

EVOLUȚIA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL LA PACIENȚII CU CIROZE HEPATICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Iurie MOSCALU¹,
Victoria NAȘCO⁴, Sergiu POPA³, Liudmila TOFAN-
SCUTARU¹, Iulianna LUPAȘCO², Nicolae PROCA¹,

¹ Clinica medicala nr. 4, Departamentul Medicină Internă,
USMF N. Testemițanu,

² Laboratorul Gastroenterologie, USMF N. Testemițanu,

³ IMSP Spitalul Clinic Republican,

⁴ USMF N. Testemițanu

Summary

Evolution of antiviral treatment in patient with liver cirrhosis viral ethiology

They were evaluated 47 patients with the diagnosis of liver cirrhosis of viral etiology which have received antiviral treatment in 2012. There were analyzed the clinical and laboratory dates at the initiation of antiviral treatment; the changing of laboratory dates and virological response rate during the treatment depending on the viral etiology of liver cirrhosis. In the study it was found that the success rate of antiviral therapy is higher for the patients who records the activity of hepatic C virus – 45,45% compared to those with the virus activity of hepatic D – 20%. So, the obtained dates are approaching to the success rate in performing antiviral therapy with peg-interferon A 2b and ribavirin registered world wide.

Keywords: cirrhosis, peg-interferon, ribavirin, viruses

Резюме

Эволюция противовирусной терапии у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии

Были исследованы 47 пациентов с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии, которые получили противовирусное лечение в 2012 году. Велось изучение клинических и лабораторных данных при начале противовирусной терапии; изменения лабораторных данных, вирусологический ответ во время лечения в зависимости от вирусной этиологии цирроза печени. После обследования было установлено, что вероятность успеха при противовирусной терапии выше у пациентов у которых проявляется активность вируса гепатита С – 45,45%, по сравнению с теми у кого проявляется активность вируса гепатита D – 20%. Полученные данные приближаются к результатам лечения с ПЭГ-интерфероном А 2β и рибавирином на международном уровне.

Ключевые слова: цирроз печени, ПЭГ-интерферон, рибавирин, вирус

Introducere

Infecția cronică cu virusi hepatici este una dintre cele mai răspândite cauze a apariției cirozei hepatice

(CH) în toată lumea. În jur de 3,5 milioane de oameni de pe glob sunt infectați cu virusul hepatic B și 1,3 mil. – cu virusul hepatic C, ceea ce explică potențialul cirogen enorm al acestora [4, 8].

Prevalența cirozelor hepatice totale în Republica Moldova crește de la 202,2 în anul 2002 la 296,11 în 2012, mai spectaculoasă fiind creșterea prevalenței cirozelor hepatice de etiologie virală – de la 35,4 în 2002 la 134,62 în anul 2012. Respectiv, etiologia virală a cirozelor hepatice în Republica Moldova până în 2004 era confirmată mai rar și rata CH virale din totalul de CH nu depășea 20%. Pe parcursul ultimilor ani, se observă o tendință de diagnosticare mai frecventă a markerilor infecțiilor virale hepatice la bolnavii cu ciroze hepatice, atingând 45,46% în 2012 [3].

În caz de CH de etiologie virală în stadiul compensat, se recomandă efectuarea tratamentului antiviral cu peg-interferon sau cu analogi ai nucleozidelor, pe când în stadiul subcompensat – numai cu analogi ai nucleozidelor [7, 9, 12]. În Republica Moldova, în urma implementării Programului național de acordare a tratamentului antiviral, pacienții cu CH de etiologie virală primesc monoterapie cu peg-interferon alfa2b în caz de CH de etiologie virală B sau B+D, sau dubla terapie cu peg-interferon alfa2b și ribavirină zilnic, în doza dependentă de greutate în caz de CH de etiologie virală C, timp de 48 săptămâni. Respectiv, beneficiarii de tratament antiviral cu CH virală sunt doar cei în stadiul compensat, ceea ce presupune prezența fibrozei hepatice stadiul 4, conform scorului Metavir, confirmat prin Fibroscan/Fibrotest [2] și absența dereglărilor biochimice semnificative, precum și a complicațiilor caracteristice CH [7]. Conform scorului Child-Pugh, aceștia se încadrează în clasa A, corespunzând următoarelor criterii: absența encefalopatiei și a ascitei; albumina > 35 g/l; protrombina >50% și bilirubina totală < 35 umol/l [2, 9].

Supresia replicării virale prin terapia antivirală de lungă durată poate diminua inflamația și fibroza hepatică, ceea ce va determina încetinirea sau stoparea progresiei bolii spre CH decompensată sau spre carcinom hepatic [1, 5]. Terapia antivirală este recomandată pacienților cu fibroză hepatică (scor Metavir 4), indiferent de nivelul ALT/AST, la pacienții cu CH acestea fiind adesea aproape de valorile normale [6].

Problema aplicării tratamentului antiviral și eficacității acestuia în funcție de schemele terapeutice utilizate la pacienții cu hepatite și ciroze hepatice de etiologie virală este la moment foarte actuală în întreaga lume [7, 8].

Materiale și metode

Am realizat un studiu retrospectiv pe 47 de pacienți internați, în anul 2012, în IMSP SCR, secția

Hepatologie, cu diagnoza de ciroză hepatică de etiologie virală, care au beneficiat de tratament antiviral. Pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală HBV+HDV au primit monoterapie cu peg-intron 1,5 mcg/kg/corp, iar cei cu ciroză hepatică de etiologie virală HCV sau HBV (inf. ocultă) +HCV au primit dubla terapie cu peg-intron 1,5 mcg/kg/corp și ribavirină (rebetol). Au fost evaluate sindroamele clinice prezente la pacienți, hepatomegalia și splenomegalia, rata de răspuns virusologic și biochimic, valorile medii ale fosfatazei alcaline și gama-glutamil transpeptidazei la inițierea tratamentului, valorile medii ale protrombinei, precum și gradul de trombocitopenie și leucopenie apărute la pacienți în cadrul tratamentului antiviral. Un interes aparte prezintă răspunsul virusologic la tratamentul antiviral aplicat. Acesta a fost analizat în conformitate cu următoarele tipuri de răspuns:

- *Răspuns virusologic timpuriu complet* – ADN-ul sau ARN-ul viral în funcție de tipul virusului hepatic nedetectabil după 12 săptămâni de tratament.
- *Răspuns virusologic timpuriu parțial* – scăderea viremiei față de valoarea inițială cu >2log10 după 12 săptămâni de tratament și atingerea aviremiei la 24 săptămâni.
- *Nonresponder* (răspuns virusologic absent) – scăderea viremiei comparativ cu valoarea inițială cu <2log10 la 12 săptămâni de terapie și menținerea acesteia sub tratament.
- *Breakthrough* (întreruperea efectului) – lipsa pasageră a viremiei sub tratament, dar cu reapariția ulterioară, ADN-ul sau ARN-ul viral devenind detectabil în cursul tratamentului.
- *Răspunsul viral susținut* – menținerea aviremiei în ser la 24 săptămâni de la sfârșitul

tratamentului [11]. (Acest tip de răspuns nu este reflectat în studiu, având în vedere lipsa datelor după 6 luni de la finalizarea tratamentului antiviral).

A fost evaluat, de asemenea, răspunsul biochimic care presupune normalizarea valorilor ALAT în cursul tratamentului antiviral [10, 11].

Datele au fost prelucrate utilizând metode statistice descriptive în programele *Microsoft Excell* și *Student Test*.

Rezultate și discuții

Din numărul total de pacienți cu CH de etiologie virală care au primit tratament antiviral în 2012, 30 au fost bărbați (63,8%) și 17 – femei (36,1%).

Structura pe vârstă a lotului studiat: 14 pacienți cu vârsta mică de 40 de ani (29,7%) și 33 cu vârsta mai mare de 40 de ani (70,3%).

Etiologia virală a CH în funcție de tipul virusului la pacienții care au efectuat tratament antiviral în 2012 se clasează astfel: CH de etiologie virală B+D – 21 pacienți (44,6%); CH de etiologie virală C – 16 bolnavi (34%); CH de etiologie B (inf. ocultă) + C – 8 (17%) și cu CH de etiologie virală mixtă B+D+C – 2 pacienți (4,2%).

La internare, toți cei 47 pacienți (100%) au prezentat drept acuze sindrom astenovegetativ: sindrom dispeptic – 37 pacienți (78,7%); sindrom dolo – 22 (48,6%); sindrom hemoragipar – 9 (19,1%) și sindrom icteric – 1 pacient (2,1%). Astfel, la 21,3% pacienți a fost prezent numai sindromul astenovegetativ.

Tabelul 1

Prezența hepatomegaliei și splenomegaliei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia virală

Criteria	HBV+HDV (21 p.)	HCV (16 p.)	HBV (inf. ocultă)+ HCV (8 p.)	HBV+ HDV+ HCV (2 p.)	TOTAL (47 p.)
Hepatomegalie	11 p. (52,2%)	16 p. (100%)	4 p. (50%)	2 p. (100%)	33 p. (70,2%)
Splenomegalie	16 p. (76,1%)	10 p. (62,5%)	7 p. (87,5%)	1 p. (50%)	34 p. (72,3%)
Splenectomie	5 p. (23,8%)	2 p. (12,5%)	1 p. (12,5%)	1 p. (50%)	9 p. (19,1%)

Din cei 47 de pacienți incluși în programul de tratament antiviral, 5 au refuzat tratamentul după 1 lună sau două din cauza înrăutățirii stării generale (sindrom astenovegetativ și sindrom pseudogripal marcat); 2 dintre aceștia făceau parte din lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D, 1 pacient cu CH de etiologie virală C și 1 cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă). Respectiv, răspunsul virusologic și biochimic va fi studiat la 42 de pacienți.

Astfel, din 42 de pacienți 24 (57,1%), au efectuat tratament antiviral timp de 48 săptămâni, la ceilalți fiind anulat tratamentul antiviral la 12, 24 sau 36 de săptămâni din cauza neeficacității acestuia. La 2 pacienți cu CH de etiologie virală HCV a fost stopat tratamentul mai devreme de 48 săptămâni, având în vedere că un bolnav avea genotipul virusului C–3a și a primit tratament, conform protocolului, 6 luni, cu răspuns virusologic timpuriu complet, iar cel de-al doilea a obținut, de asemenea, răspuns virusologic complet la 3 luni și a abandonat terapia la 9 luni (viremie negativă la 3, 6, 9 luni). Totodată, la un pacient a fost anulată terapia antivirală cu peg-intron la 3 luni de la

inițiere, având în vedere reacția toxică, manifestată prin sindrom citolitic și colestatic marcat. Acesta făcea parte din lotul de pacienți cu CH de etiologie virală HBV+HDV, deci nu va fi inclus în rata de răspuns virusologic și biochimic.

Din cauza ineficienței tratamentului antiviral, ceea ce presupune scăderea viremiei după 3 luni de tratament cu mai puțin de 2log10, sau creșterea acesteia pe parcursul terapiei după obținerea unui rezultat satisfăcător anterior, tratamentul antiviral a fost anulat la 16 pacienți (38%). Astfel, la 12 săptămâni a fost anulat tratamentul antiviral la 7 pacienți (16,6%) dintre care 5 făceau parte din lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D și câte unul – din loturile cu CH de etiologie virală C și CH de etiologie virală mixtă B (inf. ocultă) + C. După 24 de luni, anularea tratamentului a fost indicată la 5 pacienți (11,9%), 3 făcând parte din lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D și 2 – din lotul cu CH de etiologie virală C. După 36 de săptămâni, indicații către întreruperea tratamentului au avut 4 pacienți (9,5%) – 2 din lotul cu CH de etiologie virală B+D și 2 – din lotul cu CH de etiologie virală C.

Din cei 24 de pacienți supuși tratamentului timp de 48 de săptămâni, răspuns virusologic au manifestat 13 pacienți (54,1%), la ceilalți având loc pozitivarea sau creșterea viremiei la 48 săptămâni (45,9%).

Tabelul 2

Rata de răspuns virusologic la pacienții ce au efectuat tratament antiviral timp de 48 de săptămâni

	Bărbați	Femei	Total
HBV+HDV	2	2	4
HCV	3	0	3
HBV+HCV	3	2	5
HBV+HDV+HCV	1	0	1
Total	9	4	13

Tabelul 3

Tipurile de răspuns virusologic înregistrat la pacienții ce au efectuat tratament antiviral 48 săptămâni

Tipuri răspuns virusologic	CH de etiologie virală C	CH de etiologie virală B (inf. ocultă) +C	CH de etiologie virală mixtă B+D	CH de etiologie virală mixtă B+D+C
Răspuns virusologic complet timpuriu (10 p.)	4	4	1	1
Răspuns virusologic lent (5 p.)	1	1	3	
Nonresponderi (18 p.)	6	1	10	1
Breakthrough (întreruperea efectului) (8 p.)	4	1	3	

Excluzând din cei 42 pacienți 1 bolnav la care a fost anulat tratamentul la 3 luni din cauza reacției to-

xice, și nu din cauza neeficienței acestuia, răspunsul virusologic va fi apreciat la cei 41 rămași. Astfel, din totalul de 41 pacienți, 15 (36,5%) au răspuns pozitiv la tratament, cu negativarea viremiei. Respectiv, la cei 13 pacienți care au avut răspuns virusologic după 48 săptămâni de tratament s-au sumat 2 care au manifestat răspuns virusologic, dar nu au urmat tratament timp de 1 an.

Tabelul 4

Rata de răspuns virusologic la tratamentul antiviral în funcție de etiologia virală a CH

Etiologia virală a CH	Nr. total pacienți cu tratament antiviral	Nr. total pacienți cu răspuns virusologic la tratament
CH de etiologie virală mixtă B+D	18	4 (22,2%)
CH de etiologie virală C	15	5 (33,3)
CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C	7	5 (71,4%)
CH de etiologie virală mixtă B+D+C	2	1 (50%)

Având în vedere că în lotul de pacienți cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă) +C, la inițierea tratamentului, era pozitivă doar viremia pentru virusul hepatic C, răspunsul virusologic pentru infecția cu acest virus hepatic poate fi calculată prin sumarea celor două loturi, ceea ce constituie 10 pacienți din 22 (45,45%). În lotul de pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+D, precum și în cel cu B+D+C, la inițierea tratamentului antiviral, viremie pozitivă se înregistra doar pentru virusul hepatic D; prin sumarea acestor loturi, din 20 de pacienți au manifestat răspuns virusologic 5 (20%), aceasta fiind rata de succes la pacienții infectați cu acest virus.

Media valorilor ALAT la cei 24 de bolnavi care au urmat tratament antiviral timp de 48 săptămâni s-a încadrat în următoarele cifre: la inițierea tratamentului – 110,23 U/L, după prima lună de terapie aceasta scăzând esențial până la 71,52 U/L (p>0,05), fiind totuși mai mare decât valoarea normală a ALAT (conform laboratorului IMSP SCR, valoarea de referință fiind 0-55 U/L). După 3 luni de tratament, valoarea medie a ALAT este de 61,39 U/L; după 6 luni – 54,46 U/L; după 9 luni – 52,26 U/L; după 12 luni – 53,28 U/L. Media valorilor între aceste luni este statistic nesemnificativă, însă după 12 luni de terapie antivirală, valoarea medie ALAT se încadrează în limitele normale. Făcând comparație cu valoarea medie de la inițierea tratamentului, se observă o scădere de circa 2 ori (p<0,01).

Cele relatate mai sus se referă la toți pacienții care au efectuat tratament antiviral 48 de săptămâni, indiferent dacă au avut răspuns biochimic (normalizarea valorilor ALAT) sau nu. Astfel, din 24

de pacienți, răspuns biochimic au avut 16 (66,6%), la ceilalți 8 (33,4%) înregistrându-se valori crescute ale ALAT pe tot parcursul tratamentului, dar cu scădere în dinamică.

La pacienții cu răspuns biochimic, media valorilor ALAT s-a încadrat în următoarele valori: la inițierea tratamentului – 85,91 U/L; după 1 lună de terapie antivirală – 47,61 U/L ($p < 0,05$); după 3 luni – 44,05 U/L; după 6 luni – 39,96 U/L; după 9 luni – 35,81 U/L; după 12 luni – 28,04 U/L. Astfel, diferența dintre valoarea medie de la inițierea tratamentului și cea de la sfârșitul lui este de circa 3 ori, situându-se în limitele valorilor normale ale ALAT ($p < 0,01$).

Pacienții care au avut răspuns biochimic parțial au înregistrat următoarele valori ale ALAT: la inițierea tratamentului – 160,27 U/L; după prima lună – 119,63 U/L; după 3 luni – 75,27 U/L; după 6 luni – 104,23 U/L; după 9 luni – 85,18 U/L; după 12 luni – 103,76 U/L ($p > 0,05$). În lotul de pacienți care au manifestat răspuns biochimic, se observă parțial o activitate a procesului inflamator reflectată prin valoarea ALAT mult mai mare la inițierea tratamentului.

Media valorilor ASAT la pacienții care au efectuat tratament antiviral 48 de săptămâni este următoarea: inițiere tratament – 96,52 U/L; după 1 lună scade neesențial la 82,18 U/L; după 6 luni – 72,83 U/L; după 12 luni – 56,53 U/L ($p < 0,01$). Dacă facem comparație între valorile medii ale ASAT de la inițierea tratamentului și cele de la sfârșitul lui, în funcție de etiologia virală a CH, obținem următoarele date: în lotul cu CH de etiologie virală mixtă B+D, la inițierea tratamentului ASAT este de 77,7 U/L; după 12 luni – 63,6 U/L ($p > 0,05$); în lotul cu CH de etiologie virală C la inițiere – 104,6 U/L; după 12 luni de tratament – 60,6 U/L ($p > 0,05$); în lotul de pacienți cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C, la inițiere – 112,3 U/L, la sfârșit de tratament – 42,8 U/L ($p < 0,05$). La cei 2 pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+D+C, valoarea medie ASAT la inițierea terapiei a fost 75,75 U/L, iar la sfârșit – 55,5 U/L ($p > 0,05$). Respectiv, în toate loturile de bolnavi, indiferent de etiologia virală CH, are loc o scădere a ASAT pe parcursul tratamentului, cu o rată mai bună de răspuns la cei cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă) + C.

Valorile medii ale protrombinei înregistrate la inițierea tratamentului antiviral se încadrează în limitele normale (80-110%) aproape la toți pacienții, având în vedere că CH este în stadiul compensat. Totuși, pe parcursul tratamentului de 48 săptămâni are loc creșterea neesențială a acesteia, ceea ce denotă îmbunătățirea funcției de sinteză a ficatului. Comparând media valorii protrombinei la inițierea terapiei cu cea de la sfârșitul acesteia, am obținut următoarele rezultate: în lotul de pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+C, la inițierea tratamentului

protrombina era de 79,25%, iar după 48 săptămâni – 94% ($p < 0,01$); la pacienții cu CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C, la inițiere – 84,66%, iar la sfârșitul tratamentului valoarea medie a protrombinei este 91,33% ($p > 0,05$); în CH de etiologie virală C, protrombina la inițiere – 76,75%, iar la sfârșitul tratamentului – 85% ($p < 0,05$). La cei doi pacienți cu CH de etiologie virală mixtă B+D+C, media valorilor protrombinei la inițiere a fost 80,5%, iar la sfârșit – 80%, însă aceste date nu pot fi considerate relevante, având în vedere numărul mic de pacienți din acest lot.

Fosfataza alcalină (FA) și gama-glutamil transpeptidaza (γ -GTP) sunt fermenți specifici sindromului colestatic. În urma analizei acestora la toți 47 pacienți cu tratament antiviral s-a constatat că FA se încadrează în limitele normale (40-150 U/L), indiferent de etiologia CH. Respectiv, la bolnavii cu CH de etiologie virală mixtă B+D, valoarea medie a FA este de 102,66 U/L; la pacienții CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+C, la inițierea tratamentului antiviral, FA constituia 60,92 U/L; CH de etiologie virală C – 78,92 U/L; CH de etiologie virală mixtă B+D+C – 102,15 U/L.

Valoarea medie a γ -GTP, spre deosebire de FA, este ridicată în comparație cu valorile normale – 9-64 U/L în toate loturile de pacienți. S-au obținut următoarele valori: în CH de etiologie virală mixtă B+D, valoarea medie a γ -GTP la inițierea tratamentului – 89,52%; în CH de etiologie virală B (inf. ocultă)+ C – 65,49 U/L; în CH de etiologie virală C – 114,8 U/L, iar în CH de etiologie virală mixtă B+D+C – 120,5 U/L.

Este bine cunoscut că, pe parcursul tratamentului antiviral, are loc apariția efectelor adverse, așa cum sunt leucopenia și trombocitopenia [2, 10]. Studiind valorile înregistrate la toți 24 de pacienți care au urmat tratamentul antiviral timp de 48 de săptămâni, am constatat apariția leucopeniei imediat după prima lună, valorile medii ale leucocitelor menținându-se sub nivelul de $4 \times 10^9/L$ pe tot parcursul tratamentului. Astfel, valoarea medie a leucocitelor la inițierea terapiei antivirale a constituit $4,7 \times 10^9/L$, cu scădere la $3,2 \times 10^9/L$ după prima lună ($p < 0,01$). După 3 luni de tratament, valoarea medie este de $3,6 \times 10^9/L$; după 6 luni – $3,1 \times 10^9/L$; după 9 luni – $3,6 \times 10^9/L$; după 12 luni – $3,5 \times 10^9/L$.

Valorile medii ale trombocitelor la lotul dat de pacienți au fost următoarele: la inițierea tratamentului antiviral – $181,9 \times 10^9/L$, cu scădere semnificativă după prima lună de tratament la $114 \times 10^9/L$ ($p < 0,001$). Ulterior, pe parcursul terapiei, trombocitopenia se menține, cu ușoare fluctuații: după 3 luni de tratament valoarea medie crește ușor la $137,3 \times 10^9/L$ și scade din nou, după 6 luni, la $111 \times 10^9/L$, cu o ușoară redresare după 9 și 12 luni de tratament – $124,5 \times 10^9/L$ și, respectiv, $129,3 \times 10^9/L$.

Concluzii

1. 1/3 din lotul de pacienți studiat aveau vârsta mai mică de 40 de ani, adică o vârstă fertilă.

2. Cea mai mare pondere a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală o constituie cei cu asocieră virusurilor B și D – 45% (21 p.), ceea ce ar demonstra potențialul cirogen marcat al acestei combinații de virusi.

3. 21,3% din pacienți prezintă la internare doar sindrom astenovegetativ, ceea ce denotă o evoluție practic asimptomatică a hepatitelor virale în ciroza hepatică.

4. Din totalul de 41 pacienți, au răspuns pozitiv la tratamentul antiviral, cu negativarea viremiei, 15 (36,5%), aceasta fiind rata de succes al tratamentului antiviral aplicat pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală în anul 2012.

5. Rata de răspuns virusologic în funcție de etiologia virală a cirozelor hepatice este mai înaltă pentru pacienții care au fost infectați cu virusul hepatic C sau asocieră a virusului hepatic B (inf. ocultă) cu virusul C – 45,45% (activitate prezentând doar virusul hepatic C), spre deosebire de bolnavii infectați cu virusii B și D sau asocieră dintre B, D și C (activitate prezentând doar virusul hepatic D) – 20%.

6. 16 pacienți (66,6%) au avut răspuns biochimic la tratamentul antiviral efectuat timp de 48 săptămâni, la ceilalți 8 (33,4%) înregistrându-se valori crescute ale ALAT pe tot parcursul terapiei, dar cu o scădere vădită în dinamică, ceea ce demonstrează eficacitatea tratamentului antiviral de lungă durată asupra reducerii procesului inflamator în ficat.

7. În cursul tratamentului antiviral de lungă durată are loc îmbunătățirea funcției de sinteză a ficatului, aceasta fiind dovedită prin creșterea valorilor medii ale protrombinei în loturile de pacienți studiați, indiferent de etiologia virală a cirozei hepatice.

8. Pe parcursul tratamentului antiviral, la toți pacienții apare leucocitopenia și trombocitopenia, care se manifestă chiar după prima lună de tratament și se menține pe tot parcursul acestuia.

Bibliografie

1. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.H., Lai C.L. et al. *Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B*. In: *Hepatology* 2010; nr. 52, p. 886–893.
2. Dumbravă V.T. *Bazele hepatologiei*. Volumul II. Chișinău, 2010, p. 148-170.
3. Dumbravă V.T., Harea Gh. *Statistica în Republica Moldova a bolilor aparatului digestiv*, 2013.
4. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement*. In: *J. Hepatol.*, 2008; nr. 38, p. 533–540.
5. Eun J.R., Lee H.J., Kim T.N., Lee K.S. *Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: accord-*

ing to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. In: *J. Hepatol.*, 2010; nr. 53, p. 118–125.

6. Ishiguro S., Inoue M., Tanaka Y., Mizokami M., Iwasaki M., Tsugane S. *Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan*. In: *Eur. J. Cancer Prev.*, 2009; nr. 18, p. 26–32.
7. *KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. In: Jun. 2012, p. 109-162.
8. Lavancy D. *The global burden of hepatitis C*. In: *Liver Int.*, 2009, nr. 29, p. 74–81.
9. Protocol clinic național. *Ciroza hepatică compensată la adult*. 2008, p. 38-45.
10. Protocol clinic național. *Hepatita cronică virală C la adult*. Chișinău, 2012, p. 34.
11. Protocol clinic național. *Hepatita cronică virală B la adult*. Chișinău, 2012, p. 44-54.
12. Sporea I., Goldiș A. *Curs de gastroenterologie și hepatologie*. 2012, p. 96.

Iurie Moscalu, dr. med., conf. univ.,

Disciplina *Gastroenterologie*, Clinica medicală nr. 4,
Departamentul *Medicină internă*,
USMF *Nicolae Testemițanu*,
Chișinău, str. N. Testemițanu 29
Tel.: (373)-22-205-510; mob.: 069192542
e-mail: moscalu.iurie@gmail.com