoce) și/sau progresia maladiei de fond (recurența tardivă) [67].

Până recent, pacienții cu CHC asociat infecției cu VHC aveau rata de supraviețuire mai redusă decât a cei cu CHC de altă etiologie. Acest fapt se datora lipsei unui tratament eficient pentru infecția cu VHC. Totuși, noile scheme de tratament antiviral interferon-free au ameliorat semnificativ aceste date.

1.2. Ciroza hepatică cu VHC: explorări paraclinice, diagnostic, complicații

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final evolutiv al oricărei afecțiuni hepatice, fiind consecința distrugerii celulelor hepatice și reducerii capacității de regenerare a țesutului hepatic.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză, tabloul clinic și pe investigațiile paraclinice. Astfel, trebuie precizată atât forma clinică a bolii, cât și stadiul ei evolutiv, de acestea depinzând, în mare măsură, atitudinea terapeutică. Pe plan mondial, conform datelor statistice, ciroza hepatică reprezintă a zecea cauză de deces.

1.2.1. Explorările paraclinice în ciroză

A. Testele de laborator

- Hemoleucograma poate fi normală sau poate decela: anemie normocromă, normocitară (posthemoragică); hipocromă microcitară (hemoragii oculte din gastropatia portală); anemie macrocitară (deficit de folați). Leucopenia și trombocitopenia apar ca rezultat al hipesplenismului.
- Testele enzimatic (ALAT, ASAT): afecțiunile hepatice sunt cea mai importantă cauză a alterării ALAT și ASAT, de aceea acești indici sunt markeri ai sindromului de citoliză. În cirozele hepatice creșterea acestor enzime este moderată, deoarece masa celulară este redusă. Coeficientul de Ritis (ASAT/ALAT): micșorarea lui ($\leq 0,7$) confirmă geneza "hepatică" a hipertransaminazemiei; majorarea acestui indice ($\geq 1,3$) are altă geneză, iar în afecțiunile hepatice alcoolice acest coeficient este > 2 [68; 69]. În hepatita cronică virală C, raportul crescut ASAT/ALAT este în corelație, mai curând cu rigiditatea hepatică decât cu activitatea necroinflamatorie, iar valoarea acestuia între 1,4-2 este predictivă pentru progresia hepatitei virale cronice C în ciroză [70]. Prin urmare, raportul AST/ALT de $> 1,4$ la un pacient cu boală hepatică nealcoolică ar trebui să sugereze prezența cirozei.
- Testele sindromului de colestază (fosfataza alcalină (FA), gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP): în absența afecțiunilor osoase, creșterea FA serice indică afectarea funcției excretorii hepatice. Creșterile activității FA în afecțiunile biliare se datorează retenției FA

produse de celulele care mărginesc căile biliare. În bolile obstructive ale ficatului și afecțiunile toxice/alcoolice, GGTP crește în mediu de 12 ori, pe când FA – în mediu de 3 ori [68; 69]. Hepatita virală cronică poate evolua și spre carcinom hepatocelular, iar GGT este un predictor al acestei complicații [70].

- Teste ale metabolismului bilirubinei (bilirubina totală, directă, indirectă): bilirubina totală poate fi normală sau crescută, cu valori mai mari ale bilirubinei directe.
- Teste ale metabolismului proteic (albumina): atunci când este o distrucție masivă a țesutului hepatic sau înlocuirea acestuia (prin fibroză) a parenchimului hepatic în ciroza hepatică se dezvoltă hipoalbuminemia. Concentrațiile de albumină sunt un marker al decompensării în ciroza hepatică.
- Testele sindromului hepatodepresiv (proteina generală, indice protrombinic, fibrinogenul) reflectă funcția de sinteză a hepatocitelor. De asemenea, în sindromul hepatodepresiv intră și hipoalbuminemia și sunt diminuate concentrațiile colesterolului și colinesterazei.

B. Metode imagistice

- Ecografia abdominală este considerată o procedură indispensabilă în diagnosticul cirozei hepatice. Această investigație este neinvazivă și ne poate furniza informații importante, mai cu seamă la pacienții cu ciroză hepatică. Diagnosticul ecografic al cirozei hepatice este relativ simplu, mai ales în formele avansate. Examenul ecografic ne poate furniza date suficiente pentru: stabilirea diagnosticului, aprecierea dimensiunilor splinei, prezența lichidului ascitic, aprecierea hipertensiunii portale și prezența circulației colaterale. Totuși, această investigație nu ne permite să apreciem gradul de activitate al maladiei, precum și gradul de fibroză având o specificitate și sensibilitate mică în stadiile precoce. Conform datelor unor studii din literatura de specialitate în care a fost evaluată eficacitatea ultrasonografiei în diagnosticarea cirozei hepatice, s-a stabilit acuratețea metodei cu sensibilitate (Se) de 87,8% și specificitate(Sp) de 97,6% [71].
- Tomografia computerizată (CT), Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) evidențiază un parenchim hepatic neomogen sau caracteristic al hipertensiunii portale (ascita, splenomegalia, șunturi porto-sistemice) [72]. CT cu substanță de contrast permite vizualizarea circulației colaterale perisplenice, para-esofagiene, prezența ascitei și dilatarea venei porte, diferențierea nodulilor de regenerare de cancerul hepatic incipient. RMN -ul nu furnizează informații suplimentare față de tomografie. CT are Se 84-96% și Sp 86-100% în depistarea leziunilor de focar, iar RMN are Se 98% și Sp 87% în diagnosticarea proceselor tumorale [48].

- Endoscopia digestivă superioară ne permite evidențierea și aprecierea gradului varicelor esofagiene. Prezența acestor varice reprezintă un semn major de hipertensiune portală și evoluție a maladiei în ciroză hepatică.

C. Biopsia hepatică a prezentat mult timp “gold standard”-ul de diagnostic al cirozei, însă prezintă costuri crescute și riscuri destul de importante. Aceste limitări au dus la dezvoltarea metodelor non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice [72]. Puncția hepatică este contraindicată în ascitele voluminoase și tulburările de coagulare (trombocite sub 60.000), iar în cirozele macronodulare pot fi rezultate fals negative.

D. Metode non-invazive de evaluare a rigidității hepatice

Elastografia unidimensională cu ultrasunete (Fibroscan) stratifică rigiditatea hepatică măsurând viteza unei unde elastice propagate la nivel hepatic, ce este direct legată de elasticitatea țesutului și este considerată standardul non-invaziv în măsurarea rigidității hepatice [73; 74]. Procedura poate fi efectuată ori de câte ori este necesar, în special pentru evaluarea rezultatelor unui tratament, iar volumul de parenchim hepatic analizat este cu mult mai mare decât cel obținut prin biopsie hepatică [74]. Rezultatele reunite ale mai multor cercetări au arătat că Fibroscanul are o Se de 83% și o Sp de 89% pentru detectarea cirozei [75]. Multiple cercetări furnizează rezultate referitoare la veridicitatea metodei pentru diagnosticul pozitiv de ciroză hepatică: în infecția cu VHB este de 13,4 kPa, în infecția VHC – 12,5 kPa, în colangita primară sclerozantă – 17,3 kPa, în steatoza hepatică alcoolică – 22,4 kPa, în ficatul gras nealcoolic – 10,3 kPa [73; 76]

Unele studii au prezentat rezultate privind detectarea varicelor esofagiene prin intermediul Fibroscan, prezența varicelor esofagiene fiind corelată cu elasticitatea hepatică mai mare de 19,5kPa, varice esofagiene gr II-III fiind prezente în intervalul de rigiditate de la 27,5 – 47,2 kPa, pragul pentru hemoragia variceală atingând 62,7 kPa. Astfel, elastografia tranzitorie are o Se de 76% și Sp de 78% pentru detectarea varicelor esofagiene în ciroza hepatică de etiologie virală [77]. Prin urmare, la momentul actual, elastografia tranzitorie nu a reușit să înlocuiască endoscopia digestivă superioară în diagnosticul varicelor esofagiene.

1.2.2. Diagnosticul stadial

În CH sunt cunoscute mai multe stadii evolutive, astfel, clinic, se cunosc 2 forme: ciroza compensată (supraviețuire 10-12 ani) și decompensată (supraviețuire 2-3 ani).

Severitatea cirozei se apreciază cu scorul Child-Turcotte-Pugh și reprezintă cel mai comun instrument, utilizat până în prezent. Acest scor este folosit pentru a estima prognosticul bolilor hepatice cronice la pacienții în stadii avansate de boală. Scorul Child-Pugh implică 5 parametri

alterați în bolile hepatice, iar severitatea lor este gradată de la 1 la 3. Astfel, clasificarea este următoarea: stadiul A: 5-6 puncte; stadiul B: 7-9 puncte; stadiul C: 10-15 puncte [48; 78].

Sistemul de scorificare Child-Pugh permite clasificarea clinică a pacienților și identificarea celor aflați în stadiul final al bolii. Totuși, în stadiile incipiente ale cirozei, acest scor nu poate estima cu exactitate unele aspecte ale bolii hepatice cum ar fi: rata de decompensare, progresia clinică sau riscul de mortalitate. De Franchis și colaboratorii au propus la Conferința Consens Baveno IV din 2005 o nouă stadializare a cirozei hepatice care este în vigoare până în prezent [79; 80]. Acest model propus respectă evoluția stadială a cirozei hepatice în cele două faze: compensată și decompensată și permite încadrarea pacienților aflați în stadiul de ciroză în patru stadii distincte, fiind apreciate posibilitățile de evoluție ale maladiei la astfel de pacienți. Fiecare stadiu este apreciat în funcție de prezența/absența varicelor esofagiene, ascitei și/sau hemoragiei digestive superioare. Astfel, ciroza hepatică compensată se include în stadiul 1 (ciroză cu absența varicelor esofagiene și a ascitei), stadiul 2 (ciroză hepatică cu varice esofagiene fără sângerare variceală, fără ascită), iar ciroza decompensată se încadrează în stadiul 3 (ciroză cu ascită, cu/fără varice esofagiene) și stadiul 4 (ciroză hepatică cu hemoragie din varice cu/fără ascită) [79; 78]. Prin urmare, elementul cheie care face diferența între compensat și decompensat este ascita.

Rata de cronicizare și progresia către CH corelează cu vârsta dobândirii infecției (mai mare de 40-50 ani), sexul masculin, prezența coinfecției VHB/HIV, consumul de alcool, severitatea fibrozei hepatice, prezența steatozei [7; 81].

Totodată, un diagnostic de ciroză compensată este asociat cu un risc de deces de 4,7 ori mai mare comparativ cu populația generală, iar ciroza decompensată este asociată cu un risc de 9,7 ori mai mare [81].

1.2.3. Complicațiile cirozei

Cele mai frecvente complicații apărute ca urmare a hipertensiunii portale sunt: ascita (50% dintre bolnavi dezvoltă ascită într-un interval de 10 ani din momentul diagnosticului), encefalopatia hepatică și hemoragia variceală (25% dintre bolnavi) [12].

Într-un studiu ce a cuprins 200 de pacienți cu ciroză fără istoric de CHC cunoscut, prima spitalizare a fost legată de decompensare hepatică. Pacienții au fost monitorizați 3 ani, timp în care 33 (16,5%) pacienți au dezvoltat CHC, iar decesul a survenit în 85 (42,5%) cazuri. Rata supraviețuirii după diagnosticarea cirozei decompensate a fost de 82% și 51% la 1 și respectiv 5 ani. Hemoragia din varicele esofagiene cu/fără ascită ca prim eveniment de decompensare hepatică a fost asociat cu o rată de supraviețuire mai mică [82].

Deși s-a demonstrat că un RVS la tratament antiviral cu PAAD induce regresia cirozei hepatice și reduce riscul de mortalitate la pacienții cirofici, totuși, riscul de dezvoltare a complicațiilor rămâne semnificativ [83; 84].

Hiperstensiunea portală (HTP) este definită ca o creștere a presiunii în sistemul venei porte și în tributarele sale. Gradientul presional portal este definit prin diferența de presiune între vena portă și venele hepatice; astfel, indicele mai mare de 5 mm Hg denotă hipertensiunea portală. Nivelul de 10 mm Hg și mai mult definește o hipertensiune importantă sub aspect clinic și este predictiv pentru apariția varicelor esofagiene, decompensarea cirozei hepatice, dezvoltarea carcinomului hepatocelular [85].

Apariția HTP este un proces indispensabil în evoluția naturală a cirozei hepatice de orice etiologie, avansarea căreia induce dezvoltarea unor tulburări severe ale hemocirculației în bazinul venei portale, determinată de denaturarea microangiotectionicii ficatului [86].

Creșterea presiunii portale peste valoarea critică mărește riscul apariției complicațiilor [87]. S-a demonstrat că varicele esofagiene apar la o presiune portală de 10 mm Hg, iar probabilitatea apariției hemoragiei digestive superioare la circa 12 mm Hg. Pe de altă parte, diminuarea cu 20% a presiunii portale comparativ cu nivelul inițial poate fi asociată cu un risc mai mic de dezvoltare a ascitei, peritonitei bacteriale spontane, sindromului hepatorenal, fiind astfel demonstrată reversibilitatea sindromului de hipertensiune portală și necesitatea corecției precoce [85; 88].

Cu toate că există numeroase tehnici non-invasive de estimare a hipertensiunii portale, la momentul actual, găsim rezultate promițătoare pentru Fibroscan și tehnologia ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) deja validate în multiple studii. Ambele metode sunt de o acuratețe suficientă în stabilirea diagnosticului precoce de ciroză hepatică. Când privește estimarea hipertensiunii portale, Fibroscanul are rezultate mai promițătoare, iar elastografia ARFI necesită studii ulterioare, pentru a mări acuratețea metodei cu folosirea parametrilor combinați [85].

Cercetările dedicate problemei HTP în Republica Moldova și datele din literatură susțin că diagnosticul complicațiilor HTP se bazează pe tehnici instrumentale și imagistice [51; 89]. De obicei, tratamentul necesar pacienților cu HTP asociată cirozei hepatice necesită o implicare multidisciplinară.

Ascita este cea mai frecventă complicație a pacienților cu ciroză și reprezintă acumularea de lichid la nivelul cavității peritoneale. Deși, în formarea sa sunt implicați mai mulți factori, ascita este consecința directă a HTP și a vasodilației arteriale splahnice [72].

Incidența și prevalența ascitei datorate cirozei hepatice nu sunt clar cunoscute în Republica Moldova. Aproximativ 75% din pacienții care se prezintă la medic cu ascită prezintă ciroză

hepatică, iar ascita de altă genă este mai rar întâlnită: tumori maligne (10% din cazuri), insuficiență cardiacă (3%), tuberculoză peritoneală (2%), pancreatită cronică 1% [90].

Riscul de apariție a ascitei la pacienții cu ciroză este de 5-7% pe an, ceea ce înseamnă că la 10 ani de la diagnostic, aproximativ 60% din pacienții cu ciroză vor dezvolta ascită [91]. Ascita este o manifestare a decompensării cirozei hepatice, iar rata de supraviețuire a acestor pacienți este de 80% la 5 ani în stadiul compensat și 50% la 5 ani în stadiul decompensat [92].

Modificările hemodinamice și circulatorii care favorizează evoluția cirozei și progresia ascitei sunt: hiponatremia, peritonita bacteriană spontană și sindromul hepatorenal. Obiectivele esențiale în tratamentul ascitei sunt: reducerea disconfortului pacientului, prevenirea complicațiilor specifice, creșterea supraviețuirii, îmbunătățirea calității vieții și a probabilității transplantului hepatic.

Apariția ascitei refractare scade speranța de viață de la 1,5 ani (la pacienții cu ciroză și ascită necomplicată) la 6 luni [90; 93]. Această complicație, odată apărută, se va lua în considerare efectuarea unui transplant hepatic [94; 95].

Existența ascitei poate predispune pacientul la apariția unor complicații, printre care: peritonita bacteriană spontană (PBS), hidrotorace, hernie ombilicală, insuficiența respiratorie, tulburări electrolitice, coagulopatii de consum. Bolnavii cu ciroză hepatică avansată sunt mai susceptibili la infecții, au un risc crescut pentru bacteriemie și PBS, reprezentând o provocare medico-chirurgicală [96]. Datele din literatură au arătat că în pofida realizărilor hepatologiei moderne, prezența ascitei este asociată cu prognostic slab și mortalitate ridicată [97].

Encefalopatia hepatică (EH) reprezintă un sindrom ce cuprinde o serie de anormalități neuropsihice la pacienți cu afectare hepatocelulară sau/și șunturi venoase portosistemice, în absența altor afecțiuni cerebrale [98; 99].

Encefalopatia hepatică clinic manifestă este prezentă la 28% din pacienții cu ciroză hepatică, iar, dacă se includ și formele subclinice, până la 70% dintre pacienții cu ciroză hepatică prezintă diferite grade de EH [99]. Circa 30% dintre cei cu ciroză hepatică decedază în sau prin EH severă, iar supraviețuirea la cei cu EH severă nu depășește 42% la un an și se diminuează cu până la 23% la 3 ani [72]. EH este consecința tardivă a hipertensiunii portale cu grad crescut de șunturi portosistemice spontane sau create chirurgical și are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral, ca urmare a metabolizării insuficiente sau a șuntării ficatului de către produșii toxici azotați de origine intestinală [100].

Simptomatologia EH este variabilă (de la alterări minimale ale intelectului până la comă) și are potențial de reversibilitate, mai ales după tratament [72]. De regulă, encefalopatia hepatică

este considerată o afecțiune reversibilă. Starea clinică a pacienților pare să se îmbunătățească fie cu terapie medicamentoasă, fie în urma transplantului hepatic [101]. Detectarea encefalopatiei hepatice încă din stadiile incipiente permite o monitorizare mai eficientă a maladiei, deși tehnicile chirurgicale de șunt portosistemic sau transplantul hepatic nu ameliorează encefalopatia hepatică [100].

Hemoragia digestivă superioară (HDS) este o complicație frecventă (60-70% din toate hemoragiile digestive superioare la pacientul cirotic) în evoluția cirozei hepatice [102]. Cel mai frecvent, sângerarea la pacientul cirotic este favorizată de ruptura varicelor esofagiene sau gastrice, ulcerul gastric sau duodenal, sângerarea prin gastropatie portal hipertensivă sau prin gastrita acută erozivă postmedicamentoasă [103]. Ruptura varicelor survine cel mai frecvent la 2 ani după confirmarea diagnosticului de ciroză, iar incidența anuală a apariției varicelor esofagiene este în jur de 60% și este în continuă creștere în primii ani de evoluție a bolii [104]. Severitatea hemoragiei produsă prin ruptura varicelor depinde de factori hemodinamici și de tulburări de hemostază datorate cirozei [105].

Prognosticul hemoragiilor variceale e mult mai sumbru pentru pacienții cirolici cu un statut hepatic alterat. Un număr crescut de decese (46%) se înregistrează printre pacienții cirolici cu HDS ce au albumina serică sub 30 mg și cei cu indice de protrombină sub 40 (38%) [104]. Probabilitatea supraviețuirii în perioada critică de 6 luni după hemoragie la bolnavii Child A constituie 80%, Child B – 50-60%, Child C – 15% [106]. Monitorizarea endoscopică a varicelor esofagiene și a gastropatiei portal-hipertensive odată la 6 luni, precum și consumul limitat/restricționat de antiinflamatoare nesteroidine scad riscul de dezvoltare a hemoragiei.

1.3. Tratamentul antiviral în infecția cu VHC

Potențialul ridicat de cronicizare al hepatitei acute cu VHC reprezintă o justificare suficientă pentru tratamentul antiviral. Scopul principal al terapiei antivirale este eradicarea infecției în scopul prevenirii complicațiilor hepatice și extrahepatice ale infecției cu VHC, îmbunătățirea calității vieții și prevenirea transmiterii infecției.

1.3.1. Interferonul pegylat și Ribavirina

Până la începutul anilor 1990, nu a existat niciun tratament disponibil pentru infecția cu VHC. În această perioadă au fost raportate beneficiile terapiei cu interferon-alfa, cuprinzând o cură de tratament de 24 sau 48 de săptămâni cu interferon-alfa 2a sau 2b, în funcție de genotip. Pacienții au necesitat administrare parenterală de trei ori pe săptămână, iar rezultatele au fost slabe: la $\leq 10\%$ din pacienți s-a obținut clearance-ul viral. Clearance-ul viral al infecției cu niveluri de ARN VHC nedetectabile la 3–6 luni după terminarea tratamentului antiviral este denumit răspuns virusologic

susținut (RVS). Asocierea RBV la terapia cu interferon-alfa a îmbunătățit considerabil rezultatele, crescând rata de RVS la aproximativ 30-40% [107].

Dezvoltarea interferonului pegylat-alfa 2a și 2b, spre sfârșitul anilor 1990, a modificat cinetica interferonului, iar pacienții necesitau o singură administrare săptămânală. De asemenea, s-au îmbunătățit ratele clearance-ului viral. Până în 2011, tratamentul s-a bazat pe combinarea interferonului –alfa – pegylat cu RBV, rata de răspuns fiind diferită în funcție de genotipul VHC.

Astfel, PEG-IFN-alfa 2a sau 2b plus RBV timp de 24 sau 48 de săptămâni a constituit standardul de îngrijire în infecția cu VHC. Ratele RVS de până la 80% au fost raportate pentru GT2, GT3, GT5 și GT6, iar GT2 a avut cele mai mari rate de vindecare [2]. Rata intermediară de RVS a fost raportată pentru GT4 [108]. Totuși, pacienții GT1, cel mai comun genotip la nivel mondial, au obținut rate mult mai mici de RVS – aproximativ 40% în America de Nord și 50% în Europa de Vest [2].

Pe lângă ratele variabile de RVS, terapia cu PEG-IFN plus RBV a prezentat contraindicații pentru anumite categorii de pacienți. Datorită potențialelor efecte neuropsihiatrice ale interferonului, terapia cu PEG-IFN plus RBV este contraindicată la pacienții cu depresie necontrolată sau psihoză. Având în vedere efectul imun modulator al interferonului, terapia este contraindicată la pacienții cu boală autoimună. La pacienții cu ciroză, interferonul poate precipita decompensarea datorită creșterii inflamației și necrozei hepatocitelor. Astfel, terapia cu interferon este contraindicată la pacienții cu boală hepatică decompensată [107; 109].

1.3.2. Preparate antivirale cu acțiune directă

Ultimii 25 de ani au cunoscut o schimbare revoluționară în tratamentul infecției cu VHC. De la introducerea PAAD, s-a schimbat paradigma referitoare la tratament. De la interferon administrat injectabil săptămânal timp de un an, cu multe efecte secundare și o rată de succes de 50%, s-a trecut la o pastilă oral/zi, timp de 12 sau 24 săptămâni, cu puține sau fără efecte secundare și o rată de vindecare de peste 95%. Durata tratamentului a fost, de asemenea, redusă considerabil, diminuând efectele secundare și făcând mai suportabile regimurile de tratament. În cele din urmă, ceea ce a fost cândva o boală incurabilă este acum posibil de vindecat chiar și la pacienții cu ciroză hepatică.

Inhibitorii de protează

Rezultatele slabe raportate la pacienții cu GT1, care reprezintă majoritatea pacienților cu infecție VHC din întreaga lume, au determinat nevoia de tratamente mai noi și mai eficiente. Primele astfel de medicamente dezvoltate au fost inhibitorii de protează (IP) Boceprevir (BOC) și Telaprevir (TVR). Acestea au fost PAAD de primă generație, autorizate pentru a trata infecția cu

VHC GT1 în 2011 [110]. Atât BOC, cât și TVR sunt inhibitori NS3/4A. Prin țintirea și inhibarea proteazei NS3/4A, BOC și TVR sunt capabili să medieze clearance-ul viral. Pentru a preveni apariția rezistenței virale, BOC și TVR împreună cu PEG-IFN plus RBV vor forma „tripla terapie” [111].

Inhibitorii de protează de primă generație, BOC și TVR, au arătat rezultate bune la pacienții cu VHC GT1. Ratele RVS au crescut de la 40% cu terapia tradițională pe bază de interferon până la 64% și 75% folosind triplă terapie cu BOC și respectiv TVR [112; 113]. Totuși, aceste regimuri au fost limitate la pacienții cu GT1 și au fost asociate cu reacții adverse frecvente (anemie, astenie și erupții cutanate), cu rate de întrerupere, în consecință, ridicate [114]. Totodată, aceste scheme complexe de tratament interacționau frecvent cu alte medicamente, complicând tratamentele coexistente pentru alte afecțiuni [114; 111]. Așadar, a existat necesitatea de a produce preparate antivirale mai tolerabile și eficiente.

Simeprevir (SMV) ca și predecesorii săi, BOC și TVR este IP. Studiile inițiale în faza I au demonstrat efectul antiviral la pacienții cu GT1, precum și la pacienții cu GT2 și GT4-6 [115] [116]. SMV poate fi administrat alături de PEG-IFN plus RBV ca parte a triplei terapii. Acest regim a fost investigat în studiile clinice în faza III QUEST-1 și QUEST-2. Toți pacienții din studii au fost naivi și cu GT1. Când datele din ambele studii au fost reunite și analizate, 85% (228/267) dintre pacienți au obținut RVS [117; 118].

Grazoprevir (GZR) este un IP de a doua generație NS3/4A, care demonstrează activitatea antivirală împotriva tuturor genotipurilor majore in vitro [119]. GZR în triplă terapie cu PEG-IFN plus RBV la pacienții cu GT1 fără ciroză a fost investigată într-un studiu de fază II. RVS, după 24 săptămâni de tratament, a fost obținut la 89-93% dintre pacienți, în funcție de doza de GZR administrată [120]. Studiul C-SPIRIT a investigat rezultatele pacienților cu VHC GT1 care au primit combinație fără interferon, GZR plus RBV. RVS au realizat 90% (9/10) din pacienți [121].

Paritaprevir (PTV) este ultimul NS3/4A IP autorizat pentru tratamentul infecției cu VHC. Există date limitate despre terapia PTV și RBV sau PTV/PEG-IFN plus RBV, deoarece PTV este administrat împreună cu alți agenți antivirali.

Asunaprevir (ASN), voxileprevir (VOX) și glecaprevir (GLC) sunt unele dintre ultimele NS3/4A IP în dezvoltare. Există date limitate cu privire la terapia ASN/VOX/GLC cu PEG-IFN plus RBV, deoarece acești IP sunt administrați alături de alte PAAD. Datele de studiu din faza III arată că ASN în combinație cu alte PAAD este un tratament eficient pentru pacienții cu ciroză și infecție cu GT1 și GT3 [122; 123].

Inhibitori NS5A

Daclatasvir (DCV) este un inhibitor pangenotipic al NS5A. Efectul antiviral al lui DCV la pacienții cu GT1 a fost demonstrat într-un studiu de fază II, unde acesta a fost administrat alături de PEG-IFN plus RBV ca parte a triplei terapii [124]. Un alt studiu a confirmat eficacitatea triplei terapii pe bază de DCV la pacienții cu GT1, demonstrând totodată și eficacitatea în rândul pacienților cu GT4 [125]. Studiile clinice din faza III care investighează tripla terapie bazată pe DCV urmează să fie efectuate, deoarece cercetările recente sunt axate pe combinarea DCV cu alte PAAD.

Ledipasvir (LDV), elbasvir (EBR), ombitasvir (OBV), velpatasvir (VEL) și odalasvir sunt toți inhibitorii NS5A cu activitate genotipică variată, în special împotriva infecției GT1 și GT4. Demonstrând activitate antivirală în diferite studii, acești inhibitori ai NS5A sunt administrați în combinație cu o varietate de alte PAAD [126; 127].

Inhibitori NS5B

Sofosbuvir (SOF) este un inhibitor analog al nucleotidelor pangenotipice al polimerazei virale a VHC NS5B. VHC NS5B polimeraza este o ARN polimerază dependentă de ARN, care facilitează sinteza ARN în timpul replicării VHC [128]. Prin urmare, inhibarea polimerazei VHC NS5B oferă un potențial antiviral semnificativ. Ca și în cazul altor PAAD, SOF poate fi administrat alături de PEG-IFN plus RBV, ca parte a terapiei bazate pe SOF. În timp ce SMV este utilizat doar pentru pacienții cu GT1 și GT4, SOF demonstrează o activitate antivirală pangenotipică in vitro, care a fost confirmată în studiile clinice ulterioare [128; 129].

Studiul NEUTRINO în faza a III-a a investigat rezultatele triplei terapii bazate pe SOF în rândul pacienților VHC GT1 și GT4-6 naivi. Din cei 327 de pacienți incluși, 291 (89%) au fost infectați cu GT1 (225 GT1a și 66 GT1b), 28 (9%) cu GT4, unul cu GT5 (1%) și șase cu GT6 (6%). RVS a fost obținut la 89% (259/291) dintre pacienții cu GT1. Dintre pacienții cu GT4, RVS au obținut 96%. Atât pacientul unic GT5, cât și cei șase pacienți GT6 au obținut RVS [130].

Terapia triplă bazată pe SOF s-a dovedit a fi eficientă și la pacienții cu GT2 și GT3. Într-un studiu de fază II, RVS s-a obținut la 96% cu GT2 și 83% cu GT3 [129].

SOF poate fi administrat și cu RBV ca parte a unui regim fără INT. Această combinație a fost utilizată în tratamentul infecției cu GT2-4. Studiile de faza III care au implicat pacienți cu GT2 au raportat rate de RVS între 86% și 97% după 12 săptămâni de tratament cu SOF plus RBV [15; 129]. Pacienții GT2 și GT4 au obținut rate ridicate de RVS, în timp ce ratele de RVS au fost mai scăzute în rândul pacienților cu GT3 (rezultatele au fost îmbunătățite cu durate de tratament mai lungi) [131].

Dasabuvir (DVR) este un inhibitor non-nucleozid NS5B al polimerazei. Acest PAAD este administrat în combinație cu alte PAAD pentru a media clearance-ul viral și s-a dovedit a fi deosebit de eficient în tratarea infecției cu VHC GT1 [132; 133].

Asocierea PAAD la PEG-IFN plus RBV ca parte a triplei terapii a îmbunătățit mult rezultatele pentru pacienții cu VHC, raportându-se rate înalte de RVS. Totuși, tripla terapie mai implică încă interferonul, ca element principal al tratamentului, aducând efecte secundare neplăcute și injecții săptămânale. Acești factori au dus la dezvoltarea de noi regimuri fără interferoni, combinând diferite PAAD, cu sau fără RBV. Regimurile fără interferon variază în funcție de genotip și de prezența cirozei [134].

Combinăția dintre SOF și LDV (SOF / LDV) este recomandată la pacienții GT1 și GT4–6 [135]. Terapia cu SOF / LDV s-a dovedit a fi foarte eficientă în tratarea pacienților cu GT1, raportându-se rate de RVS de 94% la pacienții cu experiență de tratament antiviral și 99% la pacienții naivi cu sau fără RBV timp de 12 săptămâni [136; 137].

Asocierea SOF/DCV cu sau fără RBV este eficientă în tratarea infecției cu GT1 și GT2. Într-un studiu de fază II, RVS a fost obținut la 98% (164/167) pacienți cu GT1 și 92% (24/26) pacienții cu GT2 [138]. Această combinație s-a dovedit eficientă și în tratarea infecției cu VHC GT3, cu o rata RVS de 89% [139].

În iunie 2016, FDA a aprobat primul regim pangenotipic – SOF/VEL, care a prezentat o nouă eră a terapiei cu PAAD. Această combinație simplifică managementul tratamentului infecției cu VHC, deoarece dispare necesitatea de a determina genotipul înainte de a iniția terapia antivirală. Studiile ASTRAL-1–5 au confirmat eficacitatea pangenotipică a SOF / VEL, precum și eficacitatea acestui regim în coinfecția HIV și în boala hepatică decompensată [140; 141].

SOF/VEL fără RBV s-a dovedit a fi o opțiune terapeutică pangenotipică eficientă. Studiul ASTRAL-1103 în faza III a investigat rezultatele pacienților cu GT1, GT2 și GT4–6. Pacienții GT1 au obținut rate de RVS de 98% (323/328). Au fost raportate rate de RVS de 100% pentru GT2, GT4, GT6 și 97% la pacienții cu infecție cu GT5 [142]. Studiile ASTRAL-2 și ASTRAL-3 în faza III au investigat rezultatele pacienților cu GT2 și GT3. Astfel, RVS de 99% s-a obținut la pacienții cu GT2 și 95% la GT3 [143].

Un factor important care influențează terapia PAAD este interacțiunea medicament-medicament (în special cu preparatele antiretrovirale) care modifică eficacitatea PAAD prin interacțiuni farmacocinetice.

Odată cu apariția unor terapii capabile să vindece infecția cu VHC, în aproape toate cazurile, OMS a acordat prioritate eliminării globale până în 2030.

1.4. Tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC: obiective, răspuns la tratament, monitorizare, efecte adverse

Tratamentul infecției cronice cu VHC este necesar prioritar pacienților cu fibroză hepatică severă și ciroză, din cauza riscului crescut de decompensare și de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Apariția și aprobarea PAAD din ultimii ani a revoluționat terapia antivirală, în special pentru pacienții cu ciroză hepatică. În urma numeroaselor studii efectuate s-a constatat că acest tratament este bine tolerat și de pacienții cu ciroză hepatică [144].

Înainte de a lua decizia în favoarea unui anumit regim de tratament cu PAAD, trebuie luați în considerație mai mulți factori ce ar putea influența această terapie. În primul rând, trebuie determinat genotipul VHC. Majoritatea regimurilor cu PAAD sunt disponibile și sunt active împotriva GT1. În al doilea rând, trebuie luate în considerare terapiile antivirale anterioare. Pacienții cu recidivă sau fără răspuns după tratamentul cu PEG-IFN și RBV au încă șanse mari de eradicare virală. Totuși, tratamente anterioare urmate cu PAAD pot fi asociate cu rezistență, ce poate influența rezultatul terapiei cu alte regimuri PAAD [128; 144]. Aici, se recomandă analiza rezistenței pentru a selecta o combinație de PAAD eficientă. De asemenea, trebuie verificată interacțiunea dintre medicamentele administrate în maladiile asociate și cele din terapia antivirală cu PAAD.

Avantajele administrării PAAD la pacienți cu ciroză hepatică:

- posibilitate de administrare orală;
- durată scurtă de tratament;
- un RVS înalt și reacții adverse minime [15; 145; 146];
- scăderea rigidității hepatice la pacienții cu RVS [17; 55];
- îmbunătățirea funcției hepatice [147; 148].

Înainte de inițierea terapiei antivirale, pacienții cu ciroză hepatică trebuie examinați pentru a constata prezența/absența varicelor sofagiene, CHC și semnelor de decompensare hepatică (encefalopatia hepatică, ascita, etc.).

1.4.1. Răspunsul la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC

În general, șansa de a realiza RVS cu PAAD la pacienții cu ciroză compensată (Child-Pugh A) este comparabil cu pacienții non-cirolici. Totuși, există un risc pentru decompensare și insuficiență hepatică acută în timpul și după tratament [144]. De aceea, pacienții cu ciroză avansată și decompensată trebuie tratați și monitorizați în centre cu experiență, iar, la necesitate, să fie evaluată posibilitatea unui transplant de ficat. Pacienții cu ciroză hepatică decompensată și fibroză

hepatică avansată pot avea un beneficiu mai mare de pe urma terapiei antivirale după un transplant hepatic [16; 149].

Combinăția dintre SOF/DCV cu/fără RBV și SOF/LDV cu/fără RBV influențează benefic sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (88-95% pacienți au avut valori normale), înregistrându-se răspunsul biochimic [145; 150]. Pe de altă parte, combinația dintre 2 PAAD și RBV la pacienții cu ciroză hepatică compensată a prezentat o eficacitate mai mică (RVS 88%) comparativ cu schemele fără RBV (RVS 96%) [151].

Ratele RVS sunt diminuate (82-87%) la pacienții cu ciroză decompensată, mai cu seamă la cei cu plachete <75000 [152]. Studiile au arătat că eficacitatea terapiei cu PAAD scade odată cu gradul de decompensare al cirozei. Astfel, studiul SOLAR-2 a evaluat utilizarea SOF/LDV și RBV la 329 de pacienți cu ciroză decompensată timp de 12 și 24 de săptămâni. Ratele RVS la 12 săptămâni au fost cuprinse între 87% și 96% pentru pacienții cu Child Pugh B și între 72% și 85% pentru pacienții cu Child Pugh C (genotipul 1) [147]. Date similare au fost obținute în studiul ALLY-I al SOF/DCV și RBV: rata RVS la 12 săptămâni a fost de 96% la pacienții cu Child Pugh B și 56% la pacienții cu Child Pugh C [149; 153].

FDA recomandă 12 săptămâni de tratament cu RBV la pacienții naivi cu ciroză compensată/subcompensată [154]. EASL recomandă 24 de săptămâni fără RBV la pacienții cu ciroză decompensată sau cei cu pre-/post- transplant hepatic și 12 săptămâni cu RBV la pacienții cu ciroză compensată [2]. Un alt studiu retrospectiv a mai mult de 500 de pacienți cu ciroză confirmă faptul că pacienții naivi cu ciroză compensată pot fi tratați timp de 12 săptămâni cu SOF/LDV fără RBV [135].

Fibroza hepatică, consecutiv infecției cronice, este factorul cel mai important legat de morbiditate și mortalitate prin VHC. Au fost realizate studii cu monitorizare a rigidității hepatice în CH cu VHC după tratament cu PAAD ce au obținut RVS. Crissien A. et al. au evaluat 65 de persoane cu ciroză după tratament cu PAAD – 55% au prezentat o ameliorare și la 45% rigiditatea hepatică a rămas neschimbată. Timpul mediu până la ameliorare a fost de 2,5-3,0 ani de la momentul inițierii terapiei, indicând faptul că cei cu leziuni hepatice mai puțin severe au o îmbunătățire mai rapidă [17].

Afdhal N. et al au raportat pe un lot de 50 de pacienți cu CH cu VHC genotipul 1 și 4 (60% Stadiul Child Pugh B) aflați în tratament cu SOF și RBV, la 89% dintre pacienți răspuns viral rapid (RVR) la săptămâna 4 de tratament și la 97% la săptămâna 8 [15]. Dintr-un total de 108 pacienți cu CH cu VHC Clasa Child Pugh B cu genotipul 1 și 4 tratați cu SOF / LDV și RBV, RVS a fost

realizat în 89% la cei ce au urmat 12 săptămâni tratament [155]. Este remarcabil faptul că aceste rate a RVS sunt comparabile cu cele pentru CH compensate sau chiar pacienți non-cirofici. Tratamentul cu PAAD la pacienții cu CH îmbunătățește funcția hepatică cu circa 40% [148].

Utilizarea unui regim de 12 săptămâni de PTV/OBV stimulat cu ritonavir cu RBV (fără DVR) în tratarea infecției cu VHC GT4 este studiată în studiile PEARL-1, AGATE-1 și AGATE-2. PEARL-1 este un studiu cu 91 de pacienți naivi și cu ciroză, unde toți pacienții au obținut RVS [156]. Studiile AGATE-1 și AGATE-2 au adăugat rezultatele studiului PEARL-1 prin includerea pacienților cu ciroză. Toți participanții la studiul AGATE-1 au avut ciroză, unde s-au raportat rate de RVS de 97% (59/61) [157]. Studiul AGATE-2 a investigat pacienții cu și fără ciroză. În aceste cohorte s-au obținut rate de RVS de 97% (30/31) și respectiv 94% (94/100). Extinderea duratei tratamentului la 24 de săptămâni nu a crescut rata de RVS la pacienții cu ciroză [158].

Studiul OPTIMIST-2100 în faza III a avut pacienți cu ciroză VHC GT1 care au urmat tratament cu SOF / SMV timp de 12 săptămâni. Ratele RVS au constituit 83% (86/103) [159].

1.4.2. Monitorizarea după tratamentul cu PAAD

În vederea depistării precoce a CHC, EASL recomandă supravegherea cu efectuarea ecografiei abdominale și AFP la fiecare 6 luni pentru toți pacienții cu FibroScan >9,5 kPa (Metavir \geq F3) [2]. EACS (European AIDS Clinical Society) recomandă supravegherea doar pentru pacienții cirofici, iar FibroScan >12,5 kPa este considerat că indică ciroză [19]. Dacă varicele nu au fost prezente la endoscopie pre-tratament, apariția varicelor esofagiene după obținerea RVS este rară. Un control endoscopic pentru varice se recomandă la fiecare 2 ani după RVS, la toți pacienții cu ciroză [144]. Conform declarației Baveno VI, pacienții cu ciroză compensată pot evita endoscopia cu condiția unui număr de trombocite >150 000 și FibroScan <20 kPa [160].

Pacienți fără boală hepatică avansată (F0-F2; FibroScan \leq 9,5 kPa), dar cu cofactori pentru evoluția bolii hepatice (consumul de alcool, sindromul metabolic, boli hepatice non-alcoolice etc.) trebuie evaluați periodic (o dată pe an) pentru evoluția bolii hepatice. Pacienții fără rigiditate hepatică semnificativă (Metavir F0-F1; FibroScan <7,5 kPa) și fără factori de risc pentru progresia bolii pot fi eliberați de supraveghere pe termen îndelungat [2].

Aprecierea prin metode invazive a gradientilor hepatici de presiune venoasă înainte și după tratamentul antiviral a arătat o regresie și normalizare parțială a acestora la majoritatea pacienților cu hipertensiune portală ce au obținut RVS [161].

La pacienții cu ciroză hepatică care au obținut RVS, un risc semnificativ pentru dezvoltarea CHC, colangiocarcinomului și decompensării hepatice este încă prezent, iar supravegherea pe

termen lung este obligatorie. Totuși, la acești pacienți se reduce semnificativ riscul comparativ cu cei ce au avut eșec la tratament [17; 19].

1.4.3. Efectele adverse ale terapiei cu PAAD

Sunt puține studii ce descriu efectele adverse asociate terapiei cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică. Un studiu ce a avut drept scop cercetarea EA a cuprins 102 pacienți (74% ciroze) cu infecție cronică VHC care au urmat terapie cu PAAD timp de 12 sau 24 de săptămâni. Toți pacienții au obținut RVS. Aproximativ 90% dintre pacienți au raportat cel puțin un EA asociat cu tratamentul curent. Cele mai frecvente EA raportate au fost: oboseală (43%), cefalee (42%), simptome neuropsihiatrice (30%) și greață (26%). Simptomele neuropsihiatrice au manifestat mai frecvent pacienții cu experiență de tratament antiviral anterior, comparativ cu pacienții naivi [162].

Recomandările actuale ale ghidurilor acceptă utilizarea regimuri PAAD pe bază de SOF în combinație cu LDV, VEL sau DCV, cu sau fără RBV, pentru tratamentul infecției cu VHC la pacienții cu ciroză. Inhibitorii proteazei NS3/4 (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir) nu sunt recomandate în ciroză din cauza potențialului lor de a agrava boala hepatică. Rezultate mai slabe au fost raportate la pacienții cu fibroză avansată și ciroză. De asemenea, efectele adverse grave au fost mai frecvente la pacienții cu ciroză care au primit terapie cu BOC / TVR în tripla terapie [114; 125].

În afară de SOF care este excretat în principal de rinichi, majoritatea PAAD sunt metabolizați de ficat cu excreție biliară ca o cale principală. De aceea, la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min), administrarea de SOF este contraindicat, iar tratamentul infecției cu VHC trebuie amânat până după transplant. Totodată, datele unor studii sugerează că terapia pe bază de SOF poate fi utilizată în siguranță și cu eficacitate la cei cu boală renală cronică în stadiile 4 și 5, deși în studii au fost incluși pacienți cu boală hepatică compensată [163; 164].

Majoritatea EA sunt legate de administrarea de RBV, de aceea, este nevoie de ajustarea dozelor. Anemia indusă de RBV poate evolua diferit, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat [165]. La pacienții cu ciroză decompensată se sugerează administrarea RBV cu o doză inițială de 600 mg/zi ce urmează a fi crescută în funcție de tolerabilitatea pacienților.

S-a remarcat că reacții adverse la RBV manifestă, cel mai frecvent, pacienții cu un grad mai avansat de ciroză [166; 167]. Studiile efectuate la astfel de pacienți au demonstrat că anularea RBV sau scăderea dozei în timpul tratamentului nu influențează semnificativ răspunsul virusologic la

tratament [168; 169]. Totuși, pacienții cu ciroză hepatică necesită spitalizare la inițierea terapiei antivirale, în principal datorită complicațiilor cauzate de boală.

Eficacitatea combinației PTV/RTV/OBV plus DVR este similară cu LDV/SOF. Totuși, regimul 3D are două dezavantaje principale: numărul mai mare de pastile administrate pe zi și potențialele interacțiuni medicamentoase [170]. Cele mai frecvente evenimente adverse întâlnite în timpul studiilor de aprobare au fost tulburările de somn, greața și pruritul. Creșteri ale bilirubinei la mai mult de trei ori limita superioară a valorii normale au fost mai des observate la pacienții cu ciroză (9,7%). De asemenea, s-au remarcat creșteri relevante ale ALAT. Un studiu multicentric de cohortă din Israel a raportat 7 pacienți care au primit PTV/RTV/OBV plus DVR și au dezvoltat decompensare în 1 până la 8 săptămâni de la începerea terapiei, iar un pacient a decedat [171]. Datorită acestor posibile efecte hepatotoxice și o agravare a funcției hepatice la pacienți cu boală avansată, acest tratament nu poate fi recomandat pacienților cu ciroză decompensată [170]. În cazul pacienților cu ciroză compensată care primesc acest regim, trebuie monitorizat tabloul clinic și simptomele decompensării hepatice prin supunerea la testele hepatice de laborator la început și cel puțin la fiecare 4 săptămâni în timpul terapiei [170].

1.4.4. Tratamentul cu PAAD în infecția cu VHC și carcinom hepatocelular

Pacienții cu infecție cronică cu VHB, ca și cei cu VHC, au indicație de terapie antivirală care constituie profilaxia secundară a CHC. Totuși, pacienții care dezvoltă ciroză hepatică înaintea inițierii terapiei antivirale trebuie menținuți în programul de supraveghere pentru CHC. Prin urmare, chiar dacă se obține eliminarea infecției cu obținerea RVS, este necesară supravegherea pe termen îndelungat, deoarece riscul de dezvoltare malignă rămâne înalt. Pe parcursul anilor au fost efectuate numeroase studii care au vizat pacienții ce au dezvoltat CHC în urma terapiei antivirale [84; 172].

În studiul realizat de Reig M. et al ce a cuprins 103 pacienți cu istoric de CHC în antecedente, tratați anterior (chirurgical) cu obținerea unui răspuns complet (absența nodurilor caracteristici), pacienții au primit tratament cu PAAD. Pacienții pretratați cu IFN în antecedente nu au fost incluși în studiu. După o monitorizare de aproximativ 6 luni, 18 pacienți au făcut recurențe de CHC cu dezvoltarea nodurilor tumorale caracteristici intrahepatici [172]. De asemenea, s-a constatat o corelație dintre CHC și titrele mari ale alfa-fetoproteinei, numărul de trombocite $\leq 110 \times 10^9/l$, gradul avansat de fibroză (F4), efectele adverse la terapia antivirală mai frecvente, rata RVS la tratamentul cu PAAD mai mică comparativ cu cei ce nu dezvoltă CHC (87,3 vs 95,5%) [173]. Pe de altă parte, un alt studiu realizat de Finkelmeier F. et al pe 819 pacienți, a evaluat riscul dezvoltării CHC după tratamentul cu PAAD în comparație cu pacienții tratați cu

IFN. S-a constatat: ratele de dezvoltare a CHC nu diferă între pacienții tratați cu PAAD și cei care au primit IFN. Totodată, toți pacienții care au dezvoltat CHC au fost în stadiul de ciroză hepatică [174; 175].

Tratamentul cu PAAD la pacienții cu hepatită cronică cu VHC nu crește riscul de dezvoltare a CHC, de aceea acest tratament este considerat o metodă de prevenție de progresie a maladiei către ciroză hepatică și CHC.

Indicație certă pentru inițierea terapiei antivirale o au toți pacienții cu ARN VHC detectabil, mai cu seamă cei care au valorile transaminazelor crescute și fibroză moderată/avansată ce prezintă o rată crescută de progresie a bolii. Datorită PAAD s-a simplificat conduita terapeutică, s-a redus durata tratamentului și rata efectelor adverse.

Scopul principal al terapiei cu PAAD este eradicarea cât mai precoce a infecției și oprirea evoluției maladiei pentru a nu se ajunge la stadii avansate de boală. În baza rezultatelor prezentate în diferite studii clinice, se recomandă inițierea terapiei cu PAAD mai devreme, pentru a asigura scăderea mai rapidă a rigidității hepatice după tratament.

Alegerea schemei de tratament antiviral și durata acestuia se face individualizat în funcție de rigiditatea hepatică, genotip, maladiile concomitente și efectele adverse care pot apărea.

Datorită complicațiilor cauzate de boală, pacienții cu ciroză avansată și decompensată trebuie tratați și monitorizați în centre cu experiență, iar la necesitate să fie evaluată posibilitatea unui transplant de ficat. După obținerea RVS, pacienții cu ciroză hepatică prezintă, totuși, un risc semnificativ pentru dezvoltarea decompensării hepatice, de aceea supravegherea pe termen lung este obligatorie.

Date recente arată că riscul de CHC și de mortalitate este redus semnificativ, dar nu complet exclus la pacienții cirofici care elimină VHC, spre deosebire de pacienții netratați și de pacienții care nu obțin un RVS, în special în prezența altor cauze de afectare hepatică: sindrom metabolic, consum de alcool și coinfectie cu VHB/HIV.

Aceste premise au stat la baza inițierii de către autor a cercetării, care a avut ca scop: evaluarea eficacității terapeutice a preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Cercetarea dată reprezintă un studiu clinic comparativ randomizat. Pentru realizarea studiului au fost incluși 144 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică cu VHC, aceștia fiind împărțiți în următoarele 2 loturi în funcție de schema de tratament urmată:

Lotul L₀: 72 pacienți ce au urmat tratament cu SOF în asociere cu LDV/DCV plus RBV timp de 12 săptămâni.

Lotul L₁: lotul de 72 pacienți ce au urmat tratament cu SOF în asociere cu LDV/DCV fără RBV timp de 24 săptămâni.

Pacienții au fost repartizați în 2 loturi, în funcție de schema și durata de tratament administrate. L₀ (control) de pacienți a urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir (SOF) (400 mg, Eva Pharma, Egipt; Getz Pharma, Pakistan) și Daclatasvir (DCV) (60mg, Eva Pharma Egipt; Getz Pharma, Pakistan) / Ledipasvir (LDV) (90mg, Eva Pharma Egipt; Getz Pharma, Pakistan) + Ribavirin (RBV) (200mg, Hoffmann-La Roche, Elveția) administrare orală, timp de 12 săptămâni și L₁ (experimental) – Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir, administrare 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). Monitorizarea s-a efectuat pe toată perioada tratamentului și încă 6 luni de la finisarea acestuia, fiind evaluați parametrii clinici, paraclinici și teste de biologie moleculară.

Formula de calcul:

Pentru a determina eficacitatea diferitor metode de tratament la pacienți cu ciroză hepatică prin VHC este proiectat studiu analitic, clinic, controlat cu selectarea randomizată.

Volumul eșantionului este apreciat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P₀ = Conform datelor din literatură [184; 176] reușita tratamentului pacienților cu ciroză hepatică prin VHC prin aplicarea metodelor clasice (Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin și Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin) constituie în mediu 80% (P₀=0,8).

P₁ = În lotul de cercetare pacienți cu ciroză hepatică prin VHC vor fi tratați prin metoda modificată (Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir) reușita tratamentului va fi de 95,0% (P₁=0,95).

P=(P₀ + P₁)/2=0,875

$Z\alpha$ – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul $Z\alpha = 1.96$
 $Z\beta$ – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80.0%, atunci coeficientul $Z\beta = 0.88$

f = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut valoarea de 72. Prin urmare vor fi cercetate două loturi de cercetare: L_1 va include 72 de pacienți cu ciroză hepatică prin VHC la care va fi aplicată metoda modificată de tratament și de control; L_0 va include 72 de pacienți cu ciroză hepatică prin VHC care vor fi tratați prin aplicarea metodei tradiționale, cu raportul între loturi 1,0:1,0.

Cercetarea a fost realizată în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, în perioada anilor 2018-2021. Studiul inițial a cuprins 154 de pacienți (figura 2.1). Ulterior, au fost excluși 10 pacienți din cauza întreruperii tratamentului sau lipsei complianței la tratament.

Studiul de față a permis evaluarea eficacității terapiei cu diferite scheme, cu utilizarea preparatelor antivirale cu acțiune directă; monitorizarea parametrilor clinici și paraclinici în timpul și după tratamentul antiviral; monitorizarea evenimentelor adverse pe parcursul și la finalizarea acestei terapii. De asemenea, acest studiu a permis urmărirea evoluției cirozei hepatice și stabilirea factorilor predictivi ai morbidității și mortalității prin CHC, precum și evaluarea fibrozei hepatice după tratamentul cu PAAD.

2.1.1. Recrutarea subiecților în studiu

Subiecții au fost selectați în baza criteriilor de includere/excludere, iar celor care au participat în cercetare li s-a oferit informație cu privire la studiu și răspunsuri la întrebări. Randomizarea s-a efectuat aleatoriu după data spitalizării în IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, iar schema de tratament a fost stabilită de Comisia de specialitate a Ministerului Sănătății din cadrul Programului Național de combatere a hepatitelor virale B,C și D 2017-2021, în funcție de genotipul VHC, maladiile asociate, iar pacienții care au urmat schema de PAAD în asociere cu RBV au avut valoarea hemoglobinei $>110\text{g/l}$.

Informația despre efectuarea cercetării nu a fost expusă mediatizării.

Criterii de includere în studiu:

- ✓ Vârsta mai mare de 18 ani.
- ✓ Acordul informat semnat înainte de efectuarea oricăror proceduri specifice pentru studiu.
- ✓ Ciroză hepatică prin VHC.
- ✓ ARN VHC pozitiv.
- ✓ Rigiditatea hepatică evaluată prin Fibroscan: elasticitatea hepatică >12.5 kPa (F3) și F4.

Criteriile de excludere:

- ✓ Sarcina, alăptarea.
- ✓ Hipersensibilitatea cunoscută la oricare parte a regimurilor de tratament ale studiului
- ✓ Coinfecție cu HIV, VHB, VHA, VHD.
- ✓ Pacienții cu semne de boală hepatică avansată cu complicații severe (hemoragie din varice, precoma/coma, insuficiență hepato-renală etc.).
- ✓ Suprainfecție cu hepatită acută de altă genă.
- ✓ Infecții bacteriene acute/acute.
- ✓ Antecedente de boală autoimună.
- ✓ Afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, inclusiv carcinom hepatocelular.
- ✓ Utilizarea drogurilor de agrement (cocaina, metamfetamina, fenilciclina, etc).
- ✓ Utilizarea medicamentelor prescrise timp de 14 zile înainte de administrarea tratamentului de studiu, care ar interfera cu desfășurarea studiului (Amiodarona, Statinele, Dexametazon).

Preparatele antivirale generice: Sofosbuvir (400mg, Egipt/Pakistan), Ledipasvir (90mg, Egipt/India), Daclatasvir (60mg, Egipt/Pakistan), Ribavirin (200mg, Elveția) au fost oferite gratuit pacienților pe toată perioada tratamentului, în cadrul Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C, D pentru anii 2017-2021.

Considerații etice

Includerea persoanelor în studiu a avut loc în baza acordului informat obținut după o explicație verbală și oferirea buchetului despre esența, riscurile și beneficiile studiului. Participarea fiecărui subiect în cercetare a fost confidențială pe toată durata studiului. Datele personale, rezultatele și datele referitoare la studiu au fost stocate în computerul personal cu acces restricționat. Materialele și metodologia efectuării studiului au fost examinate de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” cu emiterea avizului favorabil cu nr. 30 din 26.12.2018.

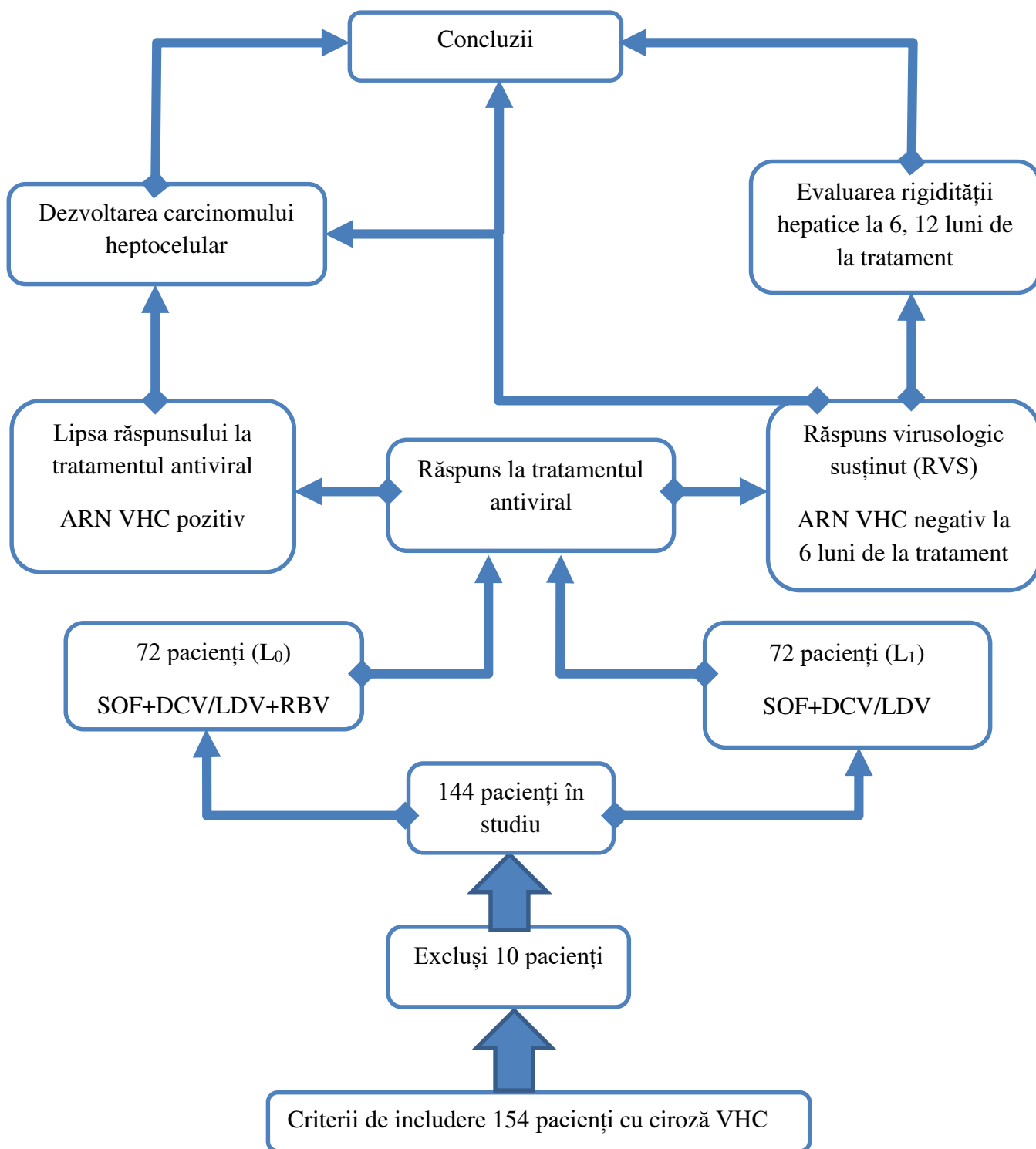


Figura 2.1 Designul studiului

2.2. Metode clinice și instrumentale de diagnostic

Examenul clinic complet și anamneza au fost realizate în toate cazurile. Diagnosticul de ciroză a fost stabilit în baza manifestărilor clinice, investigațiilor paraclinice (biochimice, tehnici de biologie moleculară, imagistice) sugestive pentru boală hepatică avansată, iar rigiditatea hepatică a fost evaluată prin metode non-invazive.

S-a folosit ca instrument de lucru o fișă de monitorizare întocmită fiecărui pacient la data intrării în studiu. Suportul informațional medical a fost documentația medicală oficială: fișă medicală a bolnavului de staționar cu anexele ei (formularul F 003/e), documentația medicală primară (formularul F 025/e), copiile rezultatelor cercetării clinico-paraclinice efectuate în condiții de ambulator, aprobate de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.

Fișa de monitorizare (Anexa 1) a cuprins următoarele date:

- date personale (nume, prenume, vârstă, sex, mediul de proveniență);
- antecedente personale patologice;
- motivele internării;
- diagnosticul complet al bolii de bază și al afecțiunilor asociate:
 - momentul și circumstanțele stabilirii diagnosticului de ciroză hepatică;
 - prezența sau absența decompensării la momentul cirozei hepatice;
 - încadrarea în clasa Child-Pugh în momentul luării în studiu;
- istoric de tratament antiviral în antecedente;
- investigații paraclinice:
 - hemoleucograma completă, inclusiv numărarea trombocitelor;
 - teste biochimice: transaminazele, bilirubinemia (totală, indirectă, directă), FA, GGTP, proteinele serice totale, albuminemia, ureea, creatinina, glicemia, amilaza, AFP, indice protrombinic;
- investigații pentru precizarea etiologiei cirozei hepatice:
 - markeri virali hepatici: Ac anti VHC;
 - genotipul VHC;
 - ARN VHC cantitativ;
- parametrii vitali de bază (tensiunea arterială la internare, frecvența cardiacă);
- investigații privind stabilirea gradului de fibroză (Fibroscan);
- evoluția sub tratament;
- evenimente adverse în timpul și după tratament (Anexa 2).

Parametrii clinici analizați în cadrul studiului:

- ✓ date demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență);
- ✓ date anamnestice (prezența factorilor de risc: obezitate, consum de alcool etc.);
- ✓ antecedente heredo-colaterale;
- ✓ boli cronice asociate documentate;
- ✓ tratamente permanente urmate;
- ✓ tratament antiviral urmat anterior;

Evaluarea severității cirozei:

Evaluarea severității cirozei la toți pacienții incluși în cercetare a fost cuantificată folosind scorul Child-Pugh (tabelul 2.1.), astfel atribuind:

- 5-6 puncte pentru clasa Child A
- 7-9 puncte pentru clasa Child B
- 10-15 puncte pentru clasa Child C

Tabelul 2.1 Scorul Child-Pugh

Parametri	Punctaj		
	1	2	3
Ascită	absentă	moderată	sub tensiune
Encefalopatia	absentă	gradul I-II	gradul III-IV
Albumina serică (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Bilirubina serică (mcmol/l)	< 35	35-50	> 50
Protrombină	> 60%	40 – 60%	< 40%

Parametrii biologici evaluați:

- ✓ hemoleucograma: hemoglobina, eritrocite, leucocite, formula leucocitară, numărul de trombocite;
- ✓ teste pentru evaluarea sindromului de hipersplenism conform nivelului citopeniei în 3 grade:
 - ușor (eritrocite $> 3.5 \times 10^{12}/l$, leucocite $> 4 \times 10^9 /l$, trombocite $100-150 \times 10^9/l$),
 - mediu (eritrocite $3-3.5 \times 10^{12}/l$, leucocite $3-4 \times 10^9 /l$, trombocite $70-100 \times 10^9/l$),
 - sever (eritrocite $< 3 \times 10^{12}/l$, leucocite $< 3 \times 10^9/l$, trombocite $< 70 \times 10^9/l$).
- ✓ teste serologice: Ac anti VHC_{sum}; Ag Hbs, Ac anti HIV (criteriu de excludere);
- ✓ teste moleculare: ARN VHC, genotiparea VHC;
- ✓ teste sindromului citolitic: ALAT, ASAT. ALAT (N:0-49 UI/l), fiind o enzimă pur citoplazmatică, și ASAT (N:0-46 U/l), fiind enzima localizată preponderent în mitohondrii și citoplazma hepatocitului afectat, sunt parametrii cei mai aplicați în evaluarea

sindromului de citoliză. În majoritatea maladiilor de ficat, activitatea ALAT este mai înaltă decât cea a ASAT (excepție hepatita alcoolică, unde mai înaltă este activitatea ASAT). În ciroza hepatică, creșterea enzimelor este de regulă moderată, deoarece masa celulară este redusă [68]. Gradul de activitate a procesului patologic în ficat a fost evaluat conform expresivității sindromului de citoliză:

- activitate minimă – ALAT și/sau ASAT ≤ 2 Norme
 - activitate moderată – ALAT și/sau ASAT > 2 Norme și < 5 Norme.
 - activitate maximă – ALAT și/sau ASAT ≥ 5 Norme.
- ✓ teste sindromului de colestază: bilirubina totală (N: 8,5-20,5 $\mu\text{mol/l}$) și fracțiile ei, GGTP (N: B - 10,4-33,8 UI/l; F - 8,8-22,0 UI/l), FA (N: 42-128 UI/l). În probele de laborator, sindromul de colestază se evaluează prin creșterea markerilor de bază ai colestazei în ser: bilirubinei și fracțiilor ei – FA, GGTP, care în mod normal trebuie să fie excretate prin bilă în intestin. Creșterea progresivă de FA și GGTP la un bolnav fără icter sugerează dezvoltarea unui proces malign care trebuie documentat imagistic [68].
- ✓ teste de evaluare a funcției renale: uree (N: 2,5-8,3 mmol/l), creatinina (N: 40-120 mg/dl). Ureea este produsul final al metabolismului proteic. Nivelurile serice ale ureei depind de raportul între procesele de sinteză a ureei și eliminarea ei. În insuficiența hepatică scade producția de uree [48]. Deoarece în stadiile avansate ale cirozei funcția renală este afectată, este verificată valoarea creatininei serice. Evaluarea funcției renale și detecția precoce a tulburărilor la pacienții cu ciroză hepatică avansată sunt de importanță majoră pentru luarea deciziilor terapeutice și evaluarea prognosticului.
- ✓ profil glucidic: glicemie (N: 3,9 - 5,8 mmol/l), amilaza serică (N: 0-90 U/l). La pacienții cu ciroză cu VHC mai frecvent (comparativ cu ciroze de altă etiologie) este întâlnită triada alcătuită din: intoleranță la glucoză, hiperinsulinemie și hiperglucagonemie [176]. La pacienții cu hepatocarcinom, hipoglicemia poate apărea atât timpuriu, cât și în stadiile preterminale de evoluție ale bolii.
- ✓ sindrom hepatoprov: proteina totală (N: 65-85 g/l), timpul de protrombină (N: 90-105%). Pentru maladiile hepatice, cu insuficiența funcției de sinteză, este caracteristică hipoproteinemia. Hipoproteinemia poate să apară și în cazurile de carență proteică în alimentație și în pierderi proteice mari (hemoragii masive, tumori, ascită). Sinteza factorilor complexului protrombinic are loc în ficat. În maladiile hepatice indexul protrombinic poate servi ca indice al stării funcționale a ficatului. Protrombina scade în ciroza hepatică, fiind un criteriu de prognostic nefavorabil [48].

2.2.1. Metode de laborator și instrumentale utilizate pentru evaluarea pacienților

La inițierea terapiei antivirale, testele biochimice au fost efectuate în cadrul laboratorului Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”. Recoltarea probelor de sânge s-a realizat în condiții „a jeun”.

- Teste biochimice: aparat ProM selectra pentru dozarea nivelului seric al glicemiei, ASAT, ALAT, FA, GGTP.
- Hemoleucograma: aparat mindray/BC-5150 – metoda colorimetrică pentru aprecierea hemoglobinei, metoda citometrică pentru seria leucocitară, metoda fotometrică pentru analiza numărului trombocitelor și eritrocitelor.
- Teste serologice: aparat StatFax4700 – metoda imunoenzimatică pentru determinări calitative ale Ac antiHCV și AgHBs.
- Teste pentru determinarea genotipului și viremiei VHC (cantitativ) prin metoda molecular genetică – reacția de polimerizare în lanț (PCR). La baza acestei metode este procesul care constă din mai multe cicluri, ce amintește replicarea naturală a acizilor nucleici; totodată, fiecare ciclu constă din câteva etape succesive unde are loc multiplicarea artificială a ADN-ului microorganismului prezent în proba testată [177]. Prin PCR a fost determinat ARN-ul viral, transformându-l anticipat în ADN și amplificându-l în mod indicat. În dependență de tehnica de executare și de modul de detecție a ADN-ului, diferențiem mai multe modificări PCR:
 - Reacția de polimerizare în lanț calitativă – prin această metodă se determină prezența sau absența ARN -VHC în probă.
 - Reacția de polimerizare în lanț cantitativă – permite determinarea concentrației ARN-ului VHC (încărcătura virală).

În tehnica Real-Time PCR, cuantificarea virală are loc în timpul reacției de amplificare. În reactive sunt folosite sonde speciale, marcate cu coloranți fluorescenți. Aplicarea sondelor la catenele de ARN produce un semnal fluorescent care este detectat de canalul de citire și transmis pe calculator. O particularitate a acestei reacții este posibilitatea de a primi informația despre cantitatea ARN-ului în proba testată nemijlocit în timpul reacției [68; 72].

PCR ARN VHC este un test obligatoriu la inițierea tratamentului antiviral, deoarece permite monitorizarea eficacității tratamentului, cu posibilitatea schimbării preparatelor antivirale în cazul răspunsului neadecvat la acesta.

Aprecierea calitativă a VHC a fost efectuată prin reacția PCR în Centrul Republican de Diagnosticare Medicală. Amplificarea genică a fost efectuată în aparatul Corbett Research

(Australia) Rotor – Gene 6000, utilizând trusele pentru extracție și praimerii omologați și înregistrați în Republica Moldova.

Metode instrumentale:

- ✓ Fibroscan: pentru aprecierea rigidității hepatice (model: ECHOSENS FibroScan, FibroScan 502 Touch) la inițierea tratamentului antiviral cu PAAD s-a efectuat la toți pacienții. Patologia hepatică avansată cuprinde creșterea rigidității hepatice mai mult de 12,5kPa (F3 și F4) (criteriu de includere).

La o parte din pacienți au fost efectuate:

- ✓ Ecografia abdominală care s-a realizat pentru depistarea semnelor de boală hepatică, semnelor de hipertensiune portală și pentru aprecierea prezenței hepatocarcinomului. Pentru CH sunt caracteristice: ecogenitatea neomogenă a parenchimului ficatului; micșorarea (în stadiile avansate) a dimensiunilor ficatului, majorarea dimensiunilor venei porte și al venei splenice, splenomegalia, ascita [48].
- ✓ Endoscopie digestivă superioară, pentru aprecierea și evidențierea semnelor de hipertensiune portală – varice esofagiene, gastropatie portal hipertensivă. Varicele esofagiene sunt prezente la 60-90% dintre pacienții cu CH și se împart în 3 grade [48]:
 - gradul I – varice de dimensiunile mici ce dispar la insuflarea cu aer;
 - gradul II – varice sub forma unor coloane proeminente care ocupă 2/3 din lumenul esofagului;
 - gradul III – varice care acoperă în întregime lumenul esofagului.
- ✓ Electrocardiograma, pentru diagnosticarea tulburărilor de ritm, tulburărilor organice. La pacienții cu ciroză hepatică se poate dezvolta o disfuncție cardiacă latentă, inaparentă clinic, care este mai pronunțată în stadiile avansate de ciroză.
- ✓ Tomografia computerizată (fără contrast)/Rezonanța magnetică nucleară: pentru confirmarea sau excluderea proceselor tumorale.

2.3. Metode utilizate la analiza rezultatelor obținute

În cazul mărimilor cantitative (continue), au fost calculate: media aritmetică, abaterea standard, valorile minimă, maximă și mediană. Pentru mărimile calitative – ordinale și nominale – au fost calculate frecvențele absolute (numărul de apariții) și frecvențele relative exprimate în procente pentru un interval de încredere de 95%.

Pentru analiza comparativă a indicatorilor obținuți în loturile de cercetare, în funcție de parametrii analizați, au fost aplicate tehnici statistico-matematice. Semnificația indicatorilor a fost determinată prin efectuarea testelor neparametrice (testul chi-square, testul Wilcoxon, testul U

Mann-Witney) și erorilor standard. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat cu utilizarea programelor Microsoft Office EXCEL, 2010 și MEDCALC.

Interpretarea datelor obținute se face astfel: dacă valoarea lui „t calculat” este mai mare decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența dintre cele două valori medii sau dintre cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic:

- „t calculat” > „t tabelar” = diferență semnificativă statistic.

Dacă, din contra, valoarea lui „t calculat” este mai mică decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența dintre cele două medii sau cele două probabilități este nesemnificativă din punct de vedere statistic.

- „t calculat” < „t tabelar” = diferență nesemnificativă [8].

Pentru exemplificare și verificare, în același timp, se vor lua aceleași exemple pe care le-am apreciat sub aspectul semnificației diferenței și cu ajutorul erorii diferenței.

Asociația dintre scorul rigidității hepatice, respectiv viremie și stadializarea Child-Pugh, s-a testat cu ajutorul regresiei lineare. Pragul semnificației statistice a fost pentru intervalul de încredere de 95%.

Au fost calculați următorii indicatori statistici:

- ✓ Riscul evenimentului în lotul experimental (REE): proporția pacienților din lotul experimental la care a survenit evenimentul precăutat.
- ✓ Riscul evenimentului în lotul de control (REC): proporția pacienților din lotul de control la care a survenit evenimentul precăutat.
- ✓ Riscul relativ (RR): riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din lotul experimental raportat la riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din lotul de control.
- ✓ Reducerea (creșterea) riscului relativ (RRR): reducerea proporțională a ratei evenimentului negativ (pozitiv) între lotul experimental și de control.
- ✓ Reducerea (creșterea) absolută a riscului (RAR): diferența absolută între ratele evenimentului negativ (pozitiv) în lotul experimental și lotul de control.
- ✓ Probabilitatea evenimentului (PE): raportul dintre numărul de persoane care suportă evenimentul către numărul de persoane care nu suportă evenimentul.
- ✓ Probabilitatea evenimentului în lotul de control (PEC): raportul dintre numărul de persoane din lotul de control care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest lot care nu suportă evenimentul.

- ✓ Probabilitatea evenimentului în lotul experimental (PEE): raportul dintre numărul de persoane din lotul experimental care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest lot care nu suportă evenimentul.
- ✓ Probabilitatea relativă (PRE): o măsură a eficacității clinice a tratamentului.
- ✓ Numărul necesar de tratați (NNT) pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast (pentru survenirea unui caz de efect nedorit) [8].

Interpretarea valorii RR:

- ✓ rezultat (complicația) este de RR mai frecventă în lotul experimental față de lotul de control;
- ✓ valorile RR apropiate de 1 indică lipsa oricărei legături între tratament nou și rezultat urmărit;
- ✓ valorile subunitate indică o asociere pozitivă între tratament nou și rezultat urmărit (factor de protecție) [8].

Acest capitol prezintă caracteristica generală a cercetării, fiind redate detaliat obiectivele studiului, metodologia selectării pacienților și etapele realizării cercetării.

Prezenta cercetare a fost concepută ca studiu diagnostic și comparativ a două loturi de pacienți cu ciroză hepatică cu VHC: lot de studiu L₁ – pacienți ce au urmat tratament antiviral cu SOF în asociere cu LDV/DCV fără RBV și L₀ de control – pacienți ce au urmat tratament cu schema tradițională SOF plus LDV/DCV cu RBV.

Capitolul conține descrierea criteriilor de includere și excludere în cercetare. Pentru atingerea obiectivelor propuse în studiu a fost elaborată o fișă de monitorizare, prin intermediul căreia au fost colectate datele demografice, anamnestice, clinice, rezultatele investigațiilor de laborator la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC.

A fost apreciată elasticitatea hepatică (Fibroscan) înainte de inițierea terapiei antivirale și după tratament, pentru a aprecia evoluția rigidității hepatice sub tratamentul cu PAAD la această categorie de pacienți.

Analiza datelor a fost realizată utilizând prelucrarea statistică și computerizată a datelor prin metoda de comparație, cu calcularea erorilor standard, a intervalelor de încredere cu aprecierea diferențelor dintre lotul experimental și martor după criteriile „t” și pragul de semnificație „p”, cu calcularea riscurilor unde a fost necesar.

3. EVALUAREA CARACTERISTICILOR GENERALE ALE POPULAȚIEI DE STUDIU

3.1. Repartiția după sex, vârstă, mediul de proveniență și durata maladiei a pacienților cu ciroză hepatică implicați în studiu

În lotul de cercetare au fost incluși 144 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică, dintre care 72 pacienți au alcătuit lotul de bază (L_1) și 72 pacienți au alcătuit lotul de control (L_0), fiind investigați complex clinic, teste de laborator și imagistice, inclusiv prin Fibroscan.

Vârsta medie a pacienților din lotul control a constituit $59,3 \pm 7,8$ ani, variind în limitele dintre 36 ani și 75 ani și nu s-a deosebit semnificativ de vârsta pacienților din lotul de cercetare – $59,6 \pm 7,2$ ani, variind între 35 și 80 ani ($t=0,240$, $p=0,8108$). Distribuția pacienților după grupa de vârstă a fost următoarea: 35-44 ani au fost 9 (6,2%) pacienți (5 (6,9%) pacienți în L_0 și 4 (5,5%) pacienți L_1); 45-54 ani: 33 (22,9%) pacienți (17 (23,6%) în L_0 , 16 (22,2%) în L_1); 55-64 ani: 67 (46,5%) pacienți (34 (47,2%) în L_0 , 33 (45,8%) în L_1) și mai mare de 65 ani: 35 (24,3%) pacienți (16 (22,2%) în L_0 , 19 (26,3%) în L_1) (figura 3.1).

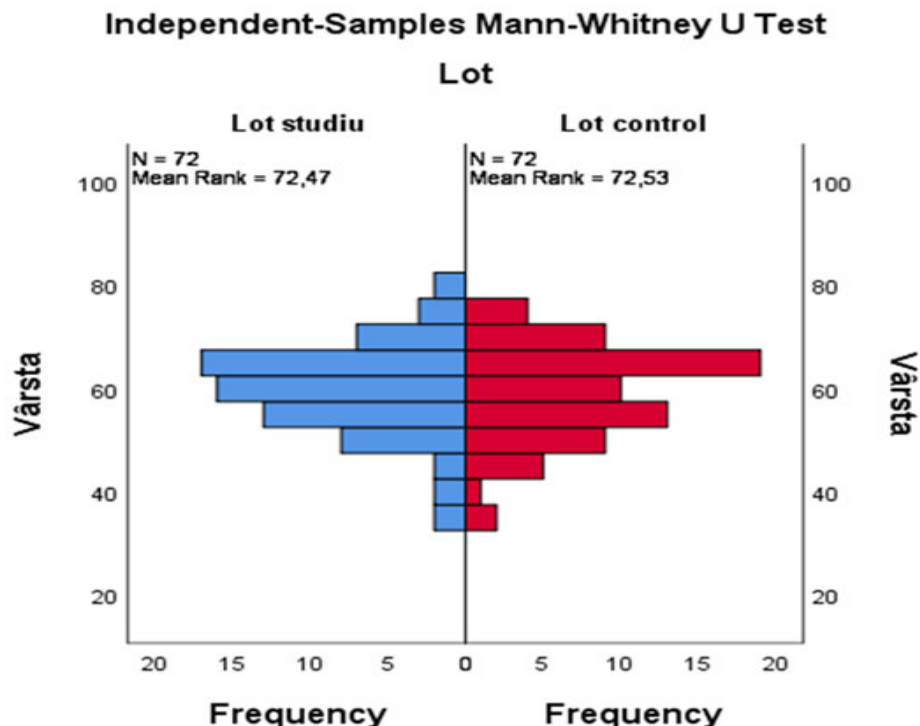


Figura 3.1. Distribuția pacienților după grupe de vârstă

Din totalul pacienților incluși în studiu, în ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 55 de ani, aceștia constituind 102 pacienți (70,8%) ($p=0,001$). Astfel, în L_0 , pacienți cu vârsta mai mare de 55 ani au fost 50 (69,4%) și 52 (72,2%) în L_1 .

Distribuția după sexe a fost următoarea: femei 59 (40,9%), bărbați 85 (59%). În urma analizei efectuate s-a observat o diferență în loturile comparate ($p=0,0001$). Astfel, în L_0 a predominat sexul feminin 41 de persoane (56,9%) și 31 (43%) bărbați ($95\%Î=31,9$ (15,921-45,6825), Chi-square – 15,045), iar în L_1 a predominat sexul masculin 54 (75%) de persoane ($95\%Î = 32$ (16,0198-45,7761), Chi-square – 15,134), femei fiind 18 (25%) (figura 3.2.).

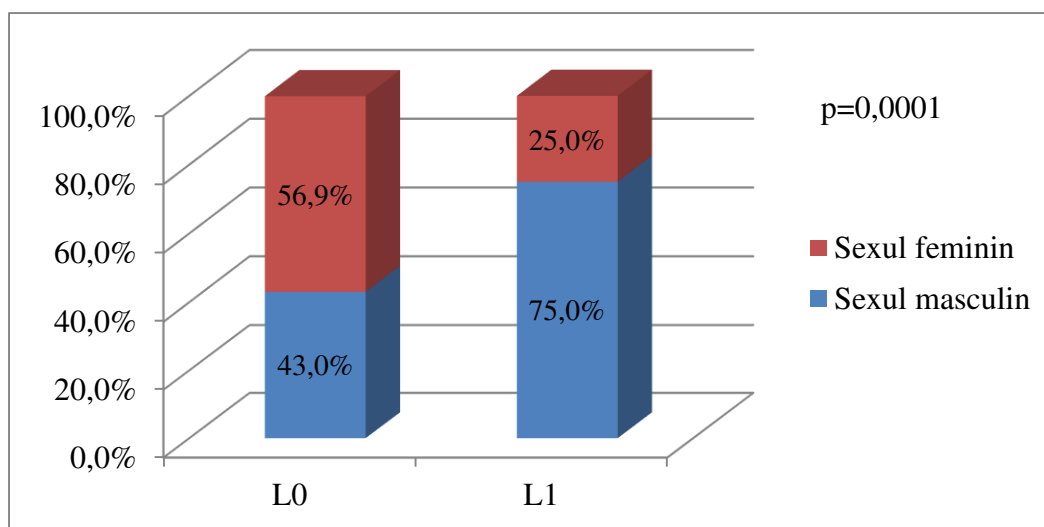


Figura 3.2. Distribuția pacienților în loturile de studiu după sex, %

Vârsta medie a femeilor incluse în studiu, în ambele loturi, a fost mai mare decât cea a bărbaților. Astfel în L_0 : pentru femei a fost $61,3 \pm 7,4$ ani și bărbați – $56,7 \pm 7,6$ ani ($p=0,0003$), respectiv în L_1 : vârsta medie pentru femei a fost de $62,2 \pm 5,8$ ani și pentru bărbați – $55,8 \pm 8,9$ ani ($p < 0,0001$).

Durata infecției din momentul depistării a fost între 1 și 39 de ani, în medie fiind $11,04 \pm 5,4$ ani în L_0 și $8,3 \pm 5,7$ ani în L_1 ($t=-2,918$ $p=0,0041$). Astfel, cu durata maladii între 1-5 ani din momentul depistării au fost 49 (34%) pacienți (17 (23,6%) în L_0 și 32 (44,4%) în L_1); 6-10 ani: 43 (29,8%) pacienți (22 (30,5%) în L_0 , 21 (29,1%) în L_1); 11-15 ani: 23 (15,9%) pacienți (16 (22,2%) L_0 , 7 (9,7%) în L_1); durata maladii mai mare de 15 ani au avut 32 (22,2%) pacienți (17 (23,6%) în L_0 , 12 (16,6%) în L_1) (figura 3.3.).

Prin urmare, s-a constatat că pacienții cu durata maladii mai mare de 10 ani au constituit 36,1% (52/144) pacienți: 33 (45,8%) în L_0 și 19 (26,3%) în L_1 (figura.3.3.). Totodată, pacienții cu

durata mai mică de 10 ani din momentul depistării au constituit 63,8% (92/144) ($p < 0.0001$): 39 (54,1%) pacienți în L_0 și 53 (73,6%) în L_1 .

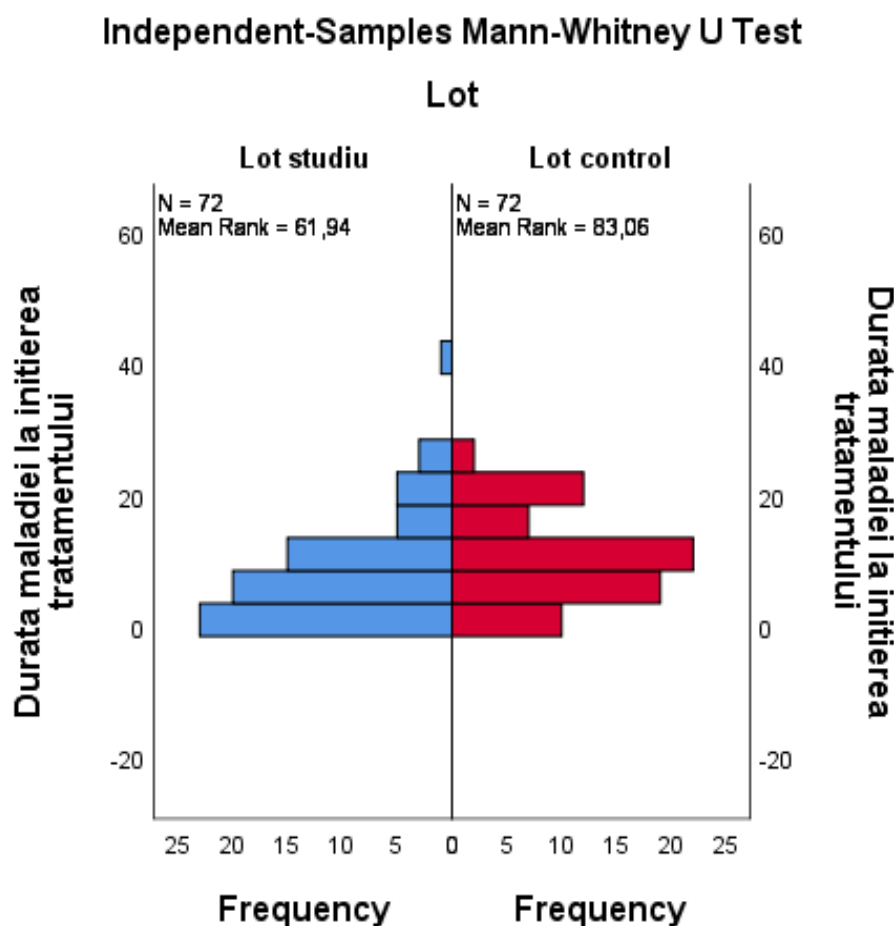


Figura 3.3. Distribuția pacienților în funcție de durata maladiei din momentul depistării la pacienții din studiu

Analizând distribuția pacienților în funcție de mediul de trai, s-a constatat că pacienții au avut o distribuție egală (50%) ($95\%Î = 16,7 (0,4000-31,8038)$, Chi-square – 3,988, $p=0,0458$), cei din mediul urban au fost 42 (58,3%) în L_0 și 30 (41,6%) în L_1 ; respectiv rural: 30 (41,6%) pacienți în L_0 și 42 (58,3%) în L_1 .

Am făcut asocierea dintre durata maladiei din momentul depistării și locul de trai al pacienților din studiu și am constatat că pacienții cu durata maladiei de 1-5 ani din mediul urban au constituit 9,7% (14/144): câte 7 (9,7%) pacienți din fiecare lot; 6-10 ani – 14,5% (21/144) pacienți: 11(15,2%) din L_0 și 10 (13,8%) din L_1 ; 11-15 ani – 9% (13/144) pacienți: 10 (13,8%) din

L₀, 3 (4,1%) din L₁; mai mare de 15 ani – 16,6% (24/144) pacienți: 14 (19,4%) din L₀ și 10 (13,8%) din L₁ (figura 3.4.).

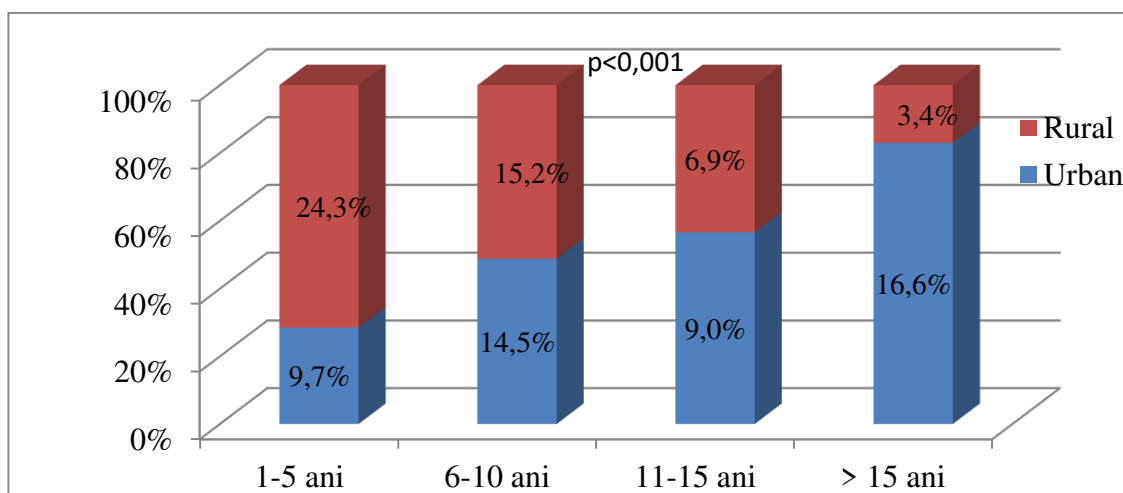


Figura 3.4. Distribuția pacienților în funcție de mediul de trai și durata maladiei din momentul depistării, %

Distribuția pacienților în funcție de durata maladiei din mediul rural a fost următoarea: 1-5 ani – 24,3%(35/144) pacienți: 10 (13,8%) pacienți din L₀, 25 (34,7%) din L₁; 6-10 ani –15,2% (22/144) pacienți: câte 11 (15,2%) pacienți din fiecare lot; 11-15 ani – 6,9% (10/144) pacienți: 6 (8,3%) din L₀, 4 (5,5%) din L₁; mai mare de 15 ani – 3,4% (5/144) pacienți: 3 (4,1%) din L₀ și 2 (2,7%) din L₁. Astfel, am constatat că numărul pacienților din mediul urban cu durata maladiei mai mare de 10 ani a constituit 25,6% (37/144) pacienți, iar din mediul rural a fost de 10,4% (15/144) ($p < 0,001$). Totodată, pacienții din mediul rural cu durata maladiei până în 10 ani din momentul depistării au constituit 39,5% (57/144), comparativ cu cei din mediul urban – 24,3% (35/144) pacienți ($p < 0,01$).

Durata medie de spitalizare a pacienților în L₀ a constituit în mediu $6,10 \pm 1,2$ zile, iar în L₁ a fost de $5,75 \pm 1,92$ zile, variind de la 1-12 zile în L₀ și de la 1 la 11 zile în L₁(figura 3.5). Durată mai mare de spitalizare au necesitat pacienții cu stadii avansate de ciroză hepatică (Child Pugh B și C).

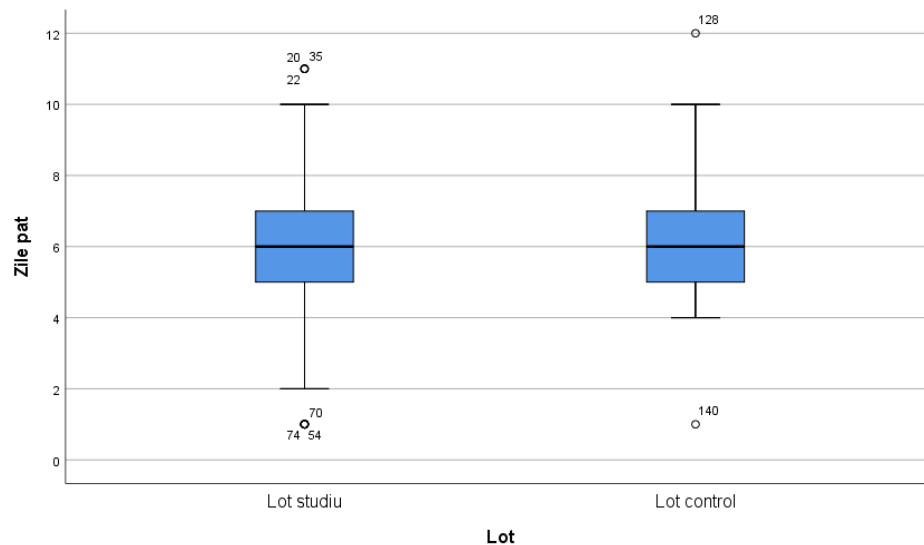


Figura 3.5. Distribuția pacienților în loturile studiate în funcție de zile pat de spitalizare

3.2. Evaluarea pacienților din studiu în funcție de stadializarea Child-Pugh, rigiditatea hepatică și maladiilor asociate

Urmărind obiectivele trasate, pacienții din studiu au fost repartizați în funcție de stadializarea Child-Pugh. Întregul lot de cercetare a cuprins 66 de pacienți (45,8%) din clasa A, 71 de pacienți (49,3%) din clasa B și 7 pacienți (4,8%) din clasa C (tabelul 3.1.).

Pacienții cu ciroza compensată (Child A) au fost în număr mai mic – 45,8% (66/144) – comparativ cu pacienții aflați în stadii mai avansate (B și C) – 54,1% (78/144) (95%ÎÎ: 8,3 (-7.8592 – 23.8646), Chi- square=0,985, p = 0,3209).

Analizând manifestările clinice la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, am atestat prezența sindromului asteno-vegetativ la 135 pacienți (93,7%) (tabelul 3.2.).

De asemenea, se remarcă o frecvență înaltă a sindromului algic în hipocondrul drept – 84,7% (122 pacienți). Frecvența sindromului icteric a fost de 15,2% (22 pacienți), la care s-au exclus careva factori mecanici sau hematologici.

La examenul obiectiv și ultrasonografic al cavității abdominale s-a determinat splenomegalia în 92,3% (133 pacienți), iar analizând indicii hematologici s-a constatat hipersplenism de diferite grade în 40 cazuri (27,7%): ușor la 15,9% (23 pacienți), moderat la 9% (13 cazuri), sever la 2,7% (4 persoane). Splenectomie au suportat 2 pacienți (1,3%) din lotul de bază (tabelul 3.2.).

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu la inițierea tratamentului antiviral cu PAAD

Parametri	L ₀ n=72	L ₁ n=72	95%ÎÎ, Chi- square, gl=1, p
Experiența de tratament antiviral, n (%)	10 (13,8%)	8 (11,1%)	2,7(-8,4533-13,8826), 0,239, p=0,6249
Stadiul Child-Pugh, n (%)			
A (5-6p)	30 (41,6%)	36 (50%)	8,4(-7,7087-23,9112), 1,016, p=0,3134
B (7-9p)	38 (52,7%)	33 (45,8%)	6,9(-9,2235-22,5293), 0,681, p=0,4093
C (10-15p)	4 (5,5%)	3 (4,1%)	1,4(-6,6837-9,7113), 0,153, p=0,6954
Fibroza, kPa, n (%)			
F3 (12,5-13,9), n (%)	10 (13,8%)	2 (2,7%)	11,1(1,9662-21,1050), 5,819, p=0,0159
F4 (>14),n (%)	62 (86,1%)	70 (97,2%)	11,1(1,9136-21,1327), 5,756, p=0,0164

Tabelul 3.2. Caracteristica manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC incluși în studiu

Semne și sindroame clinice	L ₀ n=72	L ₁ n=72	95%ÎÎ, Chi- square, gl=1, p
Sdr. asteno-vegetativ, n(%)	67 (93%)	68 (94,4%)	1,4(-7,4305-10,3849), 0,119, p=0,7304
Sdr. dispeptic, n(%)	46 (63,8%)	53 (73,6%)	9,8(-5,2987-24,3085), 1,597, p=0,2064
Sdr. icteric, n(%)	13 (18%)	9 (12,5%)	5,5(-6,4706-17,4150), 0,837, p=0,3603
Sdr. algic în hipocondrul drept, n(%)	60 (83,3%)	62 (86,1%)	2,8(-9,1926-14,7621), 0,216, p=0,6419
Splenomegalie, n (%)	64 (88,8%)	69 (95,8%)	7(-2,1567-16,7284), 2,465, p=0,1164
Splenectomie, n (%)	2 (2,7%)	0	2,7(-2,7342-9,4600), 1,957, p=0,1618

Sindromul dispeptic a fost prezent în 68,7% cazuri (99 pacienți). Frecvența crescută a acestor sindroame este datorată probabil și maladiilor digestive asociate la aceste persoane, precum: colecistita cronică alitiazică/litiazică, gastroduodenopatiile cronice, diabetul zaharat.

În baza datelor clinice, paraclinice și investigațiilor imagistice a fost evaluat gradul de decompensare a cirozei hepatice cu virusul hepatitic C la pacienții incluși în studiu. Astfel, ascita s-a înregistrat la 6,9% (10 pacienți), fiind de diferită intensitate: minimală în 3,4% (5 pacienți), moderată în 2,7% (4 cazuri), avansată s-a depistat într-un caz (0,6%) (tabelul 3.3.). Varice esofagiene au fost atestate la 51 (35,4%) pacienți, iar distribuția în funcție de gradele varicelor a fost următoarea: gradul I – 18 (12,5%) cazuri, gradul II – 26 (18%) pacienți și gradul III – 7 (4,8%) persoane (tabelul 3.3.).

FH este un marker al evoluției infecției cu VHC. Gradul de rigiditate hepatică (RH) a fost evaluat prin efectuarea Fibroscanului, fiind selectați pacienții cu elasticitatea hepatică F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa). Astfel, înainte de inițierea terapiei cu PAAD, stadiul F3 (12,5 - 13,9 kPa) a fost înregistrat la 12 (8,3%) pacienți (10 (13,8%) pacienți L₀, 2 (2,7%) pacienți L₁), stadiul F4 (>14 kPa) – 132 (91,6%) pacienți (p<0,001).

Tabelul 3.3. Repartiația pacienților incluși în studiu în funcție de gradul de decompensare

Sindromul clinic	L ₀ n=72	L ₁ n=72	95%ÎÎ, Chi-square, gl=1, p
Hipersplenism, n (%)			
ușor	10 (13,8%)	13 (18%)	4,2(-7,9542-16,2938), 0,472, p=0,4922
moderat	6 (8,3%)	7 (9,7%)	1,4(-8,5718-11,4453), 0,086, p=0,7699
sever	2 (5,5%)	2 (5,5%)	0(-8,5425-8,5425), 0, p=1
Ascită, n (%)			
minimală, n (%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	1,4(-5,8819-9,015), 0,213, p=0,6442
moderată, n (%)	3 (2,7%)	1 (1,3%)	1,4(-4,9280-8,2459), 0,358, p=0,5499
avansată, n (%)	0	1 (1,3%)	1,3(-3,8791-7,3141), 0,936, p=0,3334
Varice esofagiene, n (%)			
gr I	9 (12,5%)	9(12,5%)	0(-11,1906-11,1906), 0, p=1
gr II	14 (19,4%)	12 (16,6%)	2,8(-9,8790-15,4075), 0,190, p=0,6630
gr III	4 (5,5%)	3 (2%)	3,5(-3,7336-11,5092), 1,213, p=0,2707

Totodată, din 91,6% (132/144) pacienți cu stadiul F4, 62,5% (90/144) pacienți aveau un elasticitatea hepatică >20 kPa: 45 (62,5%) de pacienți din fiecare lot ($p < 0,001$) (figura 3.6).

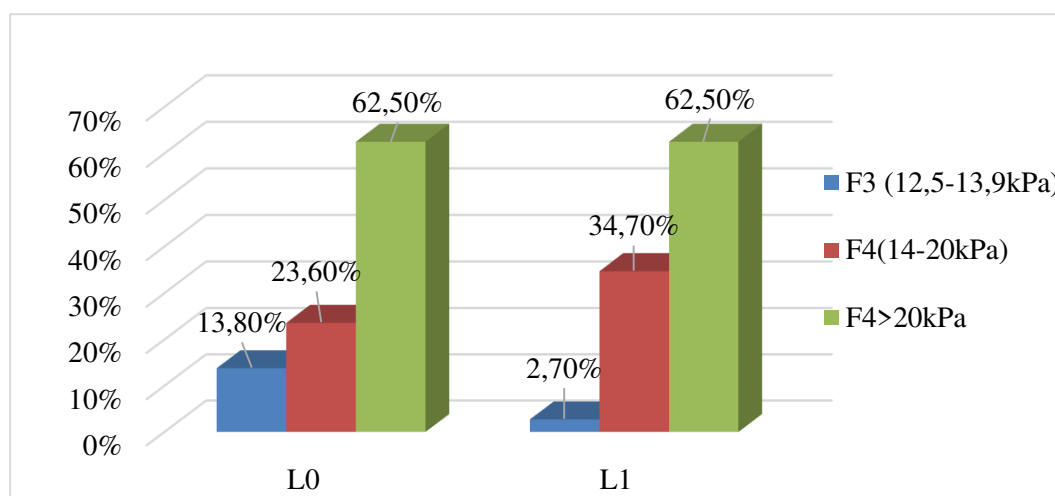


Figura 3.6. **Repartiția pacienților în funcție de rigiditatea hepatică, la inițierea terapiei cu PAAD, %**

Astfel, elasticitatea hepatică între 14-20kPa au prezentat 42 (29,1%) pacienți: 17 (23,6%) din L₀, 25 (34,7%) din L₁. Media valorii rigidității hepatice (VRH) la inițierea terapiei cu PAAD în L₀ a constituit 29,6±13 kPa și 25,3 ±8,2 kPa pentru L₁. Numărul pacienților cu elasticitatea hepatică F3 în L₁ a fost mai mic (2/72) comparativ cu L₀ (10/72) ($p < 0,05$).

Analizând valorile RH la inițierea terapiei antivirale, s-a efectuat o corelație cu stadializarea Child-Pugh. Astfel, s-a remarcat că din cei 132 (91,6%) pacienți cu valorile fibroscan >14 kPa (F4 după scara Metavir), în stadiul Child A au fost 58 (40,2%) pacienți, B – 67 (46,5%) persoane, C – 7 (4,8%) persoane. Prin urmare, stadiile avansate de ciroză (Child B și C) sunt asociate și cu valori înalte de RH ($p < 0,001$), iar din 12 (8,3%) pacienți cu F3 (12,5-13,9kPa), 8 (5,5%) au fost în stadiul Child- Pugh A (tabelul 3.4).

Infecția cronică cu VHC este una din cauzele importante ale bolilor hepatice cronice (ciroza și carcinomul hepatocelular), dar induce și tulburări sistemice [178]. Totuși, infecția cu VHC a fost raportată ca fiind un factor de risc independent pentru diabetul de tip II, indiferent de prezența cirozei [178]. În plus, pacienții cu ciroză și DZ tip II prezintă un risc crescut de a dezvolta carcinom hepatocelular. Prin urmare, cele mai frecvente manifestări extrahepatice ale infecției cronice cu VHC sunt considerate diabetul zaharat și bolile renale cronice (consecință a nefropatiei asociate infecției cu VHC) [178].

Tabelul 3.4. Distribuția pacienților în loturile studiate în funcție de rigiditatea hepatică și Stadializarea Child-Pugh la inițierea terapiei antivirale cu PAAD

Stadiul Child-Pugh	F3		95%ÎÎ, Chi-square, gl=1, p	F4		95%ÎÎ, Chi-square, gl=1, p
	L ₀ n=72	L ₁ n=72		L ₀ n=72	L ₁ n=72	
A	6 (8,3%)	2 (2,7%)	5,6(-2,49-14,49), 2,157, p=0,1419	24 (33,3%)	34 (47,2%)	13,9(-2,06-28,91), 2,872, p=0,0901
B	4 (5,5%)	0	5,5(-0,57-13,35), 4,044, p=0,0443	34 (47,2%)	33 (45,8%)	1,4(-14,52-17,22), 0,028, p=0,8667
C	0	0	-	4 (5,5%)	3 (4,1%)	1,4(-6,68-9,71), 0,153, p=0,6954

Tabelul 3.5. Distribuția pacienților din studiu în funcție de maladiile asociate la inițierea tratamentului cu PAAD

Maladiile asociate	L ₀ n=72	L ₁ n=72	95%ÎÎ, Chi-square, gl=1, p
Hipertensiune arterială, n (%)	32 (44,4%)	30 (41,6%)	2,8(-13,0656-18,4689), 0,114, p=0,7352
Obezitate, n (%)	6 (8,3%)	5 (6,9%)	1,4(-8,0077-10,9174), 0,100, p=0,7521
Gastroduodenopatii cronice, n (%)	13 (18%)	8 (11,1%)	6,9(-4,8544-18,6200), 1,369, p=0,2420
Colecistita cronică (a)litiatică, n (%)	49 (68%)	44 (61,1%)	6,9(-8,5842-21,9345), 0,744, p=0,3884
Manifestări extrahepatice			
Diabet zaharat, n (%)	19 (26,3%)	21 (29,1%)	2,8(-11,6916-17,1388), 0,140, p=0,7083
Maladii renale cronice, n (%)	8 (11,1%)	10 (13,8%)	2,7 (-8,4533-13,8826), 0,239, p=0,6249
Alte manifestări extrahepatice, n (%)	3 (4,1%)	3 (4,1%)	0 (-7,8391-7,8391), 0, p=1

Evaluând starea clinică a pacienților privind manifestările extrahepatice, am detaliat spectrul manifestărilor clinice, incidența cărora în grupul de studiu a constituit 44,4%(64/72) și au fost

determinate de diabet zaharat – 40 (27,7%) pacienți, iar maladii renale cronice au fost înregistrate în 18 (12,5%) cazuri (tabelul 3.5).

Alte maladii asociate manifestărilor extrahepatice cu o incidență mai mică, 4,1% (6/144), au fost: artrite seronegative la 1,3%(2/144) cazuri, tiroidite la 1,3% (2/144), sindrom Raynaud și purpură vasculară prezentă la câte 1 pacient (0,6%)(tabelul 3.5).

Pe lângă diabetul zaharat, repartiția pacienților în funcție de comorbiditățile ce ar influența evoluția RH a fost următoarea: hipertensiune arterială – 62 (43%) pacienți, gastroduodenopatii cronice – 21 (14,5%) pacienți, colecistite cronice alitiiazice – 93(64,5%) cazuri, obezitate – 11 (7,6%) persoane (tabelul 3.5).

3.3. Analiza loturilor în funcție de schema de tratament antiviral, genotip și viremie

Experiență de tratament antiviral în antecedente au avut 18 (12,5%) pacienți, iar 126 (87,5%) pacienți au fost naivi ($p < 0,001$). Astfel, în L₀: 86,1% (62/72) pacienți au fost naivi și 13,8% (10/72) cu experiență de tratament antiviral și respectiv 88,8% (64/72) din L₁ au fost naivi și 11,1% (8/72) tratați anterior (tabelul 3.1.). Terapia antivirală standard de asociere a α - Interferon-pegylat și RBV au urmat anterior 11 (7,6%) pacienți (L₀ – 7 (9,7%) și L₁ – 4 (5,5%) cazuri), 7 (4,8%) pacienți au urmat tratament cu PAAD (SOF și LDV), timp de 12 săptămâni: L₀ – 3 (4,1%) pacienți și 4 (5,5%) pacienți din L₁. Pacienții ce au urmat tratament cu PAAD în antecedente sunt în stadiul Child-Pugh A – 5 (3,4%) pacienți și stadiul Child-Pugh B – 2 (1,3%) cazuri, iar până la terapia cu SOF și LDV au fost naivi.

Repartiția pacienților în funcție de genotip a fost următoarea: 93,7% (135/144) pacienți au avut genotipul 1 – 93% (67/72) în L₀ și 94,4% (68/72) în L₁ ($\chi^2 = 1,4$ (-7,4305-10,3849), Chi-pătrat – 0,119, $p = 0,7304$) (figura 3.7).

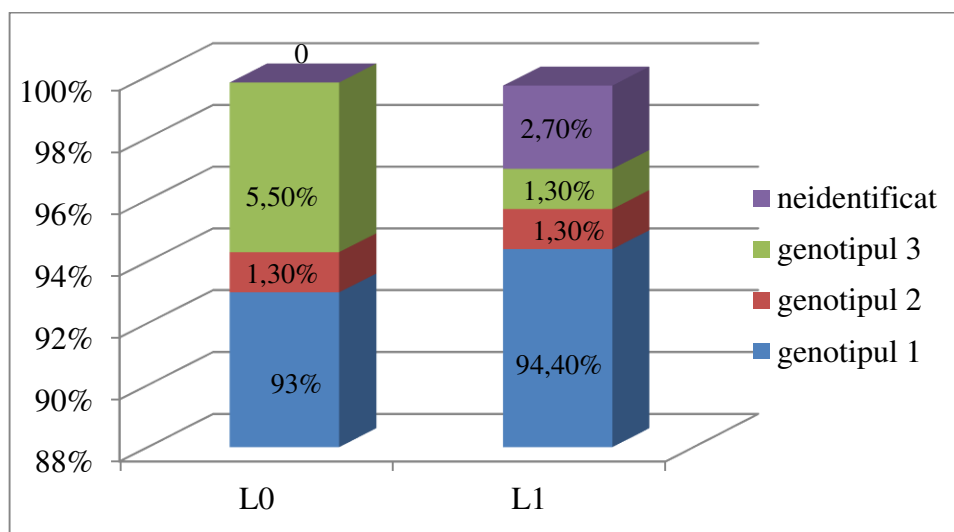


Figura 3.7. Distribuția pacienților în loturile studiate în funcție de genotipul VHC, %

Pacienții cu genotipul 2, 3 și neidentificat au urmat schema de tratament cu SOF+DCV cu/fără RBV. Prin urmare, genotipul 2 a fost identificat la 1,3% (2/144) pacienți (1 (1,3%) pacient în L₀ și 1 (1,3%) pacient L₁), genotipul 3 la 3,4% (5/144) pacienți (4 (5,5%) pacienți L₀, 1 (1,3%) pacient L₁) și neidentificat în 1,3% (2/144) cazuri din L₁ (figura 3.7).

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 – 51 (35,4%) pacienți (22 (30,5%) pacienți – L₀, 29 (40,2%) – L₁); 1-5 mil. copii/ml – 60 (41,6%) pacienți (L₀ – 32 (44,4%) pacienți, L₁ – 28 (38,8%) pacienți); >5 mil. copii/ml – 33 (22,9%) pacienți (L₀ – 18 (25%) pacienți, L₁ – 15 (20,8%) pacienți) (figura 3.8.).

S-a remarcat o asocieră între valorile ARN-VHC cantitativ și RH. Astfel, la inițierea terapiei antivirale, pacienții cu valorile ARN-VHC cantitativ <1 mil. copii/ml au fost asociate cu o medie a VRH de 25,2±10,1 kPa în L₀ și 23,9±8,0 kPa în L₁. ARN-VHC între 1-5 mil. copii/ml: 33,2±10,9 kPa în L₀ și 24,4±9,5 kPa în L₁. ARN-VHC>5 mln. copii/ml: 28,0±8,9 kPa în L₀, 30,3±12,7 kPa în L₁. Prin urmare, s-a constatat că valorile înalte ale ARN-VHC cantitativ sunt asociate și cu un grad avansat de RH (figura 3.8).

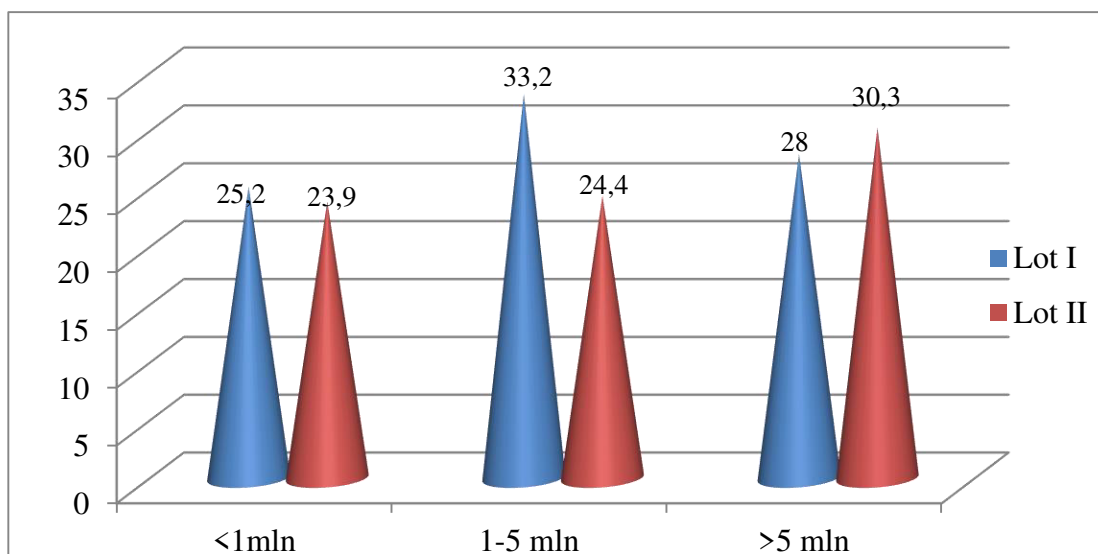


Figura 3.8. Asocieră dintre valorile ARN VHC cantitativ și valorile rigidității hepatice până la tratamentul cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, kPa

În urma datelor prezentate anterior și analizei grupelor de vârstă a pacienților incluși în studiu, am constatat că cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 55 de ani, aceștia constituind 102 pacienți (70,8%) ($p < 0,001$).

În urma analizei efectuate, s-a observat o diferență în loturile comparate ($p < 0,01$) în funcție de distribuția după sexe a pacienților incluși în studiu. Astfel, în L_0 a predominat sexul feminin 41 de persoane (56,9%), bărbați 31 (43%), iar în L_1 a predominat sexul masculin 54 de persoane (75%), femeii fiind 18 (25%).

Vârsta medie a femeilor incluse în studiu în ambele loturi: $L_0 - 61,3 \pm 7,4$ ani, $L_1 - 62,2 \pm 5,8$ ani, a fost mai mare decât cea a bărbaților: $L_0 - 56,7 \pm 7,6$ ani, $L_1 - 55,8 \pm 8,9$ ani ($p > 0,05$).

Durata infecției din momentul depistării a fost între 1 și 39 de ani, în medie fiind $11,04 \pm 5,4$ ani în L_0 și $8,3 \pm 5,7$ ani în L_1 .

Infecția cronică cu VHC nu este doar o cauză principală a bolilor hepatice cronice, incluzând ciroza și carcinomul hepatocelular, dar induce și tulburări sistemice, iar cele mai frecvente manifestări extrahepatice ale infecției cronice cu VHC sunt considerate: diabetul zaharat 27,7% (40/144 și bolile renale cronice 12,5% (18/144).

Cele mai frecvente sindroame clinice la pacienții cu ciroză hepatică sunt: astenovegetativ (93,7%), sindromului algic în hipocondrul drept – 84,7%, precum și prezența hepato- și splenomegaliei (92,3%), confirmate atât clinic, cât și prin examenul USG.

Frecvența sindromului icteric a fost de 15,2% (22 pacienți), la care s-au exclus careva factori mecanici sau hematologici.

ARN-VHC este un factor independent în evoluția infecției cu VHC. Totuși, s-a remarcat că valorile înalte ale ARN-VHC cantitativ sunt asociate și cu un grad avansat de RH în ambele loturi.

4. EVALUAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CU PAAD LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC

4.1. Dinamica parametrilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC tratați cu diferite scheme de PAAD

Sindromul citolitic cuprinde un șir de reacții nespecifice ale hepatocitelor sub influența unor agenți cauzali, în urma cărora are loc dereglarea permeabilității membranei celulare, care se poate solda cu distrugerea nemijlocită a celulelor hepatice. Indicii biochimici de bază ai sindromului citolitic, care indică direct afectarea hepatică, sunt: aminotransferazele (ALAT și ASAT) [68]. Aminotransferazele sunt enzime care catalizează transferul reversibil al grupului alfa-amino de la un alfa-aminoacid la un alfa-cetoacid care reprezintă cosubstratul acestei reacții, ALAT fiind o enzimă citoplasmatică, iar ASAT – citoplasmato-mitocondrială [179].

Evaluarea sindromului citolitic la pacienții cu ciroză hepatică s-a efectuat în baza determinării activității ALAT și ASAT, precum și a coeficientului de Ritis (ASAT/ALAT).

Gradul de activitate al procesului patologic în ficat se evaluează conform intensității sindromului de citoliză. Astfel, activitate minimă se consideră atunci când valorile ALT și/sau ASAT ≤ 2 , limita superioară a valorilor normale (LSVN); activitate moderată – ALAT și/sau ASAT de la 2 până la 5 LSVN și activitate maximală – ALAT și/sau ASAT ≥ 5 LSVN [23].

La inițierea terapiei cu PAAD, media valorilor ALAT a fost $92,4 \pm 40,9$ UI/l pentru lotul bază și $110,8 \pm 58,5$ UI/l pentru lotul control ($t = -2,187$, $p = 0,0304$). Media valorilor ASAT până la tratament a fost $88,4 \pm 40,3$ UI/l pentru L_0 și $98,6 \pm 51,8$ UI/l în L_1 ($t = -1,31$; $p = 0,1894$). Conform analizei gradului de activitate la inițierea tratamentului antiviral cu PAAD în funcție de valorile transaminazelor, în L_0 17 (23,6%) pacienți au prezentat valori normale ale ALAT și ASAT; în L_1 – 13 (18,0%) pacienți au înregistrat valori normale ale ALAT și 12 (16,6%) pacienți ale ASAT (Tabelul 4.1). La inițierea tratamentului, în lotul de bază, activitate minimă conform nivelului ALAT au prezentat 28 (38,8%) pacienți și valorilor ASAT - 29 (40,2%) cazuri. În lotul de control aceste valori au prezentat 33 (45,8%) pacienți pentru ambii indici biochimici. Activitate moderată în L_0 s-a înregistrat în 25 (34,7%) cazuri, iar în L_1 , activitate moderată pentru ALAT - 22 (30,5%) pacienți și ASAT - 18 (25%) persoane. Activitate înaltă conform valorilor ALAT, la inițierea terapiei antivirale cu PAAD, au avut 6 pacienți: L_0 - 2 (2,7%) pacienți și 4 (5,5%) pacienți în L_1 . Valorile ASAT, care ar indica o activitate maximă la inițierea terapiei antivirale a avut 1 (1,3%) pacient în lotul de bază și 9 (12,5%) în lotul de control (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Evaluarea sindromului citolitic la pacienții din studiu înainte și după tratamentul cu PAAD

Valorile ALAT*, ASAT**	Inițiere tratament		Sfârșit tratament		95%ÎÎ, P ₁	95%ÎÎ, P ₀
	L ₁	L ₀	L ₁	L ₀		
ALAT UI/l						
N* (0-49UI/l), n (%)	13 (18,0%)	17 (23,6%)	68 (94,4%)	69 (95,8%)	76,4(63,33 -84,33) p<0,0001	72,2(58,95- 80,95) p<0,0001
≤2N*, n (%)	33 (45,8%)	28 (38,8%)	4 (5,5%)	2 (2,7%)	40,3(26,77-52,20), p<0,0001	36,1(23,68 -47,81), p<0,0001
>2-5N*, n (%)	22 (30,5%)	25 (34,7%)	0	1 (1,38%)	30,5(19,80-41,89), p<0,0001	33,32(21,65-44,89) p<0,0001
≥5N, n (%)	4 (5,5%)	2 (2,7%)	0	0	5,5(-0,57-13,35), p=0,0443	2,7(-2,73-9,46) p=0,1618
ASAT UI/l						
N* (0-46UI/l), n (%)	12 (16,6%)	17 (23,6%)	66 (91,6%)	67 (93,0%)	76,4 (63,21-84,31) p<0,0001	75(61,56- 83,18) p<0,0001
≤2N*, n (%)	33 (45,8%)	29 (40,2%)	6 (8,3%)	5 (6,9%)	37,5(23,49-49,76) p<0,0001	33,3 (19,88-45,49) p<0,0001
>2-5N*, n (%)	18 (25%)	25 (34,7%)	0	0	25(15,05-36,09), p<0,0001	34,7(23,52-46,21) p<0,0001
≥5N*, n (%)	9 (12,5%)	1 (1,3%)	0	0	12,5(4,81-22,08) p=0,0020	1,3(-3,87-7,31) p=0,3334

Nota: *Norma

Efectuând analiza valorilor markerilor de citoliză la pacienții cu CH la sfârșit de tratament, am stabilit o scădere a valorii medii atât ALAT: 27,0±7,4UI/l pentru L₀ și 27,8±7,0UI/l pentru L₁ (t=-0,666, p=0,5062), cât și ASAT: 32,4±10,0 UI/l în L₀ și 29,2±7,0 UI/l în L₁(t=-2,224, p=0,0277), însă fără o semnificație statistică. În ambele loturi, normalizarea transaminazelor s-a înregistrat încă din a doua săptămână de tratament cu PAAD (figura 4.1., 4.2.).

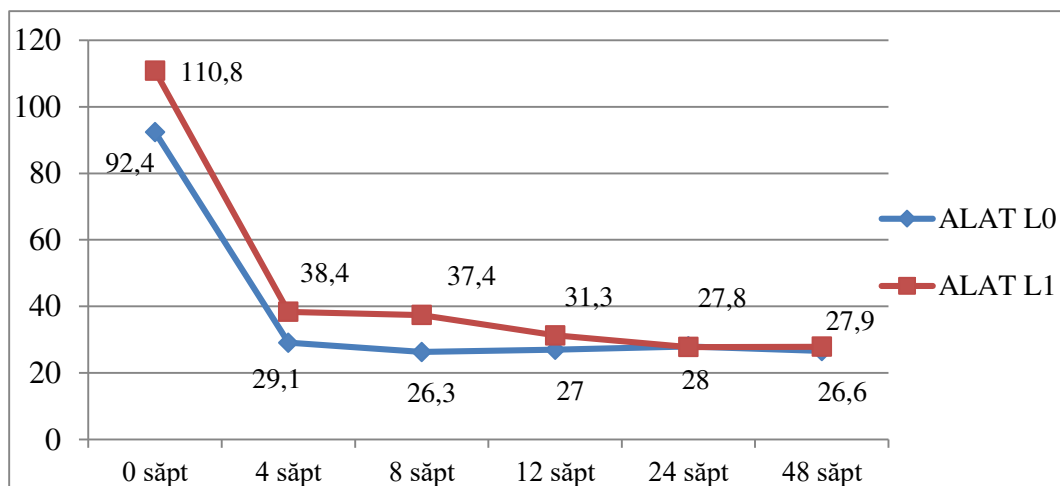


Figura 4.1. **Dinamica evoluției ALAT la pacienții cu ciroză aflați în tratament cu PAAD, U/I**

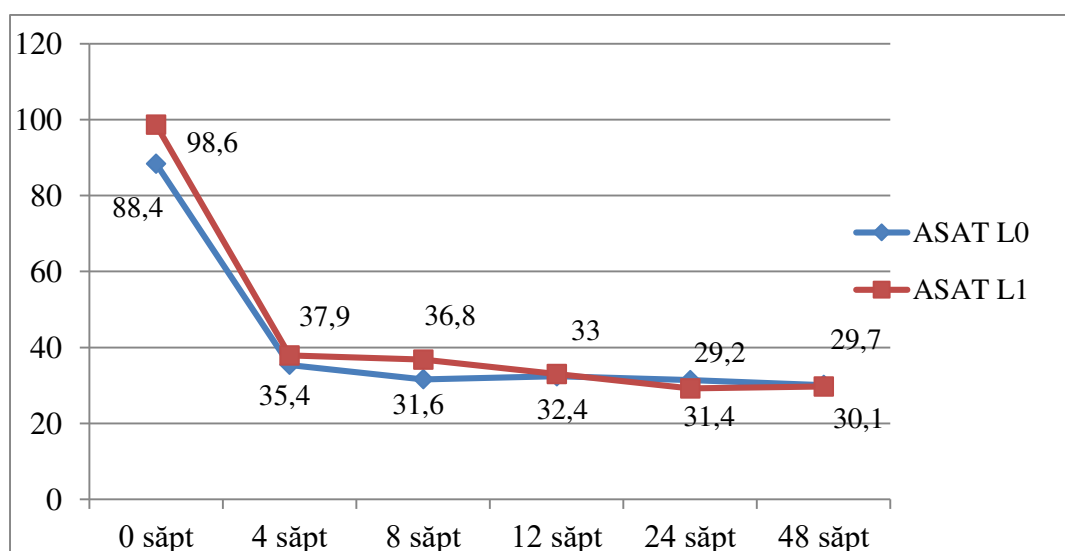


Figura 4.2. **Dinamica evoluției ASAT la pacienții cu ciroză aflați în tratament cu PAAD, U/I**

Valori ale ALAT și ASAT mai înalte s-au determinat la pacienții cu vârsta de peste 55 ani, comparativ cu pacienții mai tineri, deși, revenirea transaminazelor până la valorile normale către finele tratamentului a fost caracteristică bolnavilor din ambele loturi, indiferent de vârsta lor.

Astfel, după tratament, valori normale ale ALAT în L₀ au prezentat 95,8%(69) pacienți, ASAT – 93% (67) cazuri, iar în L₁: ALAT – 94,4% (68) pacienți, ASAT – 91,6% (66) cazuri, prezentând semnificație statistică în ambele loturi ($p < 0,0001$). Asocierea dintre SOF și LDV/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 ($p < 0,0001$) (tabelul 4.1.).

Analizând valorile markerilor de citoliză în funcție de activitate după terapia cu PAAD, s-a constatat că activitate minimă după valorile ALAT au prezentat 6 (4,1%) pacienți: 2 (2,7%) pacienți din L₀ și 4 (5,5%) din L₁; respectiv 11 (7,6%) pacienți: 5 (6,9%) din L₀ și 6 (8,3%) din L₁ au păstrat valori crescute ASAT. Activitate moderată după tratamentul cu PAAD a prezentat 1 (1,38%) pacient din lotul bază.

Nivelurile ALAT au fost corelate cu valorile RH la inițierea terapiei antivirale. Astfel, s-a remarcat că valorile înalte ale ALAT în ambele loturi au fost însoțite de valori mai mari ale rigidității hepatice, apreciate prin Fibroscan (Figura 4.3.). Prin urmare, media valorii RH la pacienții cu ALAT în normă din lotul de bază a constituit $26,0 \pm 10,4$ kPa, în lotul de control - $27,3 \pm 9,6$ kPa; valorile $ALAT \leq 2$ LSVN în L₀ a fost $28,8 \pm 12,3$ kPa și $29,2 \pm 8,6$ kPa în L₁, respectiv; pacienții cu $ALAT > 2$ LSVN au prezentat medii ale valorii RH de $45,8 \pm 14,6$ kPa în L₀ și $36,0 \pm 8,8$ kPa ($p > 0,05$). Analiza loturilor de studiu nu a demonstrat o diferență importantă a valorilor medii a RH ($p > 0,05$).

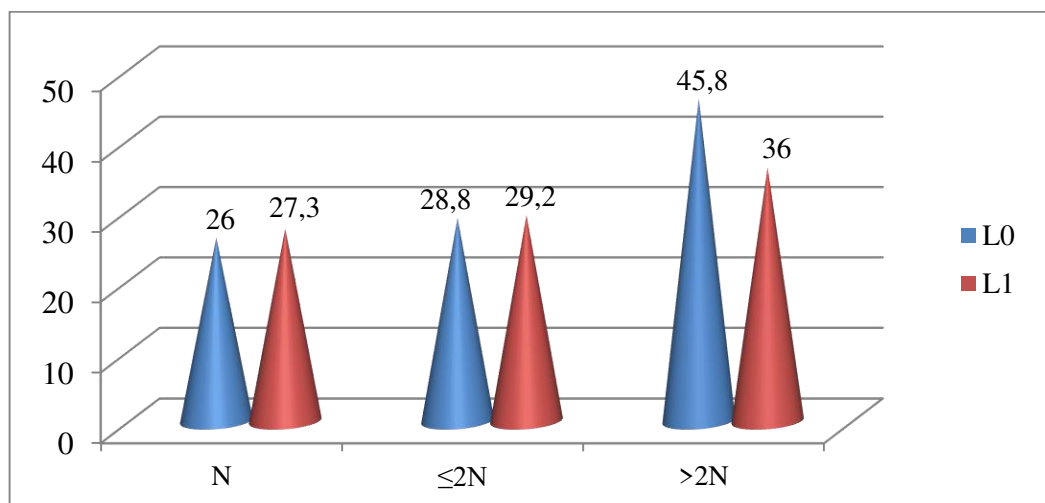


Figura 4.3. Asocierea dintre valoarea ALAT și valoarea medie a rigidității hepatice la pacienții cu ciroză VHC la inițierea tratamentului cu PAAD, kPa

Sindromul de colestază, de asemenea, a prezentat oscilații sub influența terapiei antivirale. Sindromul de colestază este unul caracteristic formelor severe de maladie cronică hepatică și, în special, se manifestă în cazul predominării hiperbilirubinemiei directe, denumit drept sindrom de colestază. Atunci când este majorată fracția indirectă, se constată prezența componentului de hemoliză. Prezența valorilor crescute ale bilirubinei serice este în corelație directă cu gradul de

severitate a maladiei hepatice. Pentru evaluarea sindromului colestatic la pacienții cu CH din studiu, au fost determinați următorii indicatori biochimici: bilirubina și fracțiile ei și gamma-glutamyltranspeptidaza (GGTP).

Analizând indicii biochimici ce caracterizează sindromul de coleastă la pacienții cu CH, s-au constatat valori ridicate ale bilirubinei totale la inițierea tratamentului cu PAAD în ambele loturi de studiu: 43 (59,7%) pacienți în L₀ și 27 (37,5%) cazuri în L₁ (tabelul 4.2).

Valoarea medie a bilirubinei totale la inițierea terapiei antivirale în L₀ a fost de 25,6±9,7 μmol/l și 22,3±10,4 μmol/l în L₁, iar, la sfârșit de tratament, valoarea medie a bilirubinei totale în L₀ a fost de 23,0±6,3 μmol/l și 16,3±4,4 μmol/l în L₁. P, analizând și comparând valoarea medie a bilirubinei totale la inițiere și la sfârșit de tratament, se remarcă o scădere mai mare în L₁ (p<0,0001) comparativ cu L₀ (p=0,0585).

Tabelul 4.2. Evaluarea sindromului colestatic la pacienții cu ciroză hepatică VHC tratați cu PAAD

Indicii biochimici	L ₀ n=72		L ₁ n=72		95%ÎÎ, P ₀	95%ÎÎ, P ₁
	Inițiere	Sfârșit	Inițiere	Sfârșit		
GGTP, n (%) N*(10-38U/l),	16 (22,2%)	47 (65,2%)	19 (26,3%)	45 (62,5%)	43(27,16-55,82) p<0,0001	36,2(20,12-49,72) p<0,0001
>N*, n (%)	56 (77,7%)	25 (34,7%)	53 (73,6%)	27 (37,5%)	43(27,16-55,82) p<0,0001	2,8(-12,63-18,05) p<0,0001
Bilirubina totală, N* (5-21 μmol/l), n (%)	29 (40,2%)	31 (43%)	45 (62,5%)	62 (86,1%)	2,8(-13-18,40) p=0,7341	23,6(9,37-36,69) p=0,0012
>N*, n (%)	43 (59,7%)	41 (56,9%)	27 (37,5%)	10 (13,8%)	2,8(-13-18,41), p=0,7342	23,7(9,49-36,77) p=0,0012

Nota: *Norma

Totuși, la sfârșit de tratament, în L₀ valorile bilirubinei totale ridicate peste normă s-au păstrat la 56,9% (41/72) cazuri (p=0,7342), fiind stabilită o diferență semnificativă cu L₁ 13,8% (10/72) pacienți (p=0,0012). De asemenea, am constatat că numărul pacienților cu valori normale

ale bilirubinei totale după tratament în L_1 este semnificativ mai mare – 86,1%(62/72) cazuri ($p=0,0012$), comparativ cu L_0 – 43% (31/72) pacienți ($p=0,7342$) (tabelul 4.2.).

GGTP este considerat un marker sensibil al sindromului de colestază, având valoare diagnostică pentru estimarea severității procesului cronic inflamator în ficat și prezența efectului toxic. După tratament, valorile GGTP au fost în scădere în ambele loturi (tabelul 4.2.). Astfel, valoarea medie a GGTP la inițierea terapiei antivirale a fost relativ egală în ambele loturi, fiind de $92,4\pm 65,5$ U/l în L_0 și $92,2\pm 72$ U/l în L_1 , iar diferență statistică a valorilor nu s-a remarcat ($t= -0,017$, $p=0,9861$). La sfârșit de tratament valoarea medie a GGTP a scăzut în ambele loturi fiind $36,7\pm 14,4$ U/l în L_0 și $36,3\pm 15,1$ U/l în L_1 . Comparând dinamica valorilor medii în ambele loturi până la tratamentul cu PAAD și după tratament s-a constatat o ameliorare statistic semnificativă atât pentru pacienții din L_0 , cât și pentru L_1 ($p<0,0001$).

Totuși, la inițierea terapiei cu PAAD, 22,2% (16/72) cazuri în L_0 și 26,3% (19/72) pacienți în L_1 au prezentat nivel normal al GGTP, iar la finisarea tratamentului antiviral, numărul pacienților cu valorile normale ale GGTP a crescut fiind prezent la 65,2% (45/72) pacienți în L_0 și 62,5% (45/72) în L_1 ($p<0,0001$) (tabelul 4.2.). Acest fapt subliniază și absența efectului toxic al PAAD la pacienții cu ciroză hepatică VHC.

La pacienții din studiu au fost apreciați, de asemenea, și parametrii ce caracterizează funcția de sinteză a ficatului: nivelul proteinei totale și indicele protrombinic (tabelul 4.3).

Este cunoscut faptul că dereglarea funcției de sinteză a ficatului apare frecvent în situațiile de decompensare funcțională, caracteristice cirozei hepatice și insuficienței hepatocelulare. Astfel, proteina totală la pacienții cu ciroză hepatică are tendință de scădere.

Analizând nivelurile proteinei totale, s-a constatat că la inițiere valoarea medie a fost $61,5\pm 5,1$ g/l în L_0 , $63,5\pm 4,9$ g/l în L_1 , iar la sfârșit de tratament nu a avut oscilații importante, fiind $64,5\pm 4,3$ g/l în L_0 și $67,2\pm 4,5$ g/l în L_1 . Totuși, evaluând valorile proteinei totale până la tratament, am constatat că sub nivelul normei (<65 g/l) aceasta a fost prezentă la 62,5% (45/72) pacienți din L_0 și 58,3% (42/72) în L_1 . La sfârșit de tratament, s-a înregistrat o creștere semnificativă a valorilor proteinei totale în ambele loturi, așa încât valori normale au înregistrat 58,3% (42/72) pacienți din L_0 ($p=0,0128$) și 70,8% (51/72) pacienți din L_1 ($p=0,0004$) (tabelul 4.3).

Un alt marker ce caracterizează sindromul hepatopriv este indicele protrombinic. La pacienții cu ciroză hepatică acest indice are tendință de scădere. Totodată, se determină alterarea funcției de sinteză a ficatului prin scăderea nivelului proteinei totale, albuminei serice și al indicelui protrombinei.

Tabelul 4.3. **Dinamica parametrilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC tratați cu PAAD**

Indicii biochimici	L ₀ n=72		L ₁ n=72		95%ÎÎ, P ₀	95%ÎÎ, P ₁
	Inițiere	Sfârșit	Inițiere	Sfârșit		
Proteina totală N*, n (%)	27 (37,5%)	42 (58,3%)	30 (41,6%)	51 (70,8%)	20,8 (4,48-35,62) p=0,0128	29,2 (13,02-43,31) p=0,0004
<N*, n (%)	45 (62,5%)	30 (41,6%)	42 (58,3%)	21 (29,1%)	20,9 (4,58-35,72) p=0,0124	29,2 (13,03-43,31) p=0,0004
Indicele protrombinei N*, n (%)	18 (25%)	18 (25%)	14 (19,4%)	13 (18%)	0(-14,01-14,01) p=1	1,4(-11,42-14,1869) p=0,8300
<N*, n (%)	54 (75%)	54 (75%)	58 (80,5%)	59 (81,9%)	0(-14,01-14,01) p=1	1,4(-11,44-14,20) p=0,8304

Nota: *Norma

Valoarea medie a indicelui protrombinei la inițierea terapiei antivirale a constituit $82,3 \pm 5,5\%$ pentru L₀ și $81,9 \pm 7,8\%$ în L₁, iar la sfârșit de tratament a fost $84,4 \pm 5,9\%$ în L₀ (p=0,02) și $83,2 \pm 8,8\%$ în L₁ (p=0,34). Prin urmare, analizând loturile de studiu, s-a remarcat, că indicele protrombinic spre deosebire de proteina totală nu a suferit schimbări statistice semnificative după tratamentul antiviral cu PAAD indiferent de schema urmată (tabelul 4.3).

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 [180].

Vindecarea infecției este adesea asociată cu reducerea rezistenței la insulină, în special la pacienții infectați cu genotipul 1 [181]. Din cei 144 pacienți incluși în studiu: 27,7% (40/144) pacienți au fost diagnosticați cu diabet zaharat: 26,3% (19/72) în L₀ și 29,1% pacienți (21/144) în L₁ (tabelul 4.4). Analizând profilul glicemic al pacienților din studiu, s-a remarcat, că la pacienții cu diabet zaharat (DZ), valoarea medie a glicemiei la inițierea terapiei antivirale în L₀ a fost $8,5 \pm 2,3$ mmol/l, iar în L₁ $7,8 \pm 2,6$ mmol/l, variind între 4,9–19,9 mmol/l în L₀ și 4,1–18,8 mmol/l în L₁ (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. **Evoluția profilului glicemic la pacienții din studiu**

Valorile parametrilor	L ₀		L ₁		t _{0,p0}	t _{1,p1}
	Inițiere tratament	Sfârșit tratament	Inițiere tratament	Sfârșit tratament		
Media glucoza fără DZ*, mmol/l,	n=53/72		n=51/72		t= -4,626 p<0,0001	t=-3,543 p=0,0006
	8,0±5,0	5,3±0,6	5,2±0,7	4,8±0,4		
Media glucoza cu DZ*, mmol/l,	n=19/72		n=21/72		t=-2,736 p=0,0096	t=-1,281 p=0,2077
	8,5±2,3	6,9±1,1	7,8±2,6	6,9±1,9		

Nota: *Diabet zaharat

Astfel, comparând valorile medii ale profilului glicemic la inițiere și la sfârșit de tratament în ambele loturi s-a constatat o scădere a glicemiei, mai evident în L₀ (p=0,0096).

Profilul glicemic al pacienților nediabetici, de asemenea a prezentat o scădere a valorilor medii a glucozei. Astfel, la inițierea terapiei antivirale cu PAAD, media glicemiei la persoanele fără diabet în L₀ a constituit 8,0±5,0 mmol/l și în L₁ 5,2±0,7 mmol/l. La sfârșit de tratament s-a constatat ameliorarea valorilor glicemiei în ambele loturi, dar mai evident în L₀ (p<0,0001). Prin urmare valoarea medie a glicemiei după tratament a constituit în L₀ 5,3±0,6 mmol/l și 4,8±0,4 mmol/l în L₁ (tabelul 4.4).

4.2. Dinamica parametrilor hematologici la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC tratați cu diferite scheme de PAAD

Parametrii hematologici permit evidențierea și evaluarea dereglărilor inflamatorii la pacienții aflați în stadiul de ciroză, precum și a modificărilor trombocitare prezente. Parametrii hematologici analizați pe parcursul tratamentului au fost: numărul de leucocite, valorile hemoglobinei serice și ale trombocitelor. Dinamica valorilor numerice ale indicilor hematologici (eritrocite, leucocite și trombocite) în complex, ne permit să stabilim prezența hipersplenismului în loturile studiate (tabelul 3.3.). Astfel, la inițierea terapiei antivirale, hipersplenism ușor s-a înregistrat în 13,8% (10) cazuri în L₀ și 18% (13) pacienți în L₁; moderat în 8,3% (6) în L₀ și 9,7% (7) pacienți în L₁; sever în ambele loturi câte 5,5% (2) cazuri.

Trombocitopenia secundară infecției cu VHC prezintă o problemă majoră, în special la pacienții cu boală hepatică avansată [165]. Severitatea bolii hepatice este în corelație cu gradul trombocitopeniei, cu leziunile hepatocelulare și rigiditatea hepatică [182].

Trombocitopenia este un marker al cirozei și a unui prognostic rezervat, complicând, frecvent, efectuarea procedurilor invazive. Studiul nostru a arătat influența benefică a tratamentului asupra numărului de plachete. Astfel, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului de trombocite după tratament în ambele loturi.

Tendința de creștere a plachetelor s-a remarcat după a doua lună de tratament indiferent de schema urmată. Media numărului de trombocite la inițierea terapiei antivirale a constituit $105,1 \pm 40,4 \times 10^9/l$ în L_0 variind în limitele $37-257 \times 10^9/l$ și $115,0 \pm 47,9 \times 10^9/l$, iar pentru L_1 , variind între valorile $25-313 \times 10^9/l$ ($p=0,1822$). După tratament valorile medii ale numărului de trombocite au avut o creștere: $123,0 \pm 42,3 \times 10^9/l$ în L_0 și $126,6 \pm 41,0 \times 10^9/l$ în L_1 , dar fără o semnificație statistică ($p=0,6049$).

La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenie severă ($25 - 69 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 31 (21,5%) pacienți: L_0 – 15 (20,8%) pacienți, L_1 – 16 (22,2%) pacienți. Trombocitopenia moderată ($70 - 120 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 68 (47,2%) pacienți: L_0 – 38 (52,7%) pacienți, L_1 – 30 (41,6%) pacienți (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. **Evoluția trombocitopeniei la pacienții tratați cu PAAD**

Valorile trombocitelor	L_0 n=72		L_1 n=72		95%ÎĬ, P_0	95%ÎĬ, P_1
	Inițiere	Sfârșit	Inițiere	Sfârșit		
severă ($25-69 \times 10^9/l$)	15 (20,8%)	6 (8,3%)	16 (22,2%)	9 (12,5%)	12,5(0,85-24,11) p=0,0340	9,7(-2,81-22) p=0,1256
moderată ($70-120 \times 10^9/l$)	38 (52,7%)	39 (54,1%)	30 (41,6%)	30 (41,6%)	1,4(-14,52-17,22) p=0,8667	0 (-15,71-15,71) p=1
N*($>125 \times 10^9/l$)	19 (26,3%)	27 (37,5%)	26 (36,1%)	33 (45,8%)	11,2 (-3,98-25,7) p=0,1508	9,7 (6,2417-24,97) p=0,2382

Nota: *Norma

La finisarea terapiei antivirale, 15(10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($52 - 69 \times 10^9/l$) ($p < 0,001$) (tabelul 4.5). Comparând dinamica valorilor trombocitopeniei severe între loturi până la tratament – 20,8%(15/72) cazuri în L_0 , 22,2% (16/72) pacienți în L_1 – și după tratamentul antiviral, s-a remarcat o reducere mai mare a numărului pacienților după tratament în

L₀ – 8,3% (6/72) cazuri ($p_0=0,0340$), comparativ cu L₁ – 12,5% (9/72) pacienți ($p_1=0,1256$) (tabelul 4.5).

După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat la 69 (47,9%) pacienți: 39 (54,1%) în L₀, 30 (41,6%) pacienți în L₁. Valorile normale ale trombocitelor ($>120 \times 10^9/l$), la inițierea terapiei antivirale, au prezentat 45 (31,2%) pacienți: în L₀ – 19 (26,3%) pacienți și 26 (36,1%) în L₁. La sfârșit de tratament, valori normale ale trombocitelor au înregistrat 60 (41,6%) pacienți: 27 (37,5%) pacienți în L₀, 33 (45,8%) pacienți în L₁ (tabelul 4.5).

Cercetând modificările trombocitare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadializarea Child-Pugh la inițierea terapiei antivirale, am determinat că pacienții cu trombocitopenie severă, 31 (21,5%) pacienți, clasa Child-Pugh A au fost – 10 (32,2%) pacienți, B – 18 (58%) pacienți, C – 3 (9,6%) pacienți. Prin urmare, s-a constatat că trombocitopenia severă a fost asociată cu un grad avansat de afectare hepatică (Child-Pugh B și C) la 21 (67,7%) pacienți (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Dinamica numărului de trombocite la inițiere și după tratamentul cu PAAD în funcție de stadializarea Child-Pugh

Stadiul Child-Pugh	L ₀ n=72			L ₁ n=72		
	Gradul trombocitopeniei la inițierea tratamentului					
	Sever, n (%)	Moderat, n (%)	Norma, n (%)	Sever, n (%)	Moderat, n (%)	Norma, n (%)
A	5 (6,9)	17 (9,7)	8 (11,1)	5 (6,9)	16 (22,2)	15 (20,8)
B	9 (12,5)	20 (2,7)	9 (12,5)	9 (12,5)	13 (18)	11 (15,2)
C	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,7)	2 (2,7)	1 (1,3)	0
	Gradul trombocitopeniei la sfârșit de tratament					
A	1 (1,3)	19 (26,3)	10 (13,8)	1 (1,3)	15 (20,8)	20 (27,7)
B	4 (5,5)	19 (26,3)	15 (20,8)	7 (9,7)	14 (19,4)	12 (16,6)
C	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)

La finisarea terapiei antivirale, din cei 15 (10,4%) pacienți care au păstrat trombocitopenia severă, din clasa Child-Pugh A au fost 2 (13,3%) pacienți, B – 11 (73,3%) pacienți, C – 2 (13,3%) pacienți. Trombocitopenie moderată au prezentat 69 (47,9%) pacienți, din ei: stadiul Child-Pugh A – 34 (49,2%) pacienți, B – 33 (47,8%) pacienți, C – 2 (2,8%) pacienți. Diferența obținută între loturile de pacienți cu ciroză hepatică ce au urmat tratament antiviral cu diferite scheme, grupați

în funcție de stadializarea Child-Pugh și gradul trombocitopeniei, nu a avut o semnificație statistică ($p > 0,05$).

Totuși în L_1 numărul pacienților cu valori normale ale trombocitelor după tratament a fost mai mare – 45,8% (33) cazuri, comparativ cu L_0 – 37,5% (27) cazuri ($p > 0,05$).

În calitate de exemplu reprezentativ de influență a PAAD asupra dinamicii numărului de trombocite, prezentăm un caz clinic:

Pacientul S., 64 ani (fișa de observație Nr. 5025), mediul rural, a fost internat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe 15.08.2017 pentru inițierea terapiei cu DCV(60mg)+SOF(400mg)+RBV(600mg/zi) timp de 12 săptămâni. Acuzări la internare: astenie moderată, disconfort și senzație de greutate în hipocondrul drept, periodic epistaxis și gingivoragii. A fost depistat primar în anul 2000 cu HVC cronică. Diagnosticul clinic: Ciroză hepatică virală C, subcompensată, stadiul Child-Pugh B (7p.), evoluție progresivă. Hipertensiune portală. Varice esofagiene gr II. Hipersplenism. Maladii concomitente: Diabet zaharat tip II (neinulindependent), HTA gr II, risc adițional moderat, Colecistita cronică alitiazică. Anterior, nu a urmat tratament antiviral.

Rezultatele investigațiilor din 16.08.17: Hb - 114 g/l, eritrocite – $3,8 \times 10^{12}/l$, trombocite – $37 \times 10^9/l$, leucocite – $2,8 \times 10^9/l$, nesegmentate – 6%, segmentate – 53%, eozinofile – 1%, limfocite – 34%, monocite – 6%, VSH – 42 mm/h; bilirubina totală – 21,5 $\mu\text{mol}/l$, ALAT – 98,6 UI/l, ASAT – 84,9 UI/l, GGTP – 229,7 UI/l, indicele protrombinei – 80%, glucoza – 6,3 mcmol/l, ureea – 9,7 mmol/l, creatinina – 107 mcmol/l, PCR ARN-VHC cantitativ – 1530656 copii/ml, AFP – 4,7 UI/ml, Fibroscan 75kPa (F4), identificat genotipul 1b.

Peste 4 săptămâni de tratament: Hb - 73 g/l, eritrocite – $2,1 \times 10^{12}/l$, trombocite – $71 \times 10^9/l$, leucocite – $2,8 \times 10^9/l$, VSH – 40 mm/oră; bilirubina totală – $\mu\text{mol}/l$, ALAT – 22 UI/l, ASAT – 24,8 UI/l, GGTP – 88,8 UI/l, indicele protrombinei – 88%, glucoza – 5,7 mcmol/l, ureea – 8 mmol/l, creatinina – 110 mcmol/l. Datorită scăderii valorilor Hb și dezvoltării anemiei, s-a luat decizia de a anula terapia cu RBV. Am constatat că după 4 săptămâni de tratament valorile ALAT și ASAT au fost în limitele normei și s-au menținut până și după finalizarea terapiei antivirale. De asemenea, pe parcursul tratamentului s-a înregistrat și diminuarea glicemiei – până la 5,4 mcmol/l la sfârșit de tratament.

Pe parcursul tratamentului, s-a remarcat creșterea numărului de plachete și leucocite. Astfel încât la sfârșit de tratament indicii hematologici au fost: Hb – 95 g/l, eritrocite – $3,1 \times 10^{12}/l$, trombocite – $85 \times 10^9/l$, leucocite – $3,3 \times 10^9/l$, VSH – 36 mm/h.

La 6 luni după finisarea terapiei antivirale: Hb - 110 g/l, eritrocite – $3,1 \times 10^{12}/l$, trombocite – $92 \times 10^9/l$, leucocite – $3,8 \times 10^9/l$, VSH – 30 mm/h; bilirubina totală – 16,6 $\mu\text{mol}/l$, ALAT – 27,2 UI/l, ASAT – 32 UI/l, GGTP – 45,5 UI/l, indicele protrombinei – 87%, glucoza – 5,6 mcmol/l, ureea – 9 mmol/l, creatinina – 118 mcmol/l.

ARN-VHC testat cantitativ prin PCR a fost negativ la sfârșit de tratament și la 6 luni de la finalizarea tratamentului. Prin urmare, tratamentul cu DCV+SOF+RBV timp de 12 săptămâni a fost eficient la pacientul naiv, cu obținerea RVS, chiar dacă după 4 săptămâni a fost anulată RBV. Tratamentul cu PAAD a normalizat indicii citolizei, a ameliorat profilul glicemic și a favorizat tendința de normalizare a indicilor hematologici.

Pentru a determina riscul de progresie a trombocitopeniei la pacienții ce au urmat tratament cu PAAD fără RBV raportat la pacienții care au administrat schema de tratament cu RBV, au fost calculați indicii statistici: $REE=39/72=0,54$; $REC=45/72=0,62$; $RR=0,54/0,62=0,87$; $RRR=1-0,87=0,13$; $RAR=|0,54-0,62|=0,08$; $PEC=45/27=1,66$; $PEE=39/33=1,18$; $PR=1,18/1,66=0,7$; $95\%I\hat{I}=0,7(0,36-1,3)$, $NNT=12$, $p=0,31$.

Astfel, pornind de la faptul că $RR=0,87$, $PR=0,7$ și $95\%I\hat{I}=0,7(0,36-1,3)$, deducem lipsa legăturii între schema de tratament fără RBV și progresia trombocitopeniei.

La inițierea tratamentului, leucopenia ($1,8-3,9 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 63 (43,75%) pacienți: L_0 – 30 (41,6%) pacienți, L_1 – 33 (45,8%) (Tabelul 4.7). Media numărului de trombocite la inițierea terapiei antivirale în L_0 a fost $4,5 \pm 1,3 \times 10^9/l$ și $4,2 \pm 1,2 \times 10^9/l$ în L_1 .

Comparând valoarea medie a leucocitelor în ambele loturi după tratament, s-a constatat o creștere a acesteia mai mult în L_1 comparativ cu L_0 . Astfel, valoarea medie a leucocitelor după tratament în L_0 a fost de $4,54 \pm 0,8 \times 10^9/l$, variind între $2,1-9,6 \times 10^9/l$, iar în L_1 – $5,0 \pm 0,8 \times 10^9/l$, variind între $2,6-8,3 \times 10^9/l$ ($p < 0,0001$).

Analizând numărul pacienților care au păstrat leucopenia după tratamentul cu PAAD în cele două loturi, am constatat că numărul acestora a scăzut semnificativ în ambele. Astfel, după tratament, leucopenia ($2,7 - 3,9 \times 10^9/l$) s-a păstrat la 30 (20,8%) pacienți: L_0 – 19 (26,3%) pacienți, L_1 – 11 (15,2%). Comparând numărul de pacienți cu valorile normale ale leucocitelor în ambele loturi până și după finisarea tratamentului antiviral, s-a remarcat o creștere semnificativă în ambele loturi. Prin urmare, numărul de pacienți cu valorile normale ale leucocitelor în L_0 până la tratament a constituit 42 (58,3%) cazuri și 53 (73,6%) pacienți după tratamentul cu PAAD ($p=0,0535$). Estimând aceiași indici în L_1 , am determinat, la fel, creșterea numărului de pacienți cu valori normale ale leucocitelor după tratamentul antiviral: 61 (84,7%) pacienți, comparativ cu 39 (54,1%) pacienți până la inițierea terapiei antivirale ($p=0,0001$) (tabelul 4.7).

Analizând indicii statistici, s-au obținut următoarele rezultate: REE=11/72=0,15; REC=19/72=0,26; RR=0,15/0,26=0,57; RRR=1-0,87=0,43; RAR=|0,16-0,26|=0,1; PEC=19/53=0,35; PEE=11/61=0,18; PR=0,18/0,35=0,51; 95%ÎÎ=0,5(0,21-1,15), NNT=9, p=0,10.

Tabelul 4.7. Evoluția parametrilor hematologici la pacienții tratați cu PAAD

Parametri hematologici	L ₀ n=72		L ₁ n=72		95%ÎÎ, P ₀	95%ÎÎ, P ₁
	Inițiere	Sfârșit	Inițiere	Sfârșit		
Leucocite						
leucopenie (1,8-3,9x10 ⁹ /l)	30 (41,6%)	19 (26,3%)	33 (45,8%)	11 (15,2%)	15,3(-0,15-29,79) p=0,0534	30,6(15,71-43,75) p=0,0001
N* (4-10,2 x 10 ⁹ /l)	42 (58,3%)	53 (73,6%)	39 (54,1%)	61 (84,7%)	15,3(-0,16-29,79) p=0,0535	30,6(15,69-43,76) p=0,0001
Hemoglobina						
<109 g/l, n (%)	0	12 (16,6%)	5 (6,9%)	1 (1,3%)	16,6(8,07-26,83) p=0,0003	5,6(-1,58-13,96) p=0,0913
110-120 g/l, n(%)	16 (22,2%)	18 (25%)	11 (15,2%)	13 (18%)	2,8(-11,03-16,5) p=0,6934	2,8(-9,53-15,08) p=0,6528
>120 g/l, n (%)	56 (77,7%)	42 (58,3%)	56 (77,7%)	58 (80,5%)	19,4(4,15-33,46) P=0,0129	2,8(-10,51-16,01) P=0,6805
VSH**						
N* (2-15 mm/h), n (%)	37 (51,3%)	60 (83,3%)	30 (41,6%)	60 (83,3%)	32(16,83-45,24) p<0,0001	41,7(26,27-54,39) p<0,0001
>N*	35 (48,6%)	12 (16,6%)	42 (58,3%)	12 (16,6%)	32(16,84-45,23) p<0,0001	41,7(26,28-54,39) p<0,0001

Nota: *Norma, **viteza de sedimentare a hematiilor

Pornind de la faptul că RR=0,57, PR=0,51 și 95%ÎÎ=0,5(0,21-1,15) sunt considerați factori moderați de protecție conchidem lipsa legăturii între tratamentul fără RBV cu progresia leucopeniei (p=0,10).

Tratamentul administrat a influențat benefic evoluția indicilor hematologici în ambele loturi. Astfel, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului de leucocite și trombocite în ambele scheme de tratament.

Analizând valorile hemoglobinei la pacienți la inițierea terapiei antivirale nu am constatat diferențe statistic veridice în ambele loturi: $134,1 \pm 12,2 \text{ g/l}$ în L_0 și $130,4 \pm 11,7 \text{ g/l}$ în L_1 ($p = 0,0653$) (tabelul 4.7). Totuși, după finisarea terapiei antivirale s-a remarcat o scădere a valorii medii a Hb în ambele loturi: $L_0 - 121,0 \pm 12,6 \text{ g/l}$ și $L_1 - 129,5 \pm 8,6 \text{ g/l}$, dar fără semnificație statistică. Valoarea medie a hemoglobinei la sfârșit de tratament a pacienților care au urmat tratament cu RBV (L_0) a scăzut mai mult comparativ cu lotul care a urmat tratament cu PAAD fără RBV (L_1) ($p < 0,0001$).

Pacienții care au inițiat tratament cu SOF și LDV/DCV în asociere cu RBV au avut valorile Hb mai mari de 110 g/l la inițierea terapiei antivirale, motivul fiind anemia ca efect al administrării RBV. Astfel, valoarea Hb la inițierea terapiei antivirale în L_0 a variat între $110-172 \text{ g/l}$, iar în $L_1 - 87-161 \text{ g/l}$. Prin urmare, la finisarea tratamentului antiviral 12 (16,6%) pacienți din L_0 au avut valorile $\text{Hb} < 109 \text{ g/l}$, comparativ cu $L_1 - 1$ (1,3%) pacient ($p < 0,0001$), iar valorile Hb au variat între $95-168 \text{ g/l}$ în L_0 și $101-162 \text{ g/l}$ în L_1 .

La inițierea terapiei antivirale în ambele loturi, indiferent de schema de tratament urmată, a fost un număr egal de pacienți cu valoarea $\text{Hg} > 120 \text{ g/l}$ ($p > 0,05$) (Tabelul 4.7). Totuși, după tratament, în L_0 numărul pacienților cu valorile $\text{Hb} > 120 \text{ g/l}$ s-a micșorat semnificativ: 56 (77,7%) pacienți la inițierea terapiei antivirale și 42 (58,3%) pacienți după tratament ($p < 0,05$), comparativ cu L_1 , unde la inițierea terapiei antivirale au fost 77,7% (56/72) pacienți, iar după tratament, numărul a crescut la 80,5% (58/72) ($p > 0,05$). Ulterior, comparând numărul pacienților din loturi cu valoarea $\text{Hb} > 120 \text{ g/l}$ după tratament, am constat că pacienții care au urmat schema de tratament în asociere cu RBV au fost în număr semnificativ mai mic: 42 (58,3%), comparativ cu lotul care a urmat tratamentul cu PAAD fără RBV – 58 (80,5%) pacienți ($p < 0,01$).

Pentru a determina riscul relativ de apariție a anemiei prin scăderea valorilor $\text{Hb} < 120 \text{ g/l}$ la pacienți după tratamentul cu SOF+LDV/DCV, raportat la cei tratați cu RBV, au fost calculați indici statistici: $\text{REE} = 14/72 = 0,19$; $\text{REC} = 30/72 = 0,41$; $\text{RR} = 0,19/0,41 = 0,46$; $\text{RRR} = 1 - 0,46 = 0,54$; $\text{RAR} = |0,19 - 0,41| = 0,22$; $\text{PEC} = 30/42 = 0,71$; $\text{PEE} = 14/58 = 0,24$; $\text{PR} = 0,24/0,71 = 0,33$; $95\% \hat{\text{I}} = 0,3(0,15-0,71)$, $\text{NNT} = 4$, $p = 0,004$

Pornind de la faptul că $\text{RR} = 0,46$, $\text{PR} = 0,33$ și $95\% \hat{\text{I}} = 0,3(0,15-0,71)$ sunt considerați factori de protecție puternici, riscul ca pacienții tratați cu schema de tratament PAAD fără RBV să dezvolte anemie este mic ($p = 0,004$), spre deosebire de cei tratați cu PAAD în asociere cu RBV.

Estimând indicii hemoleucogramei la pacienții din studiu, am determinat scăderea valorilor medii ale VSH după tratament, dar fără semnificație statistică. Astfel valoarea medie a VSH la inițierea terapiei antivirale a fost în $L_0 - 18,5 \pm 12 \text{ mm/h}$, variind între $3-68 \text{ mm/h}$ și în $L_1 - 19 \pm 9 \text{ mm/h}$, variind între $2-52 \text{ mm/h}$. La sfârșit de tratament, valoarea medie a VSH în L_0 a fost

12±5 mm/h variind între 3-48 mm/h, iar în L₁ – 13,2±5, mm/h, variind între 2-64 mm/h. Analizând valoarea VSH după tratament în ambele loturi, s-au constatat diferențe statistice semnificative (tabelul 4.7.). Valorile normale ale VSH până la tratament au avut 67 (46,5%) pacienți, iar după tratament – 120 (83,3%) pacienți, fiind în număr egal în ambele loturi (60 pacienți) (p<0,0001).

Îmbunătățirea valorilor indicilor hematologici după administrarea terapiei antivirale, indiferent de schema de tratament urmată, ne vorbesc despre ameliorarea unui proces inflamator prezent până la tratament.

4.3. Estimarea acțiunii tratamentului cu PAAD asupra rigidității hepatice la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC

Scorurile APRI și Fib-4 sunt considerați markeri de evaluare a rigidității hepatice [183]. Ameliorarea scorului APRI, după tratamentul cu PAAD, se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite (tabelul 4.1, 4.4) [165].

Valoarea medie a scorului APRI la inițierea terapiei antivirale a constituit 2,6 ± 1,6 în L₀ și 2,6 ± 1,8 în L₁. Valoarea medie a scorului APRI la 6 luni după tratament a scăzut semnificativ în ambele loturi. Astfel, la 6 luni după tratament, media scorului APRI în L₀ a fost 0,6 ± 0,2, iar în L₁ – 0,6 ± 0,3.

Scorul APRI<0,5, ceea ce ar indica lipsa fibrozei, a fost identificat la 10 (6,9%) pacienți care, fiind evaluați prin Fibroscan, aveau rigiditatea hepatică >12,5 kPa. Totodată, un scor APRI mai mare ca 2 a fost înregistrat la 63 (43,7%) pacienți, iar elasticitatea hepatică a fost >20 kPa. La 6 luni după tratament, acești pacienți aveau scorul APRI cuprins între 1 și 2, iar valoarea rigidității hepatice s-a redus nesemnificativ, fiind >20 kPa.

În studiul nostru, am făcut corelația între valorile scorului APRI și Fibroscan la inițierea terapiei antivirale și la 6 luni după tratament. Am remarcat că la inițierea tratamentului antiviral, scorul APRI este în corelație cu valorile Fibroscanului. Totuși, analizând valoarea APRI la inițiere și la 6 luni după finisarea tratamentului se remarcă o scădere statistic semnificativă p<0,001 (Tabelul 4.8).

Rezultate asemănătoare au fost remarcate și pentru scorul Fib-4. La analiza concordanței dintre testele de evaluare a rigidității hepatice (Fibroscan versus Fib-4), 8 (5,5%) pacienți prezentau fibroză ușoară conform markerilor serologici (Fib-4<1,45), dar avansată la examinarea elastografică; rigiditatea hepatică fiind >12,5 kPa, dat fiind faptul că activitatea necroinflamatorie (marker indirect sindromul de citoliză) este un factor important în creșterea rigidității hepatice. Valoarea medie a Fib-4 la inițierea terapiei antivirale a constituit în L₀ – 6,5 ± 3,3 și 6,9±4,4 în L₁.

La 6 luni după finisarea terapiei antivirale aceasta a scăzut în ambele loturi, fără diferențe statistic semnificative. Astfel valoarea medie Fib-4 în L₀ a fost 3,4 ± 1,2, iar în L₁ – 3,2 ± 1,4.

Tabelul 4.8. Dinamica scorului APRI și FIB-4 la inițiere și după tratamentul antiviral

Valoarea scorului	L ₀ (n=72)		L ₁ (n=72)		95%ÎÎ, P ₀	95%ÎÎ, P ₁
	Inițiere	6 luni după trat.	Inițiere	6 luni după trat.		
APRI						
< 1	13 (18%)	63 (87,5%)	20 (27,7%)	63 (87,5%)	69,5 (55,34-78,71) p<0,0001	59,8 (45,01-70,5) p<0,0001
1 – 2	24 (33,3%)	9 (12,5%)	24 (33,3%)	8 (11,1%)	20,8 (7,09-33,65) p=0,0031	22,2 (8,68-34,87) p=0,0014
> 2	35 (48,6%)	0	28 (38,8%)	1 (1,3%)	48,6 (36,32-59,91) p<0,0001	37,5(25,47-49,09) p<0,0001
Fib-4						
< 1,45	4 (5,5%)	7 (9,7%)	4 (5,5%)	11 (15,2%)	4,2 (-5,07-13,81) p=0,3433	9,7 (-0,50-20,27) p=0,0569
1,45– 3,25	16 (22,2%)	26 (36,1%)	21 (29,1%)	36 (50%)	13,9 (-0,95-27,96) p=0,0674	20,9 (4,92-35,44) p=0,0106
>3,25	52 (72,2%)	39 (54,1%)	47 (65,2%)	25 (34,7%)	18,1 (2,34-32,65) p=0,0249	30,5(14,21-44,60) p=0,0003

Dacă la inițierea terapiei antivirale 99 (68,7%) pacienți prezentau Fib-4>3,25 (L₀ - 52 (72,2%) pacienți, L₁ – 47 (65,2%) pacienți), la 6 luni după tratament numărul pacienților cu valoarea Fib-4>3,25 s-a redus la 64 (44,4%) pacienți (p<0,05) (tabelul 4.8). Totuși, Fib-4 a fost corelat strâns cu rezultatele Fibroscanului pentru scoruri <1,45 sau >3,25.

Rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare a rigidității hepatice la sfârșit de tratament și 6 luni după terapia cu PAAD cu/fără RBV (tabelul 4.9). La inițierea terapiei, stadiul F3 a fost prezent la 8,3% (12 /144) pacienți și F4 la 91,6% (132 /144) pacienți. La sfârșit de tratament și 6 luni de la finisarea terapiei, F3 s-a înregistrat la 21,5% (31/144) și respectiv 31,9% (46/144) de pacienți, iar F4 la 78,4% (113/144) pacienți și respectiv 68% (98 /144) de pacienți.

Tabelul 4.9. Evoluția rigidității hepatice la inițiere și după tratament la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu

Perioada	L ₀ n=72				L ₁ n=72			
	Media VRH kPa	F3 12,5- 13,9kPa	F4 14- 20kPa	F4 >20kPa	Media	F3 12,5- 13,9kPa	F4 14- 20kPa	F4 >20kPa
La inițiere de tratament	29,5±13,1	10 (13,8%)	17 (23,6%)	45 (62,5%)	25,5±9,0	2 (92,7%)	25 (34,7%)	45 (62,5%)
La sfârșit de tratament	25,1±10,0	15 (20,8%)	18 (25%)	39 (95,4%)	22,7±8,5	16 (22,2%)	21 (29,1%)	35 (48,6%)
La 6 luni după tratament	22,5±9,5	25 (64,7%)	15 (20,8%)	32 (44,4%)	21,1±7,7	21 (29,1%)	21 (29,1%)	30 (41,6%)

De asemenea, s-a remarcat o scădere a mediei VRH: de la 29,5±13,1kPa în L₀ și 25,5±9,0 kPa în L₁, la 22,5±9,5kPa în L₀ și 21,1±7,7kPa în L₁ la 6 luni după terapia antivirală. Nu au existat asocieri semnificative între regresia rigidității hepatice și sexul, vârsta pacientului sau schema de tratament urmată.

În calitate de exemplu reprezentativ de evoluție a rigidității hepatice după administrare de PAAD la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC, vom prezenta 2 cazuri clinice:

Pacienta J., 58 ani (fișa de observație Nr. 755), internată în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe 31.01.2017, cu diagnosticul: **Ciroză hepatică virală C**, stadiul Child-Pugh A (5p.). Trombocitopenie secundară. Diabet zaharat tip II (insulino-dependent). HTA gr II, risc adițional moderat. Istoricul maladiei: primar depistată infecția cu VHC în 2010.

La inițierea terapiei antivirale cu DCV+SOF timp de 24 săptămâni: PCR ARNVHC cantitativ – 3200400 copii/ml, genotip VHC – 1b, Fibroscan 36 kPa. Rezultatele hemoleucogramei din 01.02.2017: Hb - 124 g/l, eritrocite – 4,3 x 10¹²/l, trombocite – 97 x 10⁹/l, leucocite – 3,4 x 10⁹/l, VSH – 30 mm/h. Investigațiile parametrilor biochimici: bilirubina totală – 9,4 μmol/l, directă – 4,2 μmol/l, indirectă – 5,2 μmol/l, ALAT – 123 UI/l, ASAT – 133 UI/l, GGTP – 74 UI/l, indicele protrombinei – 90%, glucoza – 18,8 mmol/l, ureea – 6,1 mmol/l, creatinina – 76 μmol/l.

La sfârșit de tratament: Hb – 130 g/l, eritrocite – $4,4 \times 10^{12}/l$, trombocite – $160 \times 10^9/l$, leucocite – $4,1 \times 10^9/l$, VSH – 14 mm/h. Investigațiile parametrilor biochimici: bilirubina totală – 6,4 $\mu\text{mol}/l$, ALAT – 25,7 UI/l, ASAT – 21,9 UI/l, GGTP – 29,6 UI/l, indicele protrombinei – 92%, glucoza – 11,2 mcmol/l, ureea – 5,1 mmol/l, creatinina – 92,2 mcmol/l, Fibroscan – 24,5kPa, PCR ARN -VHC cantitativ – negativ.

La 12 luni de la finisarea terapiei antivirale, transaminazele și indicii hemoleucogramei se mențin în limitele normei: Hb – 128 g/l, eritrocite – $4,0 \times 10^{12}/l$, trombocite – $158 \times 10^9/l$, leucocite – $4,6 \times 10^9/l$, VSH – 10 mm/h, ALAT – 28,6 UI/l, ASAT – 24,4 UI/l. PCR ARN-VHC cantitativ – negativ, Fibroscan – 19,2kPa (F4).

Pacientul A., 48 ani (fișa de observație Nr. 6140) internat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe 19.09.2017, cu diagnosticul: Ciroză hepatică virală C, subcompensată, stadiul Child-Pugh B (8p.). HTP. Hipersplenism. Colecistita cronică alitiazică. Istoricul maladiei: infecția cu VHC primar depistată în 2006. Inițiază tratament antiviral cu DCV+SOF+RBV timp de 12 săptămâni.

Investigațiile la internare: Hb - 150 g/l, eritrocite – $4,9 \times 10^{12}/l$, trombocite – $87 \times 10^9/l$, leucocite – $3,4 \times 10^9/l$, VSH – 12 mm/h. Investigațiile parametrilor biochimici: bilirubina totală – 28,8 $\mu\text{mol}/l$, ALAT – 132,8UI/l, ASAT – 192,8 UI/l, GGTP – 170,2 UI/l, indicele protrombinei – 78%, glucoza – 4,9 mcmol/l, ureea – 7,2 mmol/l, creatinina – 98 mcmol/l. ARN VHC – 1429598 copii/ml, genotipul – 1b, Fibroscan – 56,1 kPa (F4).

Tratamentul a fost suportat bine, reacții adverse nu a prezentat, doza de RBV a fost de 800mg/zi și a fost urmată până la sfârșitul terapiei antivirale.

La sfârșit de tratament: Hb - 130 g/l, eritrocite – $4,0 \times 10^{12}/l$, trombocite – $115 \times 10^9/l$, leucocite – $4,3 \times 10^9/l$, VSH – 14 mm/h, bilirubina totală – 23,4 $\mu\text{mol}/l$, ALAT – 28UI/l, ASAT – 22 UI/l, GGTP – 68 UI/l, indicele protrombinei – 82,3%, glucoza – 4,8 mcmol/l, ureea – 6,8 mmol/l, creatinina – 75 mcmol/l, ARN-VHC – negativ, fibroza – 44,4kPa (F4).

La 6 luni după finisarea terapiei antivirale, indicii hemodinamici și transaminazele se mențin în limitele normei: ARN-VHC – negativ, fibroza – 30kPa (F4).

Cazurile clinice prezentate ne confirmă efectul benefic al PAAD asupra parametrilor biochimici și indicilor hematologici. PAAD favorizează, totodată, și ameliorarea valorilor rigidității hepatice indiferent de stadiul Child-Pugh și schema de tratament urmată.

Trombocitopenia severă a fost asociată cu un grad avansat de rigiditate hepatică la pacienții din ambele loturi. Astfel, la inițierea terapiei antivirale 1 (0,6%) pacient (L_0) cu trombocitopenie severă, a avut elasticitatea epatică de 12,7kPa, iar 30 (20,8%) pacienți au prezentat rigiditatea

hepatică >14kPa: 27 (90%) din ei au prezentat rigiditatea hepatică >20 kPa. Din 68 (47,2%) pacienți cu trombocitopenie moderată: 3 (4,4%) pacienți (L₀) au avut elasticitatea hepatică ≤ 14kPa, 65 (95,5%) pacienți au prezentat elasticitatea hepatică >14 kPa), iar 47 (72,3%) din ei au avut rigiditate hepatică >20 kPa.

4.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC

Răspuns virusologic la tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV și ARN-VHC nedetectabil la finisarea terapiei au prezentat 142 pacienți (98,6%): 70 (97,2%) – L₀, 72 (100%) – L₁. La 6 luni după finisarea terapiei cu PAAD, RVS au obținut 136 (94,4%) pacienți: 67 (93,05%) – L₀, 69 (95,86%) – L₁. La 12 luni după finisarea terapiei antivirale cu PAAD, 134 (93,05%) pacienți au avut PCR ARN VHC nedetectabil: 66 (91,6%) pacienți în L₀, 68 (94,4%) în L₁ (figura 4.4).

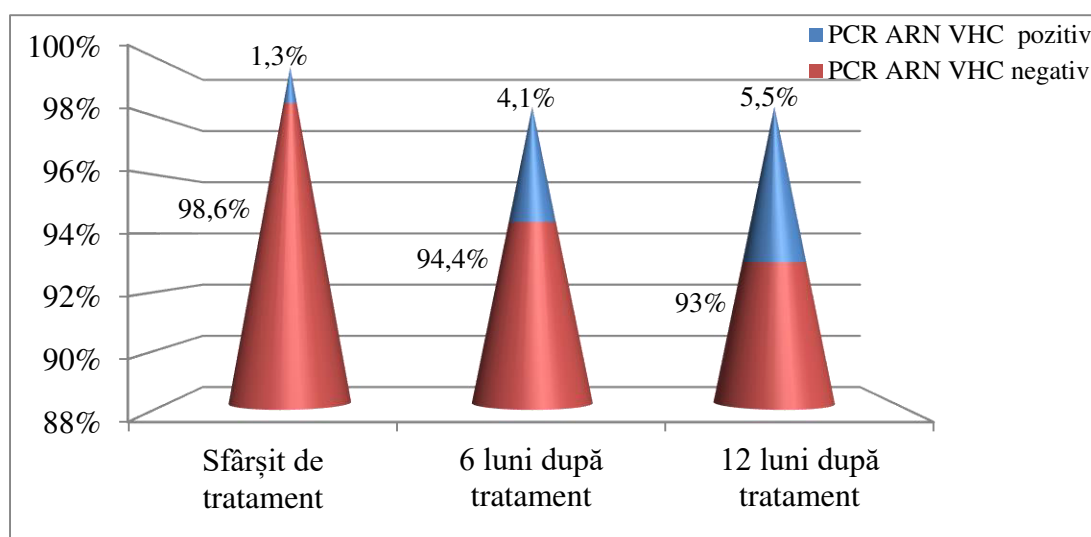


Figura 4.4. Răspunsul la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC, %

Lipsa răspunsului la tratament au prezentat 10 (6,9%) pacienți: 2 (1,3%) pacienți (L₀) au avut PCR ARN-VHC pozitiv la sfârșit de tratament, la 6 luni de la finisarea terapiei antivirale 6 (4,1%) pacienți au prezentat ARN-VHC pozitiv și 2 (1,3%) pacienți au avut PCR ARN-VHC cantitativ pozitiv la 12 luni după finisarea tratamentului cu PAAD (figura 4.4). Prin urmare, 134 pacienți (93,05%) au obținut RVS la tratamentul cu PAAD, iar eșec la tratament au avut 10 (6,9%) pacienți. De asemenea, s-a constatat că 8/10 (80%) pacienți cu eșec la tratament au prezentat un grad avansat de fibroză (>20 kPa, scara Metavir) și trombocitopenie semnificativă (55 – 80 x 10⁹/l).

Analizând gradul viremiei la inițierea terapiei antivirale cu PAAD, am constatat că PCR ARN-VHC cantitativ mai mic de 1mln copii/ml au prezentat 51 (38,4%) pacienți – 22 (30,5%)

pacienți în L₀, 29 (40,2%) în L₁; 1-5mln copii/ml au avut 60 (41,6%) pacienți – 32 (44,4%) în L₀ și 28 (38,8%) în L₁; >5mln copii/ml s-a înregistrat la 33 (22,9%) pacienți – 8 (11,1%) în L₀, 15 (20,8%) în L₁) (figura 4.5).

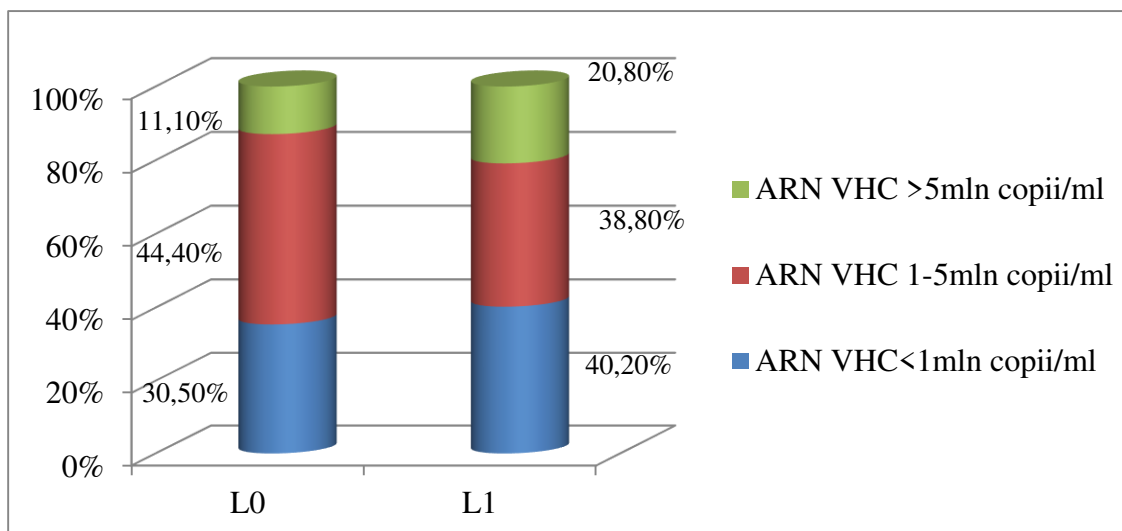


Figura 4.5. Repartiția pacienților în funcție de gradul viremiei la inițierea terapiei cu PAAD, %

Pentru a determina riscul relativ (RR) de eșec al tratamentului la pacienții care au urmat schema cu SOF+LDV/DCV raportat la cei tratați cu SOF+LDV/DCV+RBV, am calculat un șir de indici statistici. Astfel, am obținut următoarele rezultate: REE=4/72=0,05; REC=6/72=0,08; RR=0,05/0,08=0,62; RRR=1-0,62=0,38; RAR=|0,05-0,08|=0,03; PEC=6/66=0,09; PEE=4/68=0,05; PR=0,05/0,09=0,65; 95%ÎÎ=0,64(0,17-2,40), NNT=36, p<0,001.

Valoarea RR=0,62, PR=0,65 și 95%ÎÎ=0,64(0,17-2,40), p<0,001 indică o asociere pozitivă între tratamentul SOF+LDV/DCV și obținerea RVS, fiind considerat factor moderat de protecție, iar riscul ca pacienții care urmează schema de tratament fără RBV să nu înregistreze răspuns la tratament este mic.

Caracteristicile pacienților cu eșec la tratament sunt elucidate în Tabelul 4.10. Astfel, din cei 71 (49,3%) pacienți cu ciroză stadiul Child-Pugh B, 9 (12,6%) au avut eșec la tratament. Vârsta medie a pacienților cu eșec la tratamentul antiviral a constituit 53,5±3,2 ani, iar durata infecției cu VHC din momentul depistării a constituit în mediu 10,04 ± 5,5 ani, variind între 10 și 18 ani. Sexul masculin a constituit 60% (6/10) cazuri. Din 7 (4,8%) pacienți cu stadiul Child-Pugh C, 1 (14,2%) a suportat eșec la terapia antivirală. Toți pacienții aflați în stadiu Child-Pugh A au obținut RVS la

tratament. Prin urmare, s-a constatat că ratele RVS sunt diminuate la pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C, mai cu seamă la cei cu fibroză avansată (>20kPa).

De asemenea, s-a remarcat că din cei 11 (7,6%) pacienți care au urmat în antecedente tratament antiviral standard de asociere alfa- PEG –INT și RBV, 2 (18,1%) pacienți au înregistrat eșec și la această terapie.

Tabelul 4.10. Caracteristicile pacienților cu lipsa răspunsului la tratament

Nr.	Sex	Vârsta	Stadiul Child-Pugh	Experiență de tratament antiviral în antecedente	Schema de tratament	Fibroscan kPa
1.	M	60	B	PEG-INT+RBV	SOF+LDV+RBV	75
2.	F	65	B	Naiv	SOF+LDV+RBV	35,3
3.	M	47	B	Naiv	SOF+LDV+RBV	14,6
4.	M	45	B	Naiv	SOF+DCV+RBV	43,5
5.	M	37	C	Naiv	SOF+DCV+RBV	18
6.	M	48	B	Naiv	SOF+DCV+RBV	32,3
7.	F	66	B	Naiv	SOF+LDV	20,6
8.	M	52	B	PEG-INT+RBV	SOF+DCV	38
9.	F	59	B	Naiv	SOF+DCV	46,4
10.	F	56	B	Naiv	SOF+DCV	34,3

Nota: PEG-INT – interferon pegylat, RBV-ribavirin, SOF-sofosbuvir, LDV-ledipasvir, DCV-daclatasvir

După finisarea terapiei cu PAAD cu/fără RBV, 7 (4,8%) pacienți au fost diagnosticați cu CHC: 5 (6,9%) pacienți din L₀, 2 (2,7%) pacienți din L₁. Din ei, eșec la tratament au avut 2 (2,7%) pacienți, ambii fiind din L₀. Astfel, pentru a evalua riscul relativ de dezvoltare a CHC la pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV fără RBV au fost calculați indici statistici: REE= 42/72=0,02; REC=5/72=0,06; RR=0,02/0,06=0,33; RRR=1-0,33=0,67; RAR=|0,02-0,06|=0,04; PEC=5/67=0,07; PEE=2/70=0,02; PR=0,02/0,07=0,28; 95%Î=0,39(0,07-2,04), NNT=24, p<0,001.

Având în vedere faptul că RR=0,33, PR=0,28 și Î=0,39(0,07-2,04), p<0,001 sunt considerați factori de protecție puternici, riscul ca pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV timp de 24 săptămâni să dezvolte CHC este mic.

Pentru confirmarea datelor expuse, exemplificăm prin prezentarea unui caz clinic:

Pacientul T., 60 de ani (fișa de observație Nr. 4666), sex masculin, mediu urban, a fost internat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe 01.08.2017, pentru inițierea tratamentului antiviral cu diagnosticul de: Ciroză hepatică virală C, subcompensată, clasa Child-Pugh B (8 p.), evoluție progresivă. Colecistită cronică alitiazică. Diabet zaharat tip II (insulino-dependent). HTA gr II, risc adițional moderat, Pielonefrita cronică. Istoricul maladiei: infecția cu VHC datează din iulie 2000, când a debutat insidios prin apariția asteniei pronunțate, inapetenței și senzației de greutate în hipocondrul drept; fiind investigat: anti HCVsum – pozitiv, hipertransaminazemie (ALAT, ASAT>2N). În anul 2012 a fost internat în IMSP SCBI „Toma Ciorbă” cu diagnosticul de Hepatită virală cronică C activă, activitate înaltă. Colecistită cronică alitiazică. HTA gr II, risc adițional moderat. Inițiază tratament antiviral cu PEG-INF și RBV (1200mg/zi) (Pegasys+Copegus). La 4 luni de la inițierea tratamentului: PCR ARN-VHC cantitativ – pozitiv (1500 000 copii/ml), Hb – 109 g/l, bilirubina totală – 30,6mcmol/l, leucocite – $2,4 \times 10^9/l$, glucoza – 11mmol/l. Starea pacientului pe parcursul terapiei se agravează și se ia decizia de a stopa terapia antivirală cu PEG-INF și RBV. În timpul terapiei cu PEG-INF și după stoparea acesteia, profilul glicemic este cu dinamică negativă (glucoza – 11-18 mmol/l) și se stabilește diagnosticul de Diabet zaharat tip II și se inițiază terapia cu insulină.

Date epidemiologice: neagă intervenției chirurgicale, parenterale sau stomatologice în ultimele 6 luni, nu a fost diagnosticat cu tumori maligne în ultimii 5 ani, inclusiv carcinom hepatocelular.

Rezultatele investigațiilor la inițierea terapiei antivirale cu PAAD: PCR ARN-VHC cantitativ: 1667500copii/ml, genotip VHC – 1b, AFP – 6,33 UI/ml, Fibroscan 75kPa (F4). Rezultatele hemoleucogramei din 02.08.2017: Hb – 142 g/l, eritrocite – $4,7 \times 10^{12}/l$, trombocite – $88 \times 10^9/l$, leucocite – $5,6 \times 10^9/l$, nesegmentate – 9%, segmentate – 56%, eozinofile – 1%, limfocite – 26%, monocite – 8%, VSH – 26 mm/h. Investigațiile parametrilor biochimici: bilirubina totală – 17,3 $\mu\text{mol}/l$, directă – 6,2 $\mu\text{mol}/l$, indirectă – 11,1 $\mu\text{mol}/l$, ALAT – 89,8 UI/l, ASAT – 79,6 UI/l, GGTP – 263,4 UI/l, FA – 230U/l, indicele protrombinei – 77%, glucoza – 6,8 mcmol/l, ureea – 6,3 mmol/l, creatinina – 98mcmol/l, amilaza – 90 U/l, Fe seric – 10 mcmol/l.

Se inițiază tratament antiviral cu SOF (400mg, Egipt) + LDV (90mg, Egipt) + RBV (200mg, Elveția) timp de 12 săptămâni. Doza inițială de RBV este de 800mg/zi (2tab x 2ori/zi). După II-a lună de tratament (8 săptămâni) doza de RBV se scade cu 200mg din cauza Hb – 110g/l.

Evoluția cazului: la sfârșit de tratament – Hb – 125g/l, eritrocite – $4,2 \times 10^{12}/l$, trombocite – $110 \times 10^9/l$, leucocite – $4,2 \times 10^9/l$, VSH – 18 mm/h, bilirubina totală – 19,2 $\mu\text{mol}/l$, ALAT –

18,1 UI/l, ASAT – 22,4 UI/l, GGTP – 98 UI/l, FA – 162 U/l, indicele protrombinei – 82%, glucoza – 5,8 mmol/l, ureea – 6,8 mmol/l, creatinina – 96 mmol/l, PCR ARN-VHC cantitativ – negativ, AFP – 5,5 UI/ml, Fibroscan 64,6 kPa (F4).

La 6 luni după finisarea terapiei antivirale: Hb – 130g/l, eritrocite – $5,1 \times 10^{12}/l$, trombocite – $120 \times 10^9/l$, leucocite – $4,7 \times 10^9/l$, VSH – 12 mm/h, bilirubina totală – 26,5 μ mol/l, ALAT – 22,6 UI/l, ASAT – 26,2 UI/l, GGTP – 62 UI/l, FA – 107 U/l, indicele protrombinei – 82%, glucoza – 5,6 mmol/l, ureea – 5,2 mmol/l, creatinina – 92 mmol/l, PCR ARN-VHC cantitativ – 1468000 copii/ml, AFP – 8,2 UI/ml, Fibroscan 65,2 kPa (F4).

La 5 luni (martie 2018) după finisarea terapiei antivirale cu PAAD, pacientul este diagnosticat cu carcinom hepatocelular, este operat la Kiev și urmează 3 cure de chimioterapie. În noiembrie 2018, se prezintă în SCBI “Toma Ciorbă” pentru a II-a cură de tratament cu PAAD: Velpatasvir + Sofosbuvir + RBV timp de 24 săptămâni, care s-a soldat iarăși cu lipsa răspunsului la terapia antivirală și PCR ARN-VHC cantitativ la sfârșit de tratament a fost negativ, iar la 6 luni după finisarea terapiei antivirale – pozitiv (326000 copii/ml).

Astfel, cazul clinic prezentat ne confirmă faptul că factorii care ar influența răspunsul la tratamentul antiviral sunt: rigiditatea hepatică avansată, prezența maladiilor asociate (DZ tip II, obezitatea), eșec la tratament antiviral în antecedente, vârsta (>60 ani), prezența carcinomului hepatocelular. Pacienții care dezvoltă ciroza hepatică înaintea inițierii terapiei antivirale trebuie menținuți în programul de supraveghere pentru CHC, deoarece riscul de dezvoltare malignă este înalt, indiferent dacă se obține sau nu RVS. Până în prezent, pacientul nu a făcut recurențe de CHC cu dezvoltarea nodulilor tumorali caracteristici intrahepatici în pofida lipsei răspunsului la tratamentul cu PAAD.

Ciroza-cancerul hepatic nu a fost suspectat în momentul inițierii tratamentului cu PAAD (alfa-fetoproteina în limitele normei). Eficacitatea terapiei cu PAAD scade odată cu gradul de decompensare al cirozei, iar ratele RVS sunt scăzute la pacienții cu boală hepatică avansată precum compensată așa și decompensată.

După finisarea terapiei antivirale, au fost înregistrate 7 (4,8%) decese: 6 (85,7%) cu CHC, 1 (14,2%) pacient la două luni de la finisarea tratamentului, diagnosticat cu cancer de cap de pancreas.

Doza de RBV a fost administrată pacienților în funcție de masa corporală: >75kg – 1200 mg (6 tab/zi), ≤75kg – 800 mg/zi (4 tab/zi). Masa corporală ≤ 75kg au avut 30 (41,6%) pacienți.

După o lună de tratament, doza de RBV a fost redusă cu 200mg (1 tabletă) la 14 (19,4%) pacienți și la 8 (11,1%) a fost întrerupt tratamentul cu RBV (tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Ajustarea dozelor de RBV pe parcursul terapiei

Perioada tratamentului	SOF+LDV+RBV n=36		SOF+DCV+RBV n=36		
	Child- Pugh A	Child- Pugh B	Child- Pugh A	Child- Pugh B	Child- Pugh C
I lună de tratament					
Redusă cu 200mg	1 (%)	6(%)	2 (%)	5 (%)	0
Întrerupt tratamentul	2 (%)	1 (%)	0	3 (%)	3 (%)
II-a lună de tratament					
Redusă cu 200mg	3 (%)	5 (%)	2 (%)	2 (%)	0
Întrerupt tratamentul	0	1	0	0	0

Cauzele întreruperii terapiei cu RBV au fost: 3 (4,1%) pacienți au dezvoltat anemie severă (Hb<7g/dL), 7 (9,7%) pacienți – icter sever (bilirubina totală>60 μmol/l), 4 (5,5%) pacienți – tulburări cardiace (tahicardie, astenie pronunțată).

La două luni de tratament, doza de RBV a fost redusă la 12 (16,6%) pacienți din cauza anemiei moderate (Hb 8,5 – 10 g/dL) (tabelul 4.11.).

Astfel, doza de RBV s-a redus la 26 (36,1%) pacienți: 11 (15,2%) au urmat schema SOF+DCV+RBV și 15 (20,8%) au urmat schema SOF+LDV+RBV. Tratamentul a fost întrerupt la 10 (13,8%) pacienți: 9 (12,5%) pacienți după prima lună de tratament, 1 (1,3%) pacient după luna a II-a. Ajustarea dozelor sau anularea terapiei cu RBV au necesitat predominant pacienții cu un grad avansat de ciroză hepatică (stadiul Child-Pugh B, C) în ambele loturi. Doza completă de RBV până la sfârșitul tratamentului au urmat 36 (50%) pacienți.

4.5. Analiza evenimentelor adverse la terapia cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică virală C incluși în studiu

Sunt puține studii ce descriu efectele adverse (EA) asociate terapiei cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică [178; 184]. În ansamblu, tratamentul a fost bine tolerat în ambele loturi. Totuși, pe parcursul tratamentului cu PAAD în asociere cu RBV un număr mai mare de bolnavi – 22 (30,5%) au relatat cel puțin o reacție adversă minoră. Astfel, pacienții din L₀ au prezentat mai frecvent reacții adverse comparativ cu L₁ (tabelul 4.12).

Cele mai frecvente EA raportate în studiul nostru au fost: astenie – 36 (25%), cefalee – 29 (20,1%) pacienți, insomnie – 22 (15,2%), grețuri – 14 (9,7%), anemie (9%), iritabilitate (7,6%).

EA cum ar fi: diaree (4,8%), vomă (4,1%), tulburări de ritm (4,1%), erupții (1,3%) au avut o frecvență redusă.

Tabelul 4.12. Evenimente adverse înregistrate la pacienții din studiu

Reacții adverse	L ₀ n=72	L ₁ n=72	RR ₀₋₁	95%ÎÎ, p
Fatigabilitate, n(%)	22 (30,5%)	14 (19,4%)	0,63	0,54 (0,25-1,18), p=0,12
Cefalee, n (%)	22 (30,5%)	7 (9,7%)	0,31	0,24 (0,09-0,61), p<0,01
Grețuri, n(%)	10 (13,8%)	4 (5,5%)	0,4	0,36 (1,1-1,22), p=0,10
Vome, n(%)	4 (5,5%)	2 (2,7%)	0,5	0,48 (0,09- 2,73), p=0,41
Diaree, n(%)	2 (2,7%)	5 (6,9%)	2,5	2,61 (0,5-13,92), p=0,26
Insomnie, n(%)	15 (20,8%)	7 (9,7%)	0,46	0,4 (0,15-1,07), p=0,06
Iritabilitate, n(%)	8 (11,1%)	3 (4,1%)	0,37	0,34 (0,08-1,36), p=0,13
Erupții, n(%)	0	2 (2,7%)	5	5,14(0,24-109), p=0,293
Tulburări de ritm	6 (8,3%)	0	0,07	0,07(0,003-1,3), p=0,072
Anemie (Hb<109g/l), n(%)	12 (16,6%)	1 (1,3%)	0,08	0,07(0,01-0,55), p<0,001

Majoritatea efectelor adverse au fost legate de administrarea de RBV (L₀), de aceea este nevoie de ajustarea dozelor. Anemia indusă de RBV poate fi moderată/severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat. Pentru a estima riscul relativ de progresie a anemiei cu valorile Hb<109 g/l la pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV fără RBV comparativ cu pacienții care au urmat schema de tratament PAAD asociat cu RBV, am calculat indicii statistici.

Astfel, pornind de la faptul că RR=0,06, PR=0,05, ÎÎ=0,07(0,01-0,55), p<0,001 sunt considerați factori de protecție puternici, riscul ca la pacienții tratați cu SOF+LDV/DCV timp de 24 săptămâni să progreseze anemia este foarte mic comparativ cu cei tratați cu SOF+LDV/DCV și RBV.

REE=1/72=0,01; REC=12/72=0,16; RR=0,01/0,16=0,06; RRR=1-0,06=0,94; RAR=|0,01-0,16|=0,15; PEC=12/60=0,2; PEE=1/71=0,01; PR=0,01/0,2=0,05; 95%ÎÎ=0,07(0,01-0,55), NNT=6, p<0,001.

Valoarea minimă a Hb înregistrată după tratament în L₀ a fost de 95g/l și 101g/l în L₁. La 6 luni după finisarea terapiei antivirale, 1 (1,3%) pacient a avut valorile Hb – 89g/l și au fost legate de hemoragia digestivă superioară suportată la 3 luni după finisarea tratamentului antiviral, iar 3 (4%) pacienți au prezentat valorile Hb între 100-110g/l. În L₁, la 6 luni după finisarea terapiei cu PAAD, 1 (1,3%) pacient a prezentat valorile Hb 101g/l, restul (71/72) au avut Hg>110g/l.

La pacienții cu ciroză decompensată, se sugerează administrarea RBV cu o doză inițială de 600 mg/zi și crescută în funcție de tolerabilitatea pacienților. S-a remarcat că cel mai frecvent reacții adverse la RBV manifestă pacienții cu un grad mai avansat de ciroză. Studiile efectuate la astfel de pacienți, inclusiv și studiul nostru, au demonstrat că anularea RBV sau scăderea dozei în timpul tratamentului nu influențează semnificativ răspunsul virusologic la tratament [149; 166; 184].

Reacții adverse majore care ar impune întreruperea tratamentului cu PAAD nu au fost înregistrate. Totuși, EA prezente nu au influențat răspunsul la terapia antivirală.

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE ȘI DISCUȚII

Urmărind scopul și obiectivele trasate, a fost studiată eficiența tratamentului antiviral cu Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir cu/fără Ribavirin la pacienții cu ciroză hepatică virală C pentru optimizarea supravegherii și implementării schemelor eficiente de tratament. Au fost evaluați indicii biochimici, hematologici și testele de biologie moleculară, precum și rigiditatea hepatică la inițiere și după tratamentul antiviral. De asemenea, s-a analizat frecvența și severitatea reacțiilor adverse la tratamentul antiviral.

În anul 2019, conform datelor oficiale, mortalitatea prin ciroze hepatice se situează pe locul 11 la nivel mondial; în R. Moldova – pe locul trei, iar în clasamentul OMS al țărilor Eur-C, țara noastră ocupă primul loc după rata standardizată a mortalității prin ciroză hepatică [185; 186].

Conform datelor Agenției Naționale pentru Sănătate Publică și studiilor efectuate în R. Moldova, indicii de prevalență a cirozei hepatice sunt în continuă creștere: de la 7139 cazuri în 2000, până la 9405 cazuri în 2020, iar ponderea cirozelor hepatice determinate de VHC în anul 2020 a constituit 1960 cazuri (39,12%) [3; 185; 187].

În anul 2018 și 2019, în România, ratele maxime de incidență a infecției cu VHC cronică s-au înregistrat la grupa de vârstă 55-64 ani pentru sexul feminin (1%000) și 35-44 ani pentru cel masculin (0,7%000) [188]. Studiile efectuate în R. Moldova au arătat că, mai frecvent, hepatitele cronice și cirozele hepatice sunt înregistrate la pacienții cu vârstă medie de 50-59 ani care dezvoltă cancer hepatic primar după vârstă medie de 60 ani (49,80%). Astfel, în urma analizei efectuate în studiul nostru, vârstă medie a pacienților a fost de $59,6 \pm 7,2$ ani, variind între 35 și 80 ani, iar vârstă medie a femeilor din studiu a fost mai mare ($L_0 - 61,3 \pm 7,4$ și $L_1 - 62,2 \pm 5,8$ ani) decât cea a bărbaților ($L_0 - 56,7 \pm 7,6$ ani și $L_1 - 55,8 \pm 8,9$ ani) ($p < 0,0001$). Studiile privind influența vârstei asupra morbidității prin patologii hepatice a arătat că atât cirozele hepatice, cât și cancerul hepatic primar sunt diagnosticate mai frecvent la persoanele cu vârstă mai mare de 60 de ani [185; 189; 190]. În studiul nostru, persoanele cu vârstă mai mare de 60 de ani, au constituit 53,4% (77/144) pacienți.

În urma unui studiu efectuat în R. Moldova, care a cuprins un lot de 1977 de pacienți cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar, s-a constatat că perioada medie de la diagnosticarea hepatitei cronice și până la stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică a fost de $11,29 \pm 4,49$ ani, variind între 2 și 24 de ani, iar durata infecției cu VHC de la depistare la pacienții cu cancer hepatic a constituit în medie $3,66 \pm 1,15$ ani, variind între 1 și 7 ani [185]. Evoluția infecției cronice cu VHC către ciroza hepatică se estimează că are loc la 20% dintre pacienți în 20

ani de infecție, iar ritmul de evoluție a cirozei variază de la mai puțin de 10 ani, până la câteva decenii [191; 192]. În cercetarea noastră, durata infecției din momentul depistării a fost între 1 și 39 de ani, iar pacienții cu durata maladiei mai mică de 10 ani din momentul depistării au constituit 63,8% (92/144) ($p < 0,0001$). Repartizând pacienții din studiu în funcție de stadializarea Child-Pugh s-a constatat că pacienții aflați în stadii avansate (Child B și C) au constituit 54,1% (78/144) cazuri.

Infecția cronică cu VHC poate induce și tulburări sistemice, fiind raportată ca factor de risc independent pentru diabetul de tip II, indiferent de prezența cirozei [178]. În plus, pacienții cu ciroză și DZ tip II prezintă un risc crescut de a dezvolta carcinom hepatocelular. Prin urmare, cele mai frecvente manifestări extrahepatice ale infecției cronice cu VHC sunt considerate diabetul zaharat și bolile renale cronice (consecință a nefropatiei asociate infecției cu VHC) [178]. Vindecarea infecției este adesea asociată cu reducerea rezistenței la insulină, în special la pacienții infectați cu genotipul 1 [181]. Din cei 144 pacienți incluși în studiu: 27,7% (40/144) pacienți au fost diagnosticați cu diabet zaharat – 26,3% (19/72) în L_0 și 29,1% pacienți (21/144) în L_1 , iar analiza valorilor medii ale profilului glicemic la inițiere și la sfârșit de tratament în ambele loturi a constatat o scădere a glicemiei, mai evident în L_0 ($p=0,0096$). Rezultate similare s-au constatat și la pacienții nediabetici, care au prezentat o scădere a valorilor medii ale glicemiei la sfârșit de tratament în ambele loturi, dar mai evident în L_0 ($p < 0,0001$).

Pe lângă diabetul zaharat, repartiția pacienților în funcție de comorbiditățile ce ar influența evoluția FH sau pot asocia un risc de dezvoltare a CHC a fost următoarea: hipertensiune arterială – 62 (43%) pacienți, gastroduodenopatii cronice – 21 (14,5%) pacienți, colecistite cronice (a)litiuzice – 93 (64,5%) cazuri, obezitate – 11 (7,6%) pacienți.

Tratamentul antiviral cu SOF și LDV/DCV, cu/fără RBV, cu durata de 12 – 24 săptămâni, a dus la obținerea unui RVS la peste 93% din pacienții cu ciroză hepatică virală C (L_0 (cu RBV) – 66 (91,6%) pacienți și 68 (94,4%) pacienți în L_1 (fără RBV), iar lipsa răspunsului la tratament s-a înregistrat la 6,9% (10/144) pacienți, din care 80% au prezentat un grad avansat de fibroză (>20 kPa, scara Metavir) și trombocitopenie semnificativă ($55 - 80 \times 10^9/l$). De asemenea, vârsta medie a pacienților cu eșec la tratamentul antiviral a constituit $53,5 \pm 3,2$ ani, iar durata infecției cu VHC din momentul depistării a constituit în medie $10,04 \pm 5,5$ ani, variind între 10-18 ani. Sexul masculin a constituit 60% (6/10) cazuri. Studiul nostru a demonstrat că eficiența terapiei cu PAAD scade odată cu gradul de decompensare al cirozei, iar ratele RVS sunt diminuate la pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C și cu fibroză avansată.

În afară de genotip, cel mai important factor predictiv al RVS la tratamentul cu PEG-IFN în asociere cu RBV a fost și rămâne în prezent valoarea cantitativă a ARN-VHC (încărcătura virală) [13; 111]. Studiile din ultimii ani au demonstrat că monitorizarea concentrației de ARN-VHC în timpul terapiei cu PAAD nu este obligatorie din cauza duratei scurte de tratament, chiar și la pacienții cu ciroză hepatică [193; 194]. ARN-VHC este un factor independent în evoluția infecției cu VHC [195; 196]. Analizând valorile ARN-VHC la pacienții din studiu până la inițierea tratamentului cu PAAD, s-a remarcat o asociere între valorile ARN-VHC cantitativ și valorile rigidității hepatice. Astfel, la inițierea terapiei antivirale, pacienții cu valorile ARN-VHC cantitativ <1 mil. copii/ml au fost asociați cu o medie a VRH de $25,2 \pm 10,1$ kPa în L_0 (cu RBV) și $23,9 \pm 8,0$ kPa în L_1 (fără RBV). ARN-VHC între 1-5 mil. copii/ml: $33,2 \pm 10,9$ kPa în L_0 și $24,4 \pm 9,5$ kPa în L_1 . ARN-VHC >5 mln. copii/ml: $28,0 \pm 8,9$ kPa în L_0 , $30,3 \pm 12,7$ kPa în L_1 . Prin urmare, s-a constatat că valorile înalte ale ARN-VHC cantitativ sunt asociate și cu un grad avansat de RH.

Indicii de morbiditate prin ciroze hepatice și cancer hepatic cresc odată cu creșterea morbidității prin hepatite cronice, aflându-se într-o corelație puternică, direct proporțională [185]. Pacienții cu ciroză hepatică virală C au un risc ridicat de dezvoltare a CHC, cu o rată de incidență de 2-4% [61]. Deși mai multe studii au stabilit asocierea dintre RVS indus de terapia cu IFN și riscul redus de apariție a CHC, nu se știe dacă acest fapt a fost legat de eliminarea virusului hepatitic C sau de un efect direct al IFN. Această asociere a fost confirmată în era PAAD prin studii de cohortă mari care au confirmat reducerea riscului de dezvoltare a CHC cu până la 75% după obținerea RVS indus de PAAD [84; 197; 198]. Totuși, unele studii au raportat o creștere a recurenței CHC cu 3,6% (95% CI 1,84–7,11) după obținerea RVS, iar factorii asociați au fost: prezența cirozei hepatice, rigiditate hepatică avansată (>20kPa), diabetul zaharat, obezitatea și consumul de alcool [19; 199; 200]. Prin urmare, riscul de dezvoltare a CHC după obținerea RVS nu a fost asociat cu administrarea PAAD, fiind legat de factori individuali, cum ar fi: vârsta înaintată, sexul, diabetul zaharat, coinfecția cu virusul hepatitic B/HIV, rigiditatea hepatică, boala hepatică avansată (Child-Pugh-B/C) și niveluri crescute de alfa-fetoproteină [19; 84; 174]. În cercetarea noastră, după finalizarea terapiei antivirale, 7 (4,8%) pacienți au fost diagnosticați cu CHC: 5 (6,9%) - L_0 (cu RBV), 2 (2,7%) pacienți - L_1 (fără RBV). Astfel, pornind de la faptul că, $RR=0,33$, $PR=0,28$ și $Î\hat{I}=0,39(0,07-2,04)$, $p<0,001$, riscul ca pacienții tratați cu PAAD fără RBV timp de 24 săptămâni să dezvolte CHC este mic. Totodată, după finalizarea terapiei antivirale au fost înregistrate 7 (4,8%) decese: 6 (85,7%) cu CHC, 1 (14,2%) pacient la două luni de la finalizarea tratamentului, diagnosticat cu cancer de cap de pancreas.

Apariția și dezvoltarea PAAD a dus la obținerea ratelor înalte de RVS în ciroza hepatică cu VHC. Totodată, în ultimii ani, interesul studiilor clinice s-a axat pe evaluarea fibrozei hepatice după obținerea RVS [17; 55; 201]. Cu toate acestea, datele prospective privind rezultatul pe termen lung și potențiala regresie a rigidității hepatice după tratamentul cu PAAD sunt insuficiente. Rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare a rigidității hepatice (apreciată prin fibroscan) la sfârșit de tratament și 6 luni după terapia cu PAAD cu/fără RBV. Astfel, la inițierea terapiei, stadiul F3 de fibroză a fost prezent la 8,3% pacienți și F4 la 91,6% pacienți; la sfârșit de tratament și 6 luni de la finalizarea terapiei: F3 s-a înregistrat la 21,5% și respectiv 31,9% de pacienți, iar F4 la 78,4% pacienți și respectiv 68% de pacienți. Există o asociere dintre rigiditatea hepatică și gradul trombocitopeniei, de aceea, similar fibroscanului, valorile scorului APRI și Fib-4 au suferit ameliorări statistic semnificative la 6 luni de la obținerea RVS ($p < 0,001$), majoritatea valorilor fiind mai mici de 3. Nu au existat asocieri importante între regresia rigidității hepatice și sexul, vârsta pacientului sau schema de tratament urmată.

Combinăția dintre SOF+LDV/DCV cu/fără RBV, în studiul nostru, a influențat evident sindromul de hepatocitoliză și coleastăză la pacienții cu ciroză hepatică. Cu toate acestea, beneficiul hepatic pe termen lung al tratamentului cu PAAD după obținerea RVS nu este studiat suficient. Verna E. et al au realizat un studiu în care au fost incluși pacienții cu ciroză hepatică virală C și a fost evaluat impactul RVS, după terapia cu PAAD, asupra funcției hepatice și monitorizarea pe termen lung (4 ani după terminarea tratamentului) [202]. Funcția hepatică a fost evaluată prin monitorizarea nivelului transaminazelor, bilirubinei totale, albuminei serice și aprecierea scorului MELD și Child Pugh. S-a remarcat că la 48 de luni de monitorizare după tratament, chiar dacă RVS a fost înalt (90,5%), nivelul transaminazelor a fost în limitele normei; s-a remarcat o tendință de creștere a nivelului albuminei serice și scăderea nivelului presiunii portale ($< 10\text{mmHg}$). Totuși, pacienții aflați în stadiul Child Pugh B și C și cei cu scorul MELD > 15 până la terapia antivirală au rămas în continuare în aceeași stadializare Child Pugh și MELD [202]. Prin urmare, pacienții cu ciroză hepatică necesită monitorizare și evaluare a funcției hepatice pe termen lung, după obținerea RVS, deoarece riscul de decompensare persistă. În cercetarea noastră, răspuns biochimic la tratamentul antiviral a fost obținut la peste 94% pacienți, din care la 82% cazuri normalizarea transaminazelor s-a remarcat deja din a doua săptămână de tratament. Totuși, valorile ASAT (L_0 (cu RBV) – 93% și L_1 (fără RBV) – 91,6%) au înregistrat o descreștere mai lentă în urma terapiei antivirale comparativ cu valorile ALAT (95,8% - L_0 și 94,4% - L_1) în ambele loturi. Astfel, în ambele loturi, peste 91% din pacienți au avut valori normale ale transaminazelor ($p < 0,0001$).

Totodată, numărul pacienților cu valori normale ale bilirubinei totale după tratament în lotul care a urmat tratament fără RBV este mai mare – 86,1% (62/72) cazuri, fiind stabilită o diferență statistic semnificativă ($p=0,0012$) față de celălalt lot (cu RBV) – 43% (31/72) pacienți. Comparând dinamica valorilor medii ale GGTP în ambele loturi, până și după tratamentul antiviral, s-a constatat o ameliorare semnificativă pentru ambele loturi ($p<0,0001$).

Tratamentul cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV a influențat benefic evoluția parametrilor hematologici în ambele loturi, iar tendința de normalizare a numărului de leucocite și trombocite s-a remarcat după a doua lună de tratament, indiferent de schema urmată. Rezultatele terapiei cu PAAD la pacienții cu trombocitopenie asociată infecției cu VHC și boală hepatică compensată (Child-Pugh A) sunt comparabile cu pacienții non-cirofici, iar pacienții cu stadiul Child-Pugh B și C au înregistrat o creștere a numărului de trombocite mai lentă comparativ cu pacienții aflați în stadiul Child-Pugh A. De asemenea, cercetând modificările trombocitare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadializarea Child-Pugh s-a constatat că trombocitopenia severă a fost asociată cu un grad avansat de afectare hepatică (Child-Pugh B și C).

În mai multe studii s-a investigat relația dintre infecția cu VHC și numărul de trombocite după tratamentul cu IFN, unde s-a demonstrat progresia trombocitopeniei din cauza efectelor secundare ale IFN, făcând dificilă evaluarea ameliorării numărului de trombocite în timpul tratamentului infecției cu VHC [13; 107; 129]. Studiul nostru demonstrează că PAAD nu are acest efect secundar și, dimpotrivă, arată o creștere a numărului de trombocite la pacienții cu ciroză hepatică virală C. Numărul de trombocite a crescut treptat și constant în timpul și după tratamentul cu PAAD, indiferent de schema de tratament urmată și gradul de decompensare. Totuși, numărul pacienților cu valori normale ale trombocitelor și leucocitelor după tratament a fost mai mare la pacienții care au urmat schema de tratament fără RBV (L_1) (45,8% cazuri pentru trombocite și 84,7% pentru leucocite) comparativ cu celălalt lot (L_0) (37,5% cazuri pentru trombocite și 73,6% - leucocite). Este puțin probabil ca acest efect să fie cauzat de îmbunătățirea rapidă a fibrozei hepatice la un timp atât de scurt după tratamentul cu PAAD și, probabil, implică alte mecanisme. Mai multe studii din ultimii ani raportează, de asemenea, îmbunătățirea valorilor numărului de trombocite după tratamentul cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică virală C, atât în timpul terapiei antivirale, cât și o creștere mai lentă, dar constantă, după finisarea terapiei [165; 182; 203].

La inițierea terapiei antivirale în ambele loturi, indiferent de schema de tratament urmată, a fost un număr egal de pacienți cu valoarea $Hb>120g/l$ ($p>0,05$). Însă, după tratament, pacienții care au urmat schema de tratament în asociere cu RBV au fost în număr semnificativ mai mic: 42

(58,3%), comparativ cu lotul care a urmat tratamentul cu PAAD fără RBV – 58 (80,5%) pacienți ($p < 0,01$).

Tratamentul a fost în ansamblu bine tolerat, iar majoritatea reacțiilor adverse le-au prezentat pacienții care au urmat tratament cu PAAD în asociere cu RBV(L₀), de aceea a fost necesară ajustarea dozei la 26 (36,11%) pacienți și anularea terapiei cu acest preparat la 10 (13,8%) cazuri. RR de progresie a anemiei la pacienții tratați cu PAAD fără RBV timp de 24 săptămâni este foarte mic (RR=0,06, PR=0,05, ÎÎ=0,07(0,01-0,55), $p < 0,001$) comparativ cu cei tratați cu PAAD și RBV. Reacții adverse majore care ar justifica întreruperea tratamentului cu PAAD nu au fost înregistrate în ambele loturi.

În baza rezultatelor obținute, ținând cont de scopul și obiectivele lucrării, am evaluat eficiența PAAD la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. De asemenea, a fost evaluată dinamica parametrilor hematologici și biochimici, evoluția fibrozei hepatice și stabilirea relațiilor dintre ele. Rezultatele obținute în studiul nostru confirmă faptul că doar eliminarea virusului hepatitic C la pacienții cu ciroză hepatică nu poate soluționa problema progresiei în continuare a maladiei sau dezvoltării carcinomului hepatocelular. De aceea, monitorizarea acestor pacienți pe termen îndelungat este foarte importantă. Astfel, analiza rezultatelor cercetării noastre și experiența acumulată în ceea ce privește tratamentul antiviral în ciroza hepatică cu VHC ne permit să formulăm concluzii și recomandări practice care ar putea îmbunătăți managementul la astfel de pacienți.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. În urma analizei efectuate, am constatat că vârsta medie a pacienților din studiu cu ciroză hepatică virală C a fost de $59,6 \pm 7,2$ ani, sexul masculin a constituit 59% (85/144) pacienți, 63,8% (92/144) cazuri au avut durata infecției cu VHC mai mică de 10 ani din momentul depistării, experiență de tratament antiviral în antecedente au avut 12,5% (18/144) pacienți, genotipul 1 a fost prezent în 93,7% (135/144) cazuri.
2. La inițierea terapiei cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV, la pacienții cu ciroză hepatică virală C, cu elasticitatea hepatică ≤ 14 kPa a fost înregistrat la 8,3% (12/144) pacienți, elasticitatea hepatică >14 kPa la 91,6% (132/144) pacienți, după stadializarea Child Pugh, pacienții aflați în stadiile B și C au constituit 54,1% (78/144) cazuri, manifestări extrahepatice determinate de infecția cu VHC au prezentat 44,4% (64/72) pacienți.
3. Răspuns virusologic susținut la terapia cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV s-a obținut la 93,05% pacienți, iar lipsa răspunsului la tratament s-a înregistrat la 6,9% pacienți, 80% din ei rigiditate hepatică avansată (>20 kPa) și trombocitopenie semnificativă ($55 - 80 \times 10^9/l$).
4. Rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare atât a valorilor rigidității hepatice (apreciată prin fibroscan), cât și a scorurilor APRI și Fib-4 la sfârșit de tratament și la 6 luni după terapia cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV, fără a exista asocieri importante între regresia rigidității hepatice și sexul, vârsta pacientului sau schema de tratament urmată.
5. Combinația dintre SOF+LDV/DCV cu/fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză, astfel peste 91% din pacienți au avut valori normale ale transaminazelor la sfârșit de tratament în ambele loturi.
6. După terapia cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV, 7 (4,8%) pacienți au fost diagnosticați cu CHC, 6 au decedat la interval de 2-16 luni, 1 deces – cancer de cap de pancreas.
7. Tratamentul cu SOF+LDV/DCV cu/fără RBV a influențat benefic evoluția parametrilor hematologici în ambele loturi, indiferent de schema urmată, iar pacienții în stadiile Child-Pugh B și C au înregistrat o creștere mai lentă a numărului de trombocite.
8. Tratamentul a fost în ansamblu bine tolerat, fără a fi necesară întreruperea administrării SOF+LDV/DCV, iar majoritatea reacțiilor adverse le-au prezentat pacienții care au urmat tratament în asociere cu RBV(L₀), de aceea a fost necesară ajustarea dozei și/sau anularea terapiei cu acest preparat la 36 (50%) pacienți.

Recomandări practice

1. Asocierea SOF+LDV/DCV cu sau fără RBV este eficientă în tratamentul cirozei hepatice cu VHC cu o rată înaltă a RVS, prin urmare se recomandă în calitate de tratament antiviral de prima linie la pacienții cu ciroză hepatică virală C.
2. Combinațiile cu PAAD fără IFN sunt cea mai bună și rezonabilă opțiune pentru pacienții cu ciroză hepatică avansată, având drept avantaje: posibilitate de administrare orală, durată scurtă de tratament, un RVS înalt și reacții adverse minime, scăderea rigidității hepatice (fibrozei) chiar și în lipsa RVS, îmbunătățirea funcției hepatice.
3. Înainte de a lua decizia în favoarea unui anumit regim de tratament cu PAAD, trebuie luați în considerație mai mulți factori ce ar putea influența această terapie: genotiparea VHC, severitatea bolii hepatice, prezența comorbidităților și manifestărilor extrahepatice, a coinjecțiilor (VHB-VHC, HIV-VHC), potențiale interacțiuni medicament-medicament, analiza funcției renale (rata estimată de filtrare glomerulară), prezența de contraindicații.
4. Pacienții cu recidivă sau fără răspuns după tratamentele anterioare urmate cu PAAD pot fi asociați cu rezistență la tratament, de aceea se recomandă determinarea rezistenței pentru a selecta o combinație de PAAD eficientă.
5. Tratamentul infecției cronice cu VHC este necesar, prioritar, pacienților cu rigiditate hepatică avansată și ciroză, din cauza riscului crescut de decompensare și de dezvoltare a CHC.
6. Anemia indusă de RBV poate fi moderată/severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat, iar pacienților cu ciroză decompensată se sugerează administrarea RBV cu o doză inițială de 600 mg/zi și crescută în funcție de tolerabilitatea pacienților.
7. Șansa de a realiza RVS cu PAAD la pacienții cu ciroză compensată (Child-Pugh A) este comparabilă cu pacienții non-cirofici, dar, totuși, există un risc pentru decompensare și insuficiență hepatică acută în timpul și după tratament. De aceea, pacienții cu ciroză avansată și decompensată trebuie tratați și monitorizați în centre cu experiență în domeniu, iar la necesitate să fie evaluată posibilitatea unui transplant de ficat.
8. Infecția cronică cu VHC poate induce și tulburări sistemice, cum ar fi diabetul zaharat și bolile renale cronice, motiv din care, acești pacienți necesită investigarea la anti HCV pentru depistarea cazurilor noi de infecție cu VHC și inițierea terapiei antivirale.

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. [Online] 2018. [Citat: 12.09.2019] Disponibil: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. In: *J Hepatol*. 2018, Vol. 69 (2), 461–511.
3. Paraschiv A, Stratulat S, Halacu A, Rusu I, Furtună N, Gheorgiță Ș. et al. *Analiza sistemului de supraveghere epidemiologică în hepatitele virale B, C și D și implementarea măsurilor de control și răspuns*. Chișinău: Sirius, 2021. 176 p.
4. Iarovoi P, Guțu L, Sajin O. Unele aspecte epidemiologice ale hepatitei virale C în Republica Moldova în perioada anilor 1992-2010. In: *Analele științifice ale USMF "N. Testemițanu"*. 2011, Vol. 2 (13), pp. 65-70.
5. Pântea V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău: Sirius, 2014. 259 p.
6. Sajin O. *Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale C în grupurile cu risc sporit de infectare*. tz. de doct. în medicină. Chisinau, 2015, 103 p.
7. Gheorghe L, Iacob S, Csiki I. Prevalence of hepatitis C in Romania: different from European rates? In: *J Hepatol*. 2008, 49(4), pp. 661-663.
8. Spinei L. *Metode de cercetare și analiză a stării de sănătate*. Chișinău, 2012. 511 p.
9. Zeremski M, Rositsa B, Pillardy J, Jong Y, Jacobson I, Andrew H. Fibrosis Progression in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. In: *The Journal of Infectious Diseases*. 2014, 2014(8), pp. 1164–1170.
10. Pântea V, Cojuhari L., Spânu C. *Particularitățile clinice, imunologice și optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C*. Recomandări practice. Chișinău: CEP Medicina, 2013. 68 p.
11. Ioniță-Radu F. *Hepatita cronică cu virus C*. București: Editura ALPHA MDN, 2010. 199 p.
12. Planas R, Ballesté B, Alvarez M, Rivera M, Montoliu S, Galeras J. et al. The natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. In: *Journal of Hepatology*. 2004, 40(5), pp. 823-830.
13. Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, Gonçales F. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. In: *The New England journal of medicine*. 2002, 347(13), pp. 975–982.
14. Tcaciuc E, Holban T, Plăcintă G, Vasilița S, Ardeleanu D, Olaru-Stăvilă C. Tratamentul antiviral al hepatitei cronice virale C în Republica Moldova. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020, Vol. 3 (25), pp. 40-49.
15. Afdhal N, Everson G, Calleja J, McCaughan G. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. In: *Journal of Hepatology*. 60, 2014, 149(3) pp. 612-618.

16. Samuel D, Manns M, Forns X, Flamm S, Reddy R, Denning J. et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe in > 600 decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: an integrated safety analysis of the solar 1 and solar 2 trials. In: *Gastroenterology*. 2015, 148(4), S971. [citat 15.09.2019].
17. Crissien A, Minter W, Pan J, Waalen J, Frenette C, Pockros P. et al. Regression of advanced fibrosis or cirrhosis measured by elastography in patients with chronic hepatitis C who achieve sustained virologic response after treatment for HCV. In: *AASLD*. 2015.
18. Esteban R, Pineda J, Calleja J, Casado M, Rodríguez M, Turnes J. et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir with and without Ribavirin in genotype 3HCV-infected patients with cirrhosis. In: *Journal of Hepatology*. 2018, 68, S20-S21.
19. Ji F, Yeo Y, Wei M, Wei B, Dang S, Li Z. et al. Hepatocellular carcinoma decreases the effectiveness of hepatitis C antiviral treatment: do direct-acting antiviral regimens matter? In: *Hepatology*. 2017, 67(3). 1180-1182.
20. Kileng H. Chronic hepatitis C: epidemiology, viral resistance, and public health implications. In: *Tromsø : The Arctic University of Norway*, 2019. 13-15.
21. Spînu C, Sajin O, Isac M, Stratulat S, Halacu A, Spînu I. et al. Hepatitele virale B, C și D în Republica Moldova: realizări și probleme. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019, nr. 4(82), pp. 352-363.
22. Mendez-Sanchez N, Villa A, Zamora-Valdez D, Morales-Espinosa D, Uribe M. et al. Worldwide mortality from cirrhosis. In: *Annals of Hepatology*. 2007, Vol. 6 (3), 194-195.
23. Tcaciuc E, Tofan-Scutaru L., Turcanu A, Berliba E, Lupașco I, Holban T. *Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult. Protocol clinic national*. Chișinău, 2019. 67p.
24. Ioniță-Radu F. *Hepatita cronică cu virus C*. București: Editura ALPHA MDN, 2010. 199 p 25. Nazare C. *Prevalența hepatitelor cronice B și C în colectivitățile închise și comportamentul la risc*. Autoref. tz doct. in medicina. Iași, 2012, p.48.
26. Albeldawi M., Ruiz-Rodriguez E.R, Carey W. D. Hepatitis C virus: prevention, screening, and interpretation of assays. In: *Cleveland clinic journal of medicine*. 2010, Vol. 77 (9), 616-626.
27. Mbaeyi C, Thompson N. Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. In: *Semin Dial*. 2013, 26 (4), pp. 439-446.
28. Sajin O, Spînu C, Suveică L, Holban T, Gheorghîța Ș, Rotundu D. et al. Rezultatele implementării Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în anul 2017. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, Nr. 1-2 (75-76), 69-73.
29. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2007, Vol. 13 (17), 2436-41.
30. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M. et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus. *Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection*. 2000, Vol. 317, 437-441.
31. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology – A clinical textbook*. Frankfurt : Flying Publisher, 2018.
32. Constantinescu I. Studii privind epidemiologia hepatitei de tip C. In: *Revista Română de Medicină de Laborator*. 1, 2005, Vol. Vol 1, 63-67.

33. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe*. Stockholm, 2010. 137 p.
34. Krekulova L, Rehak V, Riley LW. Structure and functions of hepatitis C virus proteins: 15 years after. In: *Folia Microbiol (Praha)*. 2006, 51(6), pp. 665-80.
35. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: From structure to function. In: *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013, 369, pp. 113–142.
36. Madan V, Bartenschilager R. Structural and Functional Properties of the Hepatitis C Virus p7 Viroporin. In: *Viruses*. 2015, 7(8), pp. 4461-4481.
37. Le Guillou-Guillemette H, Ducancelle A, Bertrais S, Lemaire C, Pivert A, Veillon P. et al. Identification of a duplicated V3 domain in NS5A associated with cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HCV-1b patients. In: *Journal of clinical virology*. 2005, 69, 203-209.
38. Haqshenas G, Mackenzie J, Dong X, Gowans E. Hepatitis C virus p7 protein is localized in the enoplamic reticulum when it is encoded by replication-competent genom. In: *Journal of General Virology*. 2007, 88, pp. 134-142.
39. Roussel J, Pillez A, Montpellier C, Duverlie G, Cahour A, Dubuisson J. et al. Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein. In: *Journal of General Virology*. 2003, 84, pp. 1751-1759.
40. Opreșanu G. *Investigarea unor mecanisme moleculare din genomul HCV cu implicații în dezvoltarea unor sisteme de diagnostic și terapeutice*. București: Editura Universitară „Carol Davila”, 2008. 92p.
41. Messina J, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke G, Pybus O. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. In: *Hepatology*. 2015, 61(1), pp. 77-87.
42. Grigorescu M. HCV genotype 1 is almost exclusively present in Romanian patients with chronic hepatitis C. In: *Journal Gastrointestinal Liver Diseases*. 2009, 18 (1), pp. 45-50.
43. Gori A, Gheorgita S, Spinu C, Pinzaru I, Halacu A, Sajen O. et al. Hepatitis B, C and D virus genotypes detected in HBsAg- or anti-HCV-positive people from the Republic of Moldova. In: *Archives of Virology*. 2018, 163 (2), pp. 431-438.
44. Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini F, Marcellusi A, Lanati E. HCV: Estimation of the Number of Diagnosed Patients Eligible to New Anti-HCV Therapies in Italy. In: *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016, 1(20), pp. 7-10.
45. Pântea V. *Hepatitele virale C, B, și D acute și cronice (particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament)*. Chișinău: Sirius, 2011. 102p.
46. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2014, Vol. 20 (29), pp. 9633–9652.
47. Freeman A, Dore G, Law M, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd A. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. In: *Hepatology*. 2001, 34 (4), pp. 809-816.
48. Dumbravă V, Țurcan S, Tofan-Scutaru L, Berliba E, Țurcanu A, Maximenco E. et al. *Ciroza hepatică compensată la adult, protocol clinic național*. Chișinău: T-Par, 2008. 68 p.

49. Maier I. Hepatitis C and HIV co-infection: A review. In: *World J Gastroenterol*. 2002, 8(4), pp. 577–579.
50. Lédinghen V, Vergniol J, Gonzalez C, Foucher J, Maury E, Chemineau L. et al. Screening for liver fibrosis by using FibroScan and FibroTest in patients with diabetes. In: *Digestive and Liver Disease*. 2012, 44(5), pp. 413-418.
51. Hotineanu V, Cazacov V, Țîmbală C, Cuțitaru N, Cotoneț A, Darii E. Importanța metodelor imagistice moderne în diagnosticul hipertensiunii portale și splenopatiei portale hipertensive cirogene. In: *Arta Medica*. 3, 2010, Nr. 3(42), pp. 37-39.
52. Thein H, Yi Q., Dore G. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. In: *Hepatology*. 2008, 48(2), pp. 418-431.
53. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. In: *Journal of hepatology*. 2011, 34 (5), pp. 730-739.
54. Kielland K, Jorunn G, Rogde S, Jacob Eide T, Amundsen E, Dalgard O. Liver fibrosis progression at autopsy in injecting drug users infected by hepatitis C: A longitudinal long-term cohort study. In: *Journal of hepatology*. 2014, 60(2), pp. 260-266.
55. Dolmazashvili E, Abutidze A, Chkhartishvili N, Karchava M, Sharvadze L, Tsertsvadze T. Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: results of hepatology clinic HEPA exper. In: *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017, 29(11), 1223-1230.
56. Țîmbală C. *Diagnosticul imagistic în hipertensiunea portală prin ciroza hepatică*. tz de doctor in medicina. Chișinău: Univeristatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 2017. 156 p.
57. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. In: *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2005, 55(5), pp. 74-108.
58. Rinaldi L, Di Francia R, Coppola N, Guerrera B, Imperato M, Monari C. et al. Hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis after viral clearance with acting antiviral therapy: preliminary evidence and possible meanings. In: *World Cancer Research Journal*. 2016, (3), e748.
59. Iliescu L, Mindrut E, Grasu M, Orban C, Tanase A, Toma L. Management of Hepatocellular Carcinoma - Experience of a Single Center. In: *Chirurgia*. 2014, 109(2), pp. 204-207.
60. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In: *CA Cancer J Clin*. 2018, 68(6), pp. 394-424..
61. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. In: *Gastroenterology*. 2007, 127, S35-S50.
62. Hu X, Chen R, Wei Q, Xu X. The Landscape Of Alpha Fetoprotein In Hepatocellular Carcinoma: Where Are We? *Int J Biol Sci*. 18, 2022, Vol. 2, 536-551.
63. Popescu I. *Chirurgia Ficatului*. București: Editura Universitara "Carol Davila", 2004. 1777 p.

64. Hotineanu V, Hotineanu A, Burgoci S. Tratatamentul chirurgical al cancerului hepatocelular în stadiul incipient și în cel intermediar pe fundal de ciroză hepatică. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, 4(74), pp. 113-116.
65. Acalovschi M, Sporea I. Cancerul hepatocelular. *Gastroenterologie si Hepatologie. Actualitati*. 12, 2003, 795-823.
66. Taran N, Ivancov GR, Petec A, Dumbrava V, Hotineanu V. Selecția pacienților pentru transplantul hepatic: perioada de includere și factorii de risc. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, 3 (55), pp. 148-155.
67. Popescu I, Ionescu M, Brasoveanu V, Hrehoret D, Matei E, Dorobantu B. et al. Transplantul hepatic - indicații, tehnică, rezultate - analiza unei serii clinice de 200 cazuri. In: *Chirurgia*. 2010, 105 (2), pp. 177-186.
68. Calancea A., Cojocaru R., Cotici A., Holban T., Crudu V., et al. *Diagnosticul de laborator al hepatitelor virale B, C și D*. Chișinău : s.n., 2007
69. Anchinmane V, Sankhe S. Evaluation of De Ritis Ratio (AST/ALT) in Diagnosis of Alcoholic Liver Disease. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 80, 2023, Vol. 1, 7-9.
70. Botros M, Sikaris K. The De Ritis Ratio: The Test of Time. *Clin Biochem Rev.* 34, 2013, Vol. 3, 117–130.
71. Allan R, Thoires K, Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. In: *World J Gastroenterol*. 2010, 28(16), pp. 3510–3520.
72. Fierbințeanu-Bratievici C, Diculescu M. *Bolile digestive. Curs universitar*. București: Editura Universitară Carol Davila, 2018. 280 p.
73. Şirli R, Sporea I, Bota S. Liver elastography for the diagnosis of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. In: *Med Ultrason*. 2012, 3 (14), pp. 225-30.
74. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes J, Vizzutti F, García-Pagán J. et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. In: *Gastroenterology*. 2013, 144(1), pp. 102-111.
75. Myers RP, Elkashab M, Ma M. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. In: *Can J Gastroenterol*. 2010, 11 (24), pp. 661-70.
76. Poynard T, de Ledinghen V, Zarski J, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J. et al. Performances of Elasto-FibroTest, a combination between Fibrotest and liver stiffness measurements for assessing the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. In: *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012, 1 (5), pp. 335-339.
77. Mattos A, Schacher F, Neto G, Mattos A. Screening for esophageal varices in cirrhotic patients - Non-invasive methods. In: *Ann Hepatol*. 2019, 5 (18), pp. 673-678.
78. Miha I, Lupaşco I. *Protocol Clinic Național „Ciroza hepatică la copil”*, 2018. <https://msmps.gov.md/>. [Online] 2018. [Citat: 29.12.2019.]Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15672-PCN-29920Ciroza20hepaticC48320la20copil.pdf>.
79. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. In: *J Hepatol*. 2005, 43(1), pp. 167-76.

80. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies. In: *Journal of Hepatology*. 44, 2006, pp. 217-231.
81. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster G. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010, 32 (3), pp. 344-355.
82. Planas R, Ballesté B, Alvarez M, Rivera M, Montoliu M, Galeras J. et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related. In: *J Hepatol*. 2004, 40(5), pp. 823–830.
83. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke G, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2015, 61(5), pp. 730-740.
84. Kanwal F, Kramer J, Asch S, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag H. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. In: *Gastroenterology*. 2017, 153(4), pp. 996-1005.
85. Zorilă C. Hipertensiunea portală - patogenie, diagnostic și complicații. In: *Medicina Internă*. 2009, 2.
86. Anghelici G, Moraru V, Cazacov V, Țibîrnă C, Hotineanu V. Aspecte ale patogenie hipertensiunii portale. Modificări ale hemocirculației portale la bolnavul cirotic. In: *Arta Medica*. 2008, 1(28), pp. 53-58.
87. Tcaciuc E. Hemodynamic changes in liver cirrhosis. In: *Curierul medical*. 2015, 1(58), pp. 52-59.
88. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. In: *World J Gastroenterol*. 2012, 18(11), pp. 1166–1175.
89. Anghelici G. Tromboza portală și evoluția complicațiilor hipertensiunii portale cirogene. In: *Arta Medica*. 2007, 22(1), pp. 9-13.
90. Runyon B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. In: *Hepatology*. 3, 2004, 3(39), pp. 841-56..
91. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. In: *Med Clin North Am*. 2009, 4(94), pp. 801-17.
92. Garbuzenko D, Arefyev N. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. In: *World J Gastroenterol*. 2019, 25(28), pp. 3738–3752.
93. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P. et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. In: *Liver Int*. 2010, 7 (30), pp. 937-47.
94. Secil O. Ascita refractară din ciroza hepatică. In: *Medicina Internă*. 2015, 1.
95. Singhal S, Baikati K, Jabbour I, Anand S. Management of refractory ascites. In: *Am J Ther*. 2012, 2 (19), pp. 121-32.

96. Cazacov V, Hotineanu V, Hotineanu A, Dumbravă V, Darii E, Țîmbală C. Opțiuni terapeutice în managementul ascit-peritonitei. Aspecte medico-chirurgicale. In: *Arta Medica*. 2014, 52 (1), pp. 47-52.
97. Wang R., Qi X., Guo X. Quantification of ascites based on abdomino-pelvic computed tomography scans for predicting the in-hospital mortality of liver cirrhosis. In: *Exp Ther Med*. 2017, 6 (14), pp. 5733-5742.
98. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei A. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. In: *Hepatology*. 2002, 25(3), pp. 716-721.
99. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. et al. Hepatic encephalopathy: a review. In: *Ann Hepatol*. 2003, 2 (3), pp. 122-30.
100. Stana B, Moraru E. Encefalopatia hepatică - considerații actuale. In: *Pediatru.ro*. 54, 2019, 24-31.
101. Bajaj J, Schubert C, Heuman D, Wade J, Gibson D, Topaz A. et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. In: *Gastroenterology*. 2010, 138(7), pp. 2332-40.
102. Anghelici G, Moraru V, Cazacov V, Țîbîrnă C, Hotineanu V. Orientări în managementul hemoragiilor digestive superioare la bolnavul cirotic. In: *Arta Medica*. 2008, 29 (2), pp. 25-29.
103. Mitruț P. Diagnosticul etiologic al hemoragiei digestive superioare în ciroza hepatică. In: *Medicina Internă*. 2009, 2.
104. Păunescu V, Grigorean V, Popescu C. Factori de risc în evoluția imediată a hemoragiei digestive la cirolici. In: *Revista Societății Române de Chirurgie*. 2019, 2.
105. Heresbach D, Bretagne J, Raoul J, Chaperon J, Piette C, Siproudhis L. et al. Prognosis and prognostic factors of hemorrhage by rupture of varices in cirrhotic patients in the era of endoscopic sclerotherapy. In: *Gastroenterol Clin Biol*. 1991, 11(15), pp. 838-44.
106. Sass D, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. In: *Med Clin North Am*. 2009, 4(93), pp. 837-53.
107. Carithers RL, Emerson S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. In: *Hepatology*. 1997, 26 (3), 83S-88S.
108. Antaki N, Craxi A, Kama S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S. et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. In: *Liver Int*. 2010, Vol. 30(3), pp. 342-355.
109. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology*. 2002, 122(5), pp. 1303-1313.
110. European Association for Study of Liver. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J. In: *Hepatology*. 2015, 63(1), pp. 199-236.

111. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta S. et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. In: *Gastroenterology*. 2007, 132(4), pp. 1270–1278.
112. Poordad F, McCone J, Bacon B, Bruno S, Manns M, Sulkowski M. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. In: *The New England journal of medicine*. 2011, 364(13), pp. 1195–1206.
113. Forestier N, Reesink H, Weegink C, McNair L, Kieffer T, Chu H. et al. Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. In: *Digestive diseases and sciences*. 2014, 59(12), pp. 3043–3052.
114. Price JC, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Manos MM. Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. In: *Digestive diseases and sciences*. 59, 2014, Vol. 12, 3043–3052.
115. Fried M, Buti M, Dore G, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I. et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. In: *Hepatology*. 2013, 58(6), pp. 1918–1929.
116. Moreno C, Berg T, Tanwandee T, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. In: *J Hepatol*. 2012, Vol. 56(6), 1247–1253.
117. Moreno C, Berg T, Tanwandee T, Thongsawat S, Van Vlierberghe H, Zeuzem S. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Lancet*. 2014, 384(9941), pp. 403-413.
118. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo E, Buti M, Horsmans Y. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. In: *Lancet*. 2014, 384(9941), 414-426.
119. Summa V, Ludmerer S, McCauley J, Fandozzi C, Burlein C, Claudio G. et al. MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants. In: *Antimicrob Agents Chemother*. 2012, 56(8), pp. 4161–4167.
120. Manns M, Vierling J, Bacon B, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y. et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. In: *Gastroenterology*. 2014, 147(2), pp. 66–376.
121. Gane E, Ben Ari Z, Mollison L, Zuckerman E, Bruck R, Baruch Y. et al. Efficacy and safety of grazoprevir + ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. In: *J Viral Hepat*. 2016, 23(10), pp. 789–797.
122. Gane E, Schwabe C, Hyland R, Yang Y, Svarovskaia E, Stamm L. et al. Efficacy of the combination of sofosbuvir, velpatasvir, and the NS3/4A protease inhibitor GS-9857 in treatment-naïve or previously treated patients with hepatitis C virus genotype 1 or 3 infections. In: *Gastroenterology*. 2016, 151(3), pp. 448–456.

123. Gane E, Kowdley K, Pound D, Stedman C, Davis M, Etzkorn K. et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. In: *Gastroenterology*. 2016, 151(4), pp. 651–659.
124. Pol S, Ghalib R, Rustgi V, Martorell C, Everson G, Tatum H. et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. In: *Lancet Infect Dis*. 2012, 12(9), 671–677.
125. Hézode C, Hirschfield G, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran S. et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. In: *Gut*. 2015, 64(6), pp. 948–956.
126. Coburn C, Meinke P, Chang W, Fandozzi C, Graham D, Hu B. et al. Discovery of MK-8742: an HCV NS5A inhibitor with broad genotype activity. In: *ChemMedChem*. 2013, 8(12), pp.1930–1940.
127. Lawitz E, Freilich B, Link J, German P, Mo H, Han L. et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. In: *J Viral Hepat*. 2015, 22(12), pp. 1011–1019.
128. Burstow N, Mohamed Z, Gomaa A, Sonderup M, Cook N, Waked I. et al. Hepatitis C treatment: where are we now? In: *International Journal of General Medicine*. 2017, 10, pp. 39–52.
129. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland R, An D, Dvory-Sobol H. et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. In: *Hepatology*. 2015, 61(3), pp. 769–775.
130. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon S. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. In: *N Engl J Med*. 2013, 368(20), pp. 1878–1887.
131. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hylandet R. et al. VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. In: *N Engl J Med*. 2014, 370(21), pp. 1993–2001.
132. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C. et al. PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. In: *N Engl J Med*. 2014, 370(21), pp. 1983–1992.
133. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. In: *N Engl J Med*. 370, 2014, Vol. 17, 1594–1603.
134. Zhang J, Nguyen D, Hu KQ et al. Chronic hepatitis C virus infection: a review of current direct-acting antiviral treatment strategies. In: *N Am J Med Sci (Boston)*. 9, 2016, Vol. 2, 47–54.
135. Reddy KR., Bourlière M., Sulkowski M., Omata M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. In: *Hepatology*. 32, 2015, Vol. 1, 79-86.
136. Gane EJ, Hyland R, An D, Svarovskaia E, Pang P, Symonds W. et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology*. 60, 2014, Vol. 6, 1274A–1275A.

137. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H. et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. In: *Lancet Infect Dis*. 2016, 16(4), pp. 459–464.
138. Sulkowski MS, Gardiner D, Rodriguez-Torres M, Reddy K, Hassanein T, Jacobson I. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. In: *N Engl J Med*. 370, 2014, Vol. 3, 211-221.
139. Nelson D, Cooper J, Lalezari J, Lawitz E, Pockros P, Gitlin N. et al. ALLY-3 Study Team. All oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. In: *Hepatology*. 61, 2015, Vol. 4, 1127-1135.
140. Curry MP, O’Leary J, Bzowej N, Muir A, Korenblat K, Fenkel J. et al. ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. In: *N Engl J Med*. 373, 2015, Vol. 27, 2618–2628.
141. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar E, Ruane P, Workowski K. et al. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in patients coinfecting with HCV and HIV-1: the Phase 3 ASTRAL-5 study. In: *J Hepatol*. 2016, 64(2), S188–S189.
142. Feld J, Jacobson I, Hézode C, Asselah T, Ruane P, Gruener N. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. In: *N Engl J Med*. 2015, 373(27), pp. 2599–2607.
143. Feld J, Jacobson I, Hézode C, Asselah T, Ruane P, Gruener N. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. In: *N Engl J Med*. 2015, 373(27), pp. 2599–2607..
144. Schneider D, Sarrazin C. Management of HCV-Associated Liver Cirrhosis. In: *Visc Med*. 2016, 32, pp. 96-104.
145. Abbas M, Ghalwash A, Abdelhaid M, Hamdy H. Sofosbuvir/ledipasvir in treatment of HCV infected Egyptian patients with decompensated liver cirrhosis Child Pugh class (B). In: *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018, 3(73), pp. 6219-6229.
146. Medeiros T, Salviato C, do Rosário N, Saraiva G, Esberard E, Almeida J. et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. In: *Int J Clin Pharm*. 2016, 39(6), pp. 1304-1311.
147. Manns M, Samuel D, Gane E, Mutimer D, McCaughan G, Buti M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. In: *The Lancet Infectious Diseases*. 2016, 16(6), pp. 685-697..
148. Nina Weiler, Zeuzem S., Welker M.W. Concise review: Interferon- free treatment of hepatitis C virus-associated cirrhosis and liver graft infection. In: *World Journal of Gastroenterology*. 22, 2016, Vol. 41, 9044-9056.
149. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. In: *Hepatology*. 63, 2016, Vol. 5, 1493-505.
150. **Avricenco M**, Russu I, Baba L, Holban T. Tratamenteul cu Daclatasvir și Sofosbuvir cu/fără Ribavirin, pentru 12 săptămâni în ciroza hepatică cu VHC. In: *Certitudini și controverse în patologia infecțioasă*. 2018, 14-20.

151. Mete A, Asman C, Haydar A, Inci S, Dincer D, Yildirim B. et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin treatment in liver and/or renal transplant patients with chronic hepatitis C: A single-center experience. In: *SAGE Open Medicine*. 2018, Vol. 6, 1-8.
152. Bourliere M., Bronowicki J, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P. et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy. In: *The Lancet Infectious Diseases*. 2015, Vol. 15, 397-404.
153. Poordad F, Schiff E, Vierling J, Landis C, Fontana R, Yang R. et al., Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. In: *J Viral Hepat*. 22, 2015, 30-31.
154. Manns M, Buti M, Gane E, Pawlotsky J, Razavi H, Terrault N. et al. Hepatitis C virus infection. In: *Nat Rev Dis Primers*. 2017, 2:3:17006.
155. Flamm S, Everson G, Charlton M, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T. et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. In: *Hepatology*. 2014, 60, 320A.
156. Hézode C, Asselah T, Reddy R, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K. et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. In: *Lancet*. 2015, 385(9986), pp. 2502–2509
157. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016, Vol. 1(1), 25-35.
158. Waked I, Shiha G, Qaqish R, Esmat G, Yosry A, Hassany M. et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016, Vol. 1(1), 36-44.
159. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R. et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: a phase 3 study (OPTIMIST-2). In: *Hepatology*. 2016, Vol. 64(2), 360–369.
160. Faculty, de Franchis R and Baveno VI. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. In: *J Hepatol*. 2015, 63, 743-52. .
161. Mandorfer MK, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R. et al., Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. In: *J Hepatol* . 2016, 65, 692-699.
162. Medeiros T., Salviato C, Fonseca do Rosário N, do Nascimento Saraiva G, Cathalá Esberard E, Almeida J. et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. In: *Int J Clin Pharm*. 2017, Vol. 39(6), 1304-1311.
163. Borgia M, Dearden J, Yoshida E, Shafran S, Brown A, Ben-Ari Z. et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. In: *Journal of Hepatology*. 2019, 71(4), pp. 660-665.

164. Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J. et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR (90/400 MG) for 12 weeks in genotype 1 hcv-infected patients with severe renal impairment. In: *Gut*. 2018, 67(2), A99-A100.
165. **Avricenco M.**, Holban T. Dinamica concentrației trombocitelor în sânge în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2021, Vol. 26(1), 141-149.
166. Zeng Q., Li C, Zhang D, Li W, Xu G, Yu Z. Letter: safety and efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir with ribavirin for 12 weeks in Chinese treatment-experienced cirrhotic genotype 1b patients with HCV. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 43, 2016, 842-843.
167. Ferret J, Panero J, Pineda J, Rodriguez M. Safety and efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir with and without Ribavirin in genotype 3HCV-infected patients with cirrhosis. In: *Journal of Hepatology*. 2018, Vol. 68, S20-S21.
168. Manns M, Samuel D, Gane E, Mutimer D, McCaughan G, Buti M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. In: *The Lancet Infectious Diseases*. 2016, 16(6), pp. 685-697.
169. Wei B, Ji F, Yeo Y, Ogawa E, Zou B, Stave C. et al. Real-world effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin for chronic hepatitis C genotype 2 in Asia: a systematic review and meta-analysis. In: *Gastroenterology*. 2018, 5(2), pp. 1136-1345.
170. AASLD. *HCV guidance: recommendations for testing, managing and treating hepatitis C*. https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidancepdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf. [Online] 2018. [Citat: 8.11. 2019.]
171. Zuckerman E, Kovalev Y, Ashkenasi E, Weitsman E. The real world Israeli experience of treating chronic hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis with Parataprevir/ Ritonavir/ ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: A large, multi-center cohort. In: *J Hepatol*. 2016, 64, PS004
172. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A. et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. In: *Journal of Hepatology*. 2016, 65, pp. 719-726.
173. Sugiura A, Joshita S, Umemura T, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T. et al. Past history of hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of treatment failure in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals. In: *Journal of Viral Hepatitis*. 2018, pp. 1-10.
174. Finkelmeier F, Dultz G, Peiffer K, Kronenberger B, Krauss F, Zeuzem S. et al. Risk of de novo Hepatocellular Carcinoma after HCV Treatment with Direct-Acting Antivirals. In: *Liver Cancer*. 2018, 7(2), pp. 190-204.
175. Prenner S, VanWagner L, Flamm S, Salem R, Lewandowski R, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. In: *Hepatol*. 2017, 66(6), pp. 1173 - 1181.
176. Ranetti A, Popescu A. *Modificări endocrine în bolile hepatice cronice*. Manifestări sistemice în bolile hepatice. București: Editura Universitară "Carol Davila", 2013. 124p.

177. Kew C. The polymerase chain reaction and hepatitis C virus diagnosis. In: *Microbiology Reviews*. 1994, 14(30), pp. 229-239.
178. **Avricenco M**, Rusu I, Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune direct în ciroza hepatică: experiența unui centru. In: *Arta Medica*. 2020, 3(76), pp. 8-13.
179. Nadeem A, Mazhar H, Aslam M. Correlation of Serum Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Levels to Liver Histology in Chronic Hepatitis C. In: *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2010, 10(20), pp. 657-661.
180. Lerat H, Imache M, Polyte J, Gaudin A, Mercey M, Donati F. et al. Hepatitis C virus induces a prediabetic state by directly impairing hepatic glucose metabolism in mice. In: *J Biol Chem*. 2017, 292 (31), pp. 12860–12873
181. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, Socias-Lopez M, Diago M, Adams L. et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. In: *Dig Liver Dis*. 2016, 3(48), pp. 283-90.
182. Yen-Chun C, Chih-Wei T, Kuo-Chih T. Rapid platelet count improvement in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia receiving direct-acting antiviral agents. In: *Medicine (Baltimore)*. 2020, 99(19), e20156.
183. Berliba E, Dumbrava V, Peltec A, Ghercavi D, Rusanovschi V. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, 4(68), pp. 35-38.
184. Rusu I, **Avricenco M**, Holban T. Reacțiile adverse la tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită virală C cronică. In: *Materialele "Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020, pp. 181-182.
185. Paraschiv A. *Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, pronostic și strategie de combatere*. tz. de doct. hab. în medicină. Chișinău, 2022.
186. WHO. WHO methods and data sources for global burden of diseases estimates 2000-2019. [Online] 12. 2019. [Citat 1.12.2023.]. Disponibil: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf.
187. Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Supravegherea epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D, măsurile de control și răspuns, anul 2022. [Online] 23.03. 2022. Citat[15. 10. 2023]. Disponibil:<https://ansp.md/wp-content/uploads/2023/05/Supravegherea-epidemiologica-a-hepatitelor-virale.pdf>
188. Institutul Național de Sănătate Publică România. Analiza bolilor transmisibile aflate in supraveghere. Raport pentru anul 2019. [Online]30.09.2022. [Citat10.11.2023.]. Disponibil: <https://www.cnsct.ro/index.php/rapoarte-anuale/3321-analiza-bolilor-transmisibile-aflate-in-supraveghere-raport-pentru-anul-2019/file>.
189. Vaz J, Eriksson B, Strömberg U, Buchebner D, Midlöv P. Incidence, aetiology and related comorbidities of cirrhosis: a Swedish population-based cohort study. In: *BMC Gastroenterology*. 2020, Vol. 84 (20), ISSN: 1471-230X.

190. Pariente A, Arpurt J, Remy A, Rosa-Hezode I, Causse X, Heluwaert F. Effects of Age on Treatment of Chronic Hepatitis C with Direct Acting Antivirals. In: *Annals of Hepatology*. 2019, Vol. 1 (18), 193-202.
191. Idilman R, Aydogan M; Oruncu M, Kartal A, Elhan A, Ellik Z et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. In: *Gastroenterology*. 2021, Vol. 4(39), 358–365.
192. Carrier P, Debette-Gratien M, Jacques J, Loustaud-Ratti V. Cirrhotic patients and older people. In: *World J Hepatol*. 2019, Vol. 9(11), 663–677.
193. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Janczewska E, Berak H, Mazur W, Janocha-Litwin J. et al. Does a detectable HCV RNA at the end of DAA therapy herald treatment failure? In: *Antiviral Research*. 2023, Vol. 220, 105742.
194. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. Recommendations of the polish group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2020. In: *Clin. Exp. Hepatol*. 2020, 6, 163-169.
195. Tomaszewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J, Małkowski P, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Zarębska-Michaluk D. Recommendations of the polish group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2023. In: *Clin. Exp. Hepatol*. 2023,9, 1-8.
196. Pawlotsky J, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Puoti M, Wedemeyer H. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. In: *J. Hepatol*. 2020, 73, 1170-1218.
197. Rich N, Singal A. Direct-Acting Antiviral Therapy and Hepatocellular Carcinoma. In: *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021, Vol. 6 (17), 414–417.
198. Mueller P, Chen Q, Ayer T, Nemutlu G, Hajjar A, Bethea E. Duration and cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in hepatitis C patients after viral eradication. In: *J Hepatol*. 2022, Vol. 1 (77), 55-62.
199. Miranda S. Moore, Angelica Bocour, Olivia C. Tran, Laraque F., et al. Effect of hepatocellular carcinoma on mortality among individuals with hepatitis B or hepatitis C infection in New York city, 2001-2012. In: *Open Forum Infectiousdiseases*. 2018, Vol. 5, 1-9.
200. Fatima I, Parikh N, Likhitsup A. Controversies of Direct-Acting Antivirals in Hepatocellular Carcinoma. In: *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2024, Vol. 1(33), 43-58.
201. Yoo H, Park J, Kim S, Jung Y, Lee S, Kim M et al. Regression of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma development after HCV eradication with oral antiviral agents. In: *Scientific Reports*. 2022, Vol. 12, 193.
202. Verna E, Morelli G, Terrault N, Lok A, Lim J, Di Bisceglie A. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. In: *Journal of Hepatology*. 2020, Vol. 73(3), 540-548.
203. Samuel H Sigal, Zachary Sherman, Arun Jesudian. Clinical Implications of Thrombocytopenia for the Cirrhotic Patient. In: *Hepat Med*. 2020, 12, 49-60.

ANEXE

Anexa 1. Fișa de evaluare și supraveghere a pacientului cu ciroză hepatică aflat în tratament cu PAAD

<u>Numele, Prenumele</u>		<u>Nr. Excel</u>	
<u>Sectia</u>	-	<u>Vârsta</u>	<u>Sex</u>
<u>Locul de trai</u>			
<u>Durata maladiei la initierea tratamentului</u>		<u>Anul depistarii primare</u>	
<u>Data internarii</u>	<u>Zile pat</u>	<u>Masa corporala (kg)</u>	
<u>Dg la internare</u>			
<u>Dg la externare</u>			
<u>Stadiul Child-Pugh</u>		<u>Splenomegalie</u>	
<u>Hipersplenism</u>		<u>Splenectomie</u>	
<u>Trombocitopenie secundara</u>			
<u>HTP</u>	<u>Varice esofagiene</u>		
<u>Ascita</u>			
<u>Alte complicatii</u>			
<u>Colecistita cronica</u>		<u>Diabet zaharat</u>	<u>HTA</u>
<u>Infectia cailor urinare</u>			
<u>Alte boli concomitente</u>			
<u>Tratament antiviral anterior</u>			
<u>Sdr asteno-vegetativ la initiere</u>		<u>Sdr dispeptic</u>	<u>Sdr colestatic</u>
<u>Interventii chirurgicale, stomatologice in antecedente</u>			

Reacții alergice									
Schema de tratament antiviral, durata									
-									
-									
Medicația concomitentă									
Fibroscan la initiere									
Fibroscan la 6 luni									
Fibroscan la 12 luni									
	Initiere	10 zile	1 luna	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	12 luni
Hb									
Eritrocite									
Trombocite									
Leucocite									
Nesegmentate									
Segmentate									
Eozinofile									
Limfocite									
Monocite									
Celule plasmaticice									
VSH									
Ureea									
Creatinina									
Glucoza									
Bilirubina tot									
ALAT									
ASAT									
GGTP									
FA									
Amilaza									
Albumina									
	Initiere	Sfarsit terapie	6 luni dupa terapie	12 luni dupa terapie					
Indice protrombinic									

Proteina					
Alfa-fetoproteina					
PCR ARN VNC copii/ml					
Genotip					
Deces					
Cauza deces					
HCC					

Anexa 2.

Reacții adverse la terapia antivirală

Generale

Febră _____

Fatigabilitate _____

Cefalee _____

Gastrointestinale

Nausee _____

Vome _____

Scaune lichide _____

Icter _____

Altele _____

Hematologice

Anemie _____

Leucopenie _____

Trombocitopenie _____

Altele _____

Cardiovasculare

Hiper-/hipotensiune _____

Tulburări de ritm _____

Altele _____

Neurologice

Iritabilitate _____

Insomnie/somn întrerupt _____

Altele _____

Cutanate

Rash _____

Erupții _____

Suplimentare _____

Denumirea preparatelor antivirale administrate și doza terapeutică standard:

Doza terapeutică personalizată și perioada administrării:

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

1. **Avricenco M.**, Rusu I., Baba L. Eficacitatea terapeutică a preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică prin virus hepatitic C. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017; 4(74): pp. 92-95. ISSN 1729-8687.
2. Rusu I., **Avricenco M.**, Holban T. Eficacitatea tratamentului antiviral cu sofosbuvir și ledipasvir în hepatita virală C cronică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2018; 1-2(75-76): pp. 79-82. ISSN 1729-8687.
3. **Avricenco M.** Direct-acting antivirals: a new strategy in the treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis. În: *Moldovan Medical Journal*. 2019; 4(62): pp. 70-75. ISSN 2537-6373.
4. **Avricenco M.**, Rusu I., Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică: experiența unui centru. În: *Arta Medica*. 2020; 3(76): pp. 8-13. ISSN 1810-1852.

- ✓ **articole în reviste de categoria C**

5. **Avricenco M.**, Rusu I., Holban T. Eficacitatea Sofosbuvir / Daclatasvir cu sau fără Ribavirin în ciroza hepatică cu virus hepatitic C: studiu prospectiv, randomizat. În: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020; 4(25): pp. 4-15. ISSN 2345-1467.
6. **Avricenco M.**, Holban T. Dinamica concentrației trombocitelor în sânge în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă. În: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2021; 1(26): pp. 141-149. ISSN 2345-1467.

- **Articole în culegeri științifice internaționale:**

7. **Avricenco M.**, Rusu I., Baba L., Holban T. Tratamentul cu Daclatasvir și Sofosbuvir cu/fără ribavirin, pentru 12 săptămâni în ciroza hepatică cu VHC. În: *Certitudini și Controverse în Patologia infecțioasă*. Iași, România, 2018, pp. 14-20. ISBN 978-606-544-543-7.

8. **Avricenco M.**, Rusu I., Holban T. Eficacitatea sofosbuvir și ledipasvir/daclatasvir în asociere cu ribavirin la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. În: *Provocarea teoriei în practica medicală curentă*. Iași, România, 2019, pp. 35-42. ISBN 978-606-544-607-6.
 9. **Avricenco M.** Evoluția markerilor non-invazivi de fibroză hepatică după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică cu virus hepatitic C. În: *Abordarea interdisciplinară a patologiei infecțioase în an pandemic. Ediția a VII-a*. Iași, România, 2021, pp. 38-46. ISBN 978-606-544-773-8
- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**
 - ✓ **internaționale desfășurate peste hotare**
10. Russu I., **Avricenco M.**, Holban T. Tratamentul interferon-free cu preparate antivirale generice cu acțiune directă la pacienții cu hepatită cronică virală C. În: *Materialele Conferinței Naționale cu participare Internațională. Probleme de patologie infecțioasă la frontiere*. Galați, România, 2018, p. 72. ISBN 978-606-969-117-2.
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
11. **Avricenco M.**, Holban T., Baba L., Cojocaru S. Evaluation of hematological parameters during direct acting antivirals and ribavirin regimen in HCV compensated cirrhotic patients. In: *Abstract volume 13-yr edition of The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Balș"*. Bucharest, Romania, 2017, pp. 9-10. ISSN 2457-8525.
 12. **Avricenco M.**, Rusu I., Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 2020, p. 312. ISSN 1810-1852.
 13. Russu I., **Avricenco M.**, Holban T. Reacțiile adverse la tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită virală C cronică. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 2020, p. 181. ISSN 1810-1852.
 14. **Avricenco M.**, Holban T. Dynamics of platelet count concentration in cirrhosis with hepatitis c virus after treatment with direct-acting antivirals. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău; 2021, p. 91. ISBN: 978-9975-82-223-7.

15. **Avricenco M.** Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice în rezultatul tratamentului antiviral cu acțiune directă în ciroza hepatică virală C: experiența unui centru. În: *Materialele The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in post COVID-19 era*. Chișinău; 2023, p. 159. ISSN 1584-9244.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
16. **Avricenco M., Holban T.** Metodă de eliminare a virusului hepatitic C prin administrarea preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică virală C. Certificat de inovator Nr. 6084, 2023.06.14.
- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
17. **Avricenco M., Holban T., Baba L., Cojocaru S.** Evaluation of hematological parameters during direct acting antivirals and ribavirin regimen in HCV compensated cirrhotic patients. *13-th edition of The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof.Dr. Matei Balș”*. Bucharest, Romania, 8-10 noiembrie 2017.
18. **Avricenco M., Rusu I., Baba L., Holban T.** Tratamentul cu Daclatasvir și Sofosbuvir cu/fără ribavirin, pentru 12 săptămâni în ciroza hepatică cu VHC. *Certitudini și Controverse în Patologia infecțioasă*. Iași, România, 21-23 iunie 2018.
19. **Avricenco M., Rusu I., Holban T.** Eficacitatea sofosbuvir și ledipasvir/daclatasvir în asociere cu ribavirin la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. *Provocarea teoriei în practica medicală curentă*. Iași, România, 19-22 iunie 2019.
20. **Avricenco M.** Evoluția markerilor non-invazivi de fibroză hepatică după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică cu virus hepatitic C. *Abordarea interdisciplinară a patologiei infecțioase în an pandemic*. Ediția a VII-a. Iași, România, 24-26 iunie 2021.
- ✓ **naționale**
21. **Avricenco M., Rusu I., Holban T.** Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 21-23 octombrie 2020.

22. **Avricenco M.** Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice în rezultatul tratamentului antiviral cu acțiune directă în ciroza hepatică virală C: experiența unui centru. *The 37th Balkan Medical Week “The perspectives of Balkan Medicine in post COVID-19 era”*. Chișinău, 7-9 iunie 2023.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

23. **Avricenco M.,** Rusu I., Holban T. Effect of Direct Acting Antivirals with/without Ribavirin on hematological parameters in cirrhosis with HCV. *19-th edition of The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof.Dr. Matei Balș”*. Bucharest, România, 14-17 septembrie 2023.



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,

USMF "Nicolae Testemițanu" din RM

academician al AȘM,

prof. univ. dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2023



ACTUELE
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE ELIMINARE A VIRUSULUI HEPATITIC C PRIN ADMINISTRAREA PREPARATELOR ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ VIRALĂ C"

2. Autori: AVRICENCO Mariana, medic. doctorand, HOLBAN Tiberiu, dr.hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 6084 din 14 Iunie 2023

4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2017 – 2023.

5. Eficacitatea implementării: metoda de eliminare a virusului hepatitic C prin administrarea preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică virală C a permis obținerea: ratelor înalte de răspuns virusologic susținut, creșterea calității vieții prin ameliorarea funcției hepatice și scăderii rigidității hepatice. Aceste scheme de tratament se recomandă de a fi utilizate în practica medicilor infecționiști din țară, care activează la toate nivelele sistemului de sănătate.

6. Rezultatele: obținute vor fi valorificate în practica medicală prin realizarea Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D și vor contribui la diminuarea morbidității cirozei hepatice prin VHC și carcinomului hepatocelular.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departament Cercetare, Șef Departament,

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director

IMSP SCBI „Toma Ciorbă”

Sergiu VASILIȚA

S. Groppa



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6084

Pentru inovația cu titlul
**METODĂ DE ELIMINARE A VIRUSULUI HEPATITIC C
PRIN ADMINISTRAREA PREPARATELOR ANTIVIRALE
CU ACȚIUNE DIRECTĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ
HEPATICĂ VIRALĂ C**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
AVRICENCO Mariana, HOLBAN Tiberiu



Data eliberării: 14 Iunie 2023


(Semnătura autorizată)

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul cercetării și realizării științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Avricenco Mariana

Data 11.10.2023

Semnătura Avricenco

CV-ul AUTORULUI



Informații personale

Nume / Prenume	Avricenco Mariana		
Adresă(e)	Bd. Mircea cel Bătrân 27, Chișinău (Republica Moldova)		
Telefon(oane)	(+373 22) 24 24 52 (serviciu)	Mob:	+37369 593077
E-mail(uri)	avricencomariana@gmail.com		
Naționalitate(-tăți)	Republica Moldova		
Data nașterii	10.09.1983		
Sex	Femenin		

Experiența profesională

2023- prezent	Șef secție, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorba”, Chișinău, R. Moldova
2016- prezent	Membrul Comisiei specializate pentru inițierea tratamentului antiviral din cadrul Programului Național de Combatere a hepatitelor virale B,C,D a Ministerului Sănătății R. Moldova
2010- 2023	Medic specialitatea boli infecțioase, categorie superioară

Educație și formare

Studii

2017 – 2022	Studentă-doctorandă, forma de învățământ cu frecvență redusă Programul de doctorat 321.09 Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală. Școala doctorală în domeniul Științe medicale
2007 – 2010	Medic- rezident specialitatea boli infecțioase, Universitatea de Medicina și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, R. Moldova, confirmare august 2010 (diploma de licența seria AL Nr. 003807)
2001 – 2007	Studentă, Universitatea de Medicina și Farmacie „Carol Davila” , Facultatea Medicina Generala, Bucuresti, Romania, diploma de Doctor – Medic
1998 – 2001	(diploma de licența seria A1 Nr 0048809) Liceul Teoretic “Lucian Blaga” Telenești, R. Moldova

Stagii	
30.01 – 17.02.2023	„Probleme actuale în patologia infecțioasă”, Chișinău, R. Moldova
30.11 – 04.12.2020	„Diseminarea experienței în lupta cu COVID-19”, Chișinău, R. Moldova
07.09 – 25.09.2020	„Probleme actuale în hepatologie”, Chișinău, R. Moldova
23.04 – 03.05.2018	„Probleme actuale în parazitologia medicală”, Chișinău, R. Moldova
20.03 – 07.04.2017	„Maladiile infecțioase care evoluează cu sindrom de adenopatie”, Chisinau, R. Moldova
15.06 – 19.06.2015	„Managementul asistentei hemotransfuzionale in institutia medico-sanitara”, Chisinau, R. Moldova
16.03 – 03.04.2015	„Antibiototerapia in patologia infectioasa”, Chisinau, R. Moldova
15.09 – 03.10.2014	„Probleme actuale in hepatologie”, Chisinau, R. Moldova
05.11 – 23.11.2012	„Maladii infectioase cu sindrom eruptiv”, Chisinau, R. Moldova
04.10 – 08.10.2010	„HIV infection, antiretroviral therapy for adults and teenagers”, Bucharest, Romania
Participări la foruri științifice internationale	
2023	2nd Demonstration Platform on Hepatitis C Elimination in Georgia Tbilisi, Georgia, 20-22 November 2023
2022	The 18th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof. Dr. Matei Bals” and the 18th National Infectious Diseases Conference. Sinaia, România
2021	Conferința națională de patologie infecțioasă, ediția a VII-a. “Abordarea interdisciplinară a patologiei infecțioase în an pandemic”. Ediția a VII-a. Iași, România
2020	The 16th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof. Dr. Matei Bals” and the 16th National Infectious Diseases Conference. București, România
2019	Conferința națională de patologie infecțioasă “Provocarea teoriei în practica medicală curentă”, ediția a V-a. Iași, România
2018	Conferința națională de patologie infecțioasă, ediția a IV-a.
2018	“Certitudini și controverse în patologia infecțioasă”. Iași, România Conferința națională cu participare internațională. „Probleme de patologii infecțioase la frontiere”. Galați, România

- 2018 Conferința națională cu participare internațională. „The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases”, “Prof. Dr. Matei Bals”. București, România.
- 2017 Conferința națională cu participare internațională de patologie infecțioasă. Iași, România
- 2017 The 13th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof. Dr. Matei Bals” and the 13th National Infectious Diseases Conference. București, România

Competențe personale

Limba maternă

româna

Limbi străine cunoscute

rusa, franceza, engleza

Autoevaluare

Nivel european ()*

Rusa

Franceza

Engleza

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	C2	C2	C2	C2
A1	A1	A2	A2	A2
A1	A2	A2	A1	A2

() Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine*

Competențe și aptitudini

PC

Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point, .