

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL  
REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 61:378.661(478-25)(082)

**RUSSU IRINA**

**TRATAMENTUL ANTIVIRAL INTERFERON-FREE LA PACIENȚII  
CU HEPATITĂ VIRALĂ C CRONICĂ**

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

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Conducător științific: Holban Tiberiu,  
Doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar**

**Autor: Russu Irina**

**CHIȘINĂU, 2021**

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Conducător științific:**

**Holban Tiberiu**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Referenți oficiali:**

**Tcaciuc Eugen**, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

**Spînu Constantin**, dr. hab. șt. med, profesor universitar

**Componenta consiliului științific specializat:**

**Pântea Victor**, președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar

**Bîstrițchi Ina**, secretar, dr. șt. med., conferențiar universitar

**Plăcintă Gheorghe**, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

**Iarovoi Liviu**, membru, dr. șt. med, conferențiar universitar

**Sajin Octavian**, membru, dr. șt. med.

Susținerea va avea loc la 30 iunie 2021, ora 12.00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.09-21-16 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul lucrării pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (str. Testemițanu, 29 și pe pagina web a ANACEC ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md))).

Rezumatul a fost expediat la 25 mai 2021.

**Secretar științific al Consiliului științific specializat,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar**

**Bîstrițchi Ina**

**Conducător științific:**

**doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar**

**Holban Tiberiu**

**Autor:**

**Russu Irina**

©Russu Irina, 2021

## CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
Actualitatea temei	4
Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare	4
Scopul și obiectivele cercetării	5
Metodologia cercetării	5
CONȚINUTUL TEZEI	7
INTRODUCERE	7
1. INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	8
2.1. Caracteristica generală a bolnavilor supravegheați	8
2.2. Descrierea metodelor de cercetare	10
3. EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A BOLNAVILOR CU HVC CRONICĂ LA INIȚIEREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL	10
3.1. Evaluarea indicilor generali și clinici la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral	10
3.2. Evaluarea indicilor paraclinici la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral	11
4. TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ	12
4.1. Evoluția indicilor clinici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale	12
4.2. Evoluția indicilor hematologici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale	14
4.3. Evoluția indicilor biochimici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale	18
4.4. Eficacitatea schemelor de tratament antiviral Interferon-free și a celei cu PEG-INF și Ribavirină la pacienții cu HVC cronică	20
CONCLUZII GENERALE	25
RECOMANDĂRI PRACTICE	26
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	26
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE	28
ADNOTARE	30
SUMMARY	31
АННОТАЦИЯ	32

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Hepatita virală C este o maladie cu un impact semnificativ la nivel mondial. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, pe glob, se estimează în jur de 71 de milioane de oameni infectați cu virusul hepatitei C, ce corespunde cu 1% din populația lumii. Aproximativ 399 000 persoane decedează anual în urma complicațiilor VHC, inclusiv ciroze, carcinom hepatocelular, insuficiență hepatică. Anual se înregistrează 3-4 milioane de cazuri noi de HVC pe glob, inclusiv în R. Moldova 1.300-1.400 cazuri. Prevalența infecției cu VHC variază considerabil, de la un nivel foarte jos (0,05-0,1%) în Anglia, țările Scandinave, până la un nivel înalt în Asia, Egiptul > (5-10%) [19, 21].

Până la identificarea virusului hepatitei C ca agent al hepatitei non -A non -B Interferonul Alfa contribuia la normalizarea transaminazelor și la ameliorarea histologiei hepatice la unii pacienți [9]. După identificarea VHC, a devenit posibilă evaluarea succesului terapeutic, examinând cantitatea ARN-VHC, cu obținerea răspunsului virusologic susținut. În timp rata RVS a sporit de la 5-20% în monoterapia cu interferoni, la 40-50% în combinația de IFN + Ribavirina. Asocierea preparatelor din grupa inhibitorilor de proteaze Boceprevir și Telaprevir au sporit rata de RVS până la 75% la pacienții naivi cu HVC [11,20] și până la 29-88% la pacienții experimentați în tratamente antivirale. Actualmente rata RVS atinge până la 95-100% în cazul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) [4,23].

**Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare:** Prevalența HVC în rândul populației generale din Ucraina a fost estimată la 4,0% și în România statisticile arată existența a aproximativ 1 milion de persoane (4,5% din populație) infectate cu VHC. În Republica Moldova prevalența infecției cu VHC în populația generală a fost estimată la 4,5-5,0%, cu predominarea genotipului 1b - 98% [3,19]. Prevalența este ridicată la persoanele cu vârsta între 30 și 49 ani, la bărbați mai frecvent decât la femei [8].

Conform datelor Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, în ultimii 10 ani se determină o creștere continuă a cazurilor de hepatite cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova. Prevalența HVC cronice are o tendință de creștere de la 189,4 în anul 2008, până la 473,64 cazuri/100 mii populație în 2019. Incidența s-a majorat de la 31,7 în anul 2008, până la 35,03 cazuri/100 mii locuitori în anul 2019. Crește și numărul de cazuri noi de HVC cronică primar depistate. În anul 2008 au fost înregistrate 1133, în 2016 – 1231, în 2019 – 1242 cazuri. Tendința de creștere a morbidității prin HVC se menține atât datorită lipsei profilaxiei specifice a HVC, cât și intensificării depistării hepatitelor virale ca urmare a realizării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și Delta [3,18].

Conform datelor cumulative, la sfârșitul anului 2019 în Republica Moldova, au fost înregistrate 16791 persoane infectate cu virusul hepatitei C, însă se estimează până la 140 000-180 000 cazuri infecție cu VHC. Riscul de cronicizare cu VHC este foarte înalt. Hepatita virală C acută netratată avansează într-o stare cronică de până la 80% din oameni, din care la 10-20% duce la ciroza hepatică în termen de 20 de ani cu un risc de decompensare hepatică, carcinom hepatocelular și deces [13]. Odată cu instalarea infecției cronice există o rată foarte scăzută a vindecării spontane. Lipsa unui vaccin eficient, care ar contribui la reducerea morbidității prin

HVC și respectiv a consecințelor impune necesitatea organizării măsurilor de diagnosticare precoce și administrarea unui tratament de eradicare a infecției.

Prin Hotărârea Guvernului nr.342 din 26.05.2017 a fost aprobat Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021 (Monitorul Oficial al RM din 04.08.2017 nr. 277-288, art. nr. 702) și prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 563-d din 06.09.2017 “Privind implementarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021”. Dacă până în anul 2017 anual circa 180 pacienți cu hepatita virală C cronică beneficiau de tratament antiviral cu Interferoni și Ribavirină, odată cu implementarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021 circa 18000 pacienți cu HVC cronică au urmat tratament cu PAAD, dintre care peste 90% au eliminat VHC.

**Scopul lucrării:** Studiarea eficacității tratamentului Interferon-free la pacienții cu hepatită virală C cronică.

Reieșind din scopul propus s-au trasat **obiectivele cercetării:**

1. Evaluarea eficacității tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă: Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir la pacienții cu hepatită virală C cronică.

2. Aprecierea evoluției datelor clinice, indicilor biochimici, virusologici și unor parametri paraclinici la pacienții cu hepatită virală C cronică la inițierea tratamentului, la finalizarea lui și la 24 săptămâni după tratament antiviral.

3. Analiza reacțiilor adverse și a complicațiilor după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu HVC cronică.

**Metodologia cercetării:** A fost realizat un studiu de cohortă (caz-martor), bazat pe principiul evaluare-expunere, cu evaluarea eficacității tratamentului și a factorilor de risc la pacienții cu HVC cronică în funcție de schema de tratament antiviral administrat. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, prin metode de analiză variațională, descriptivă, cu utilizarea programelor Microsoft Office EXCEL, 2010 și MEDCALC, metoda grafică și tabelară. A fost evaluată veridicitatea diferențelor dintre valorile medii aritmetice, a deviației-standard, 95% interval de încredere, compararea datelor prin aplicarea criteriului t - Student, cu determinarea coeficientului Pearson a parametrilor studiați în diferite loturi.

**Noutatea științifică a rezultatelor obținute:** Pentru prima dată în Republica Moldova a fost utilizat tratament antiviral Interferon-free la pacienții cu hepatită virală C cronică. A fost evaluată eficacitatea tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă: Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir în comparație cu tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină. Au fost evaluate reacțiile adverse și complicațiile în timpul și după finalizarea tratamentului antiviral.

**Problema științifică soluționată în teză:** a constat în stabilirea avantajului schemelor noi de tratament cu PAAD față de tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină, la pacienții cu HVC cronică și evaluarea reacțiilor adverse pe parcursul tratamentului și după finalizarea lui.

**Semnificația teoretică:** Rezultatele cercetării au elucidat caracteristici evolutive ale HVC cronice în dependență de vârstă, sex, gradul de afectare hepatică și manifestări

extrahepatice. Rezultatele obținute au permis evaluarea eficacității diferitor scheme de tratament antiviral și demonstrarea avantajelor schemelor de tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

**Valoarea aplicativă:** Rezultatele obținute au permis elaborarea schemelor optime de tratament antiviral a HVC cronice, elaborarea criteriilor de selectare a pacienților pentru tratament antiviral și de monitorizare a pacienților cu HVC cronică pe parcursul tratamentului antiviral și după finalizarea lui.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele științifice au fost aplicate în implementarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B,C și D pentru anii 2017-2021, au fost implementate în practica medicilor infecționiști din întreaga republică, în procesul didactic al Catedrei de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală și a Catedrei de Boli infecțioase.

**Aprobarea rezultatelor științifice:** Rezultatele științifice obținute au fost raportate în cadrul comunicărilor la diferite foruri științifice: Conferința internațională “Certitudini și controverse în patologia infecțioasă”, ediția a II-a, 2016, Iași, România; The 12th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof. Dr. Matei Balș” and the 12th National Infectious Diseases Conference, 2016, București, România; Conferința națională „Noi posibilități în tratamentul hepatitelor virale cronice B, C și D”, 22 decembrie 2016, Chișinău, Republica Moldova; 3<sup>rd</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 27-28 septembrie, 2017, Ljubljana, Slovenia; Ședința AOMI „Constantin Andriuță”, 20 octombrie, 2017, Chișinău, Republica Moldova; Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2018, Chișinău, Republica Moldova; Conferința științifică internațională “Certitudini și controverse în patologia infecțioasă”, ediția a IV-a, 21-23 iunie, 2018, Iași, România; Conferința științifică internațională “Probleme de patologie infecțioasă la frontiere”, 7-9 iunie, 2018, Galați, România; Congresului Național Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, ediția a 14-a, 2018, București, România; Conferința națională de patologie infecțioasă “Provocarea teoriei în practica medicală curentă”, ediția a V-a, 19-22 iunie, 2019, Iași, România; 5<sup>th</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV, 2019, Vilnius, Lithuania ; Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

**Publicații la tema tezei.** Rezultatele cercetării au fost publicate în 17 lucrări științifice, din care 2 fără coautori, 10 articole în reviste recenzate, 6 teze la conferințe naționale și internaționale, un compendiu.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Teza este scrisă în limba română, tehnoredactată la calculator, compartimentată tradițional și este compusă din: introducere, revista literaturii (capitolul I), materiale și metode de cercetare (capitolul II), rezultatele cercetărilor proprii (capitolele III, IV), sinteza datelor obținute, concluzii și recomandări practice, referințe bibliografice, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Teza este expusă pe 112

pagini text de bază, include 28 tabele, 16 figuri, 6 cazuri clinice. Teza este fundamentată pe 179 referințe bibliografice.

**Cuvinte cheie.** Hepatita virală C cronică, tratament antiviral, Sofosbuvir, Ledipasvir, Daclatasvir.

## CONȚINUTUL TEZEI

**Introducerea** include actualitatea temei, scopul și obiectivele lucrării, noutatea științifică, semnificația și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor științifice.

### 1. INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL

Acest capitol include sinteza rezultatelor expuse în literatura de specialitate în problema infecției cu virusul hepatitei C, date istorice, epidemiologice, manifestări clinice, de diagnostic și tratament la nivel mondial și național. Până la identificarea VHC, un număr limitat de pacienți cu hepatita NANB au fost tratați cu succes prin administrarea pe termen lung a interferonului-alfa. Însă, numai după caracterizarea moleculară a VHC a devenit posibilă elaborarea tratamentului specific și a testelor de laborator pentru diagnosticarea și monitorizarea infecției cu VHC [9].

A fost elucidată distribuția geografică a VHC după genotipuri în lume și în Republica Moldova și asocierea lor cu modalitatea de transmitere a HVC [16]. Studiile efectuate în România și Republica Moldova au indicat o prevalență de 95-99% a genotipului 1 al VHC cu predominarea genotipul 1b și un amestec de genotipuri 1a și 1b [3].

Analiza și evaluarea surselor bibliografice demonstrează că infecția acută cu VHC evoluează mai frecvent asimptomatic și în 75% din cazuri duce la infecții cronice. Tabloul clinic în HVC cronică variază de la o stare asimptomatică până la ciroză și carcinom hepatocelular. Aproximativ 20-30% dintre persoanele cu HVC cronică peste 20-30 de ani dezvoltă ciroză hepatică [6]. În cursul evoluției bolii în jur de 90% dintre pacienții cu HVC cronică prezintă cel puțin o manifestare extrahepatică, deseori fiind prima și unica manifestare clinică a infecției cronice cu VHC [17]. Pornind de la faptul că majoritatea pacienților cu HVC cronică au evoluție asimptomatică sau prezintă simptome ușoare nespecifice, multitudinea manifestărilor extrahepatice ar fi o indicație pentru investigație la hepatita virală C și inițierea tratamentului antiviral în cazul confirmării etiologice.

Până la identificarea VHC ca agent al hepatitei NANB Interferonul Alfa contribuia la normalizarea transaminazelor și la ameliorarea histologiei hepatice la unii pacienți [9]. După identificarea VHC, a devenit posibilă evaluarea succesului terapeutic, examinând cantitatea ARN-VHC, cu obținerea răspunsului virusologic susținut.

Tratamentul cu INF-alfa-2b 3MU x 3 ori/săptămână timp de 6 luni a atins RVS în 8%, iar continuarea terapiei până la 12 luni a sporit rata RVS doar până la 12% [5]. Creșterea eficienței tratamentului antiviral s-a observat după combinarea Ribavirinei cu INF-alfa, înregistrând RVS în 47-50% la tratamentul combinat versus 13% la pacienții cu INF în monoterapie și 0% la pacienții cu Ribavirina în monoterapie [14]. Studiile efectuate în perioada anilor 2011-2013 pe pacienți cu HVC cronică care au administrat tratamentul cu PEG-INF + RBV timp de 48 săptămâni au înregistrat RVS la 42-52% subiecții cu GT1 și timp de 24 săptămâni – 76-84%

RVS la cei cu GT2 și GT3 [10]. Totodată, tratamentul cu interferoni înregistra un șir de reacții adverse severe, care impuneau modificări în schemele de tratament sau chiar anularea tratamentului [15]. Asocierea preparatelor din grupa inhibitorilor de proteaze Boceprevir și Telaprevir în tratamentul HVC cronice a sporit rata de RVS până la 75% la pacienții naivi [11,20] și până la 29-88% la pacienții tratați anterior cu preparate antivirale [4,23].

Odată cu apariția noilor scheme terapeutice, conform recomandărilor EASL 2018 la pacienții cu HVC cronică se aplică schemele de PAAD, fără INF și RBV. Grupele de bază de PAAD sunt inhibitori de NS3/4A proteaze, inhibitori de polymeraze NS5B și inhibitori de NS5A complex de replicare. Combinarea a cel puțin două dintre cele trei clase majore de medicamente are ca rezultat RVS  $\geq 95\%$  în doar 8-12 săptămâni de tratament [7]. Opțiunile de tratament sunt diferite în întreaga lume. Nu toate țările au acces la schemele noi de tratament, iar în unele țări sunt disponibile preparatele generice [22].

În Republica Moldova din anul 2016 a fost implementat Programul Național de Tratament al hepatitelor virale, în cadrul căruia a devenit posibil tratamentul antiviral cu PAAD al HVC cronice. Au fost aprobate două scheme terapeutice: Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir. Asocierea de Sofosbuvir cu Daclatasvir sau Ledipasvir a atins RVS în peste 90% cazuri [12,1,2]. Noile combinații de PAAD au demonstrat eficacitate înaltă în tratamentul HVC cronice atât la pacienții naivi, cât și la cei tratați anterior cu diferite scheme de preparate antivirale, cum ar fi interferoni simpli, PEG-INF, ribavirină sau IP.

Aceste date au stat la baza fondării scopului și obiectivelor prezentei lucrări consacrate analizei eficacității tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă (Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir) în comparație cu tratamentul cu PEG-INF+RBV la pacienții cu hepatită virală C cronică în Republica Moldova.

## **2.MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE**

### **2.1.Characteristica generală a bolnavilor supravegheați**

Studiul științific a inclus inițial 309 pacienți cu hepatită virală C cronică, care au inițiat trei scheme de tratament antiviral cu Sofosbuvir + Ledipasvir (103), Sofosbuvir + Daclatasvir (103) și PEG-IFN + RBV (103) în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” și în Cabinetele teritoriale de boli infecțioase, în condiții de ambulatoriu, în perioada anilor 2014-2018. Ulterior, 8 pacienți din grupul de tratament cu PEG-IFN + RBV au fost excluși din studiu din cauza lipsei răspunsului la tratament și a reacțiilor adverse. Lotul de studiu cercetat s-a redus la 301 pacienți care au continuat tratamentul până la sfârșit. Din ei, 272 (90,4%) au fost naivi și 29 (9,6%) – experimentați anterior în tratamente antivirale.

Diagnosticul de hepatită virală C cronică la pacienții înrolați în studiu a fost stabilit în baza examenelor clinice, hematologice, biochimice, serologice, testelor de biologie moleculară, evaluării gradului de fibroză hepatică prin FibroScan (elastometrie) sau elastografie hepatică și a fost formulat în baza Clasificării Internaționale a Maladiilor, versiunea X-a (CIM-X): hepatită cronică virală C (B18.2).



**Tabelul 2.1. Caracteristica generală a loturilor de pacienți cu HVC cronică  
la inițierea tratamentului antiviral**

Indicii (M±SE)	SOF/LDV	SOF/DCV	PEG-INF /RBV	95% Î, P <sub>1-2</sub>	95% Î, P <sub>1-3</sub>
	I	II	III		
	n=103	n=103	n=95		
Vârsta, ani, media, (min-max)	50,03±1,29 (20-79)	50,24±1,28 (20-79)	47,27±1,01 (20-65)	>0,05	>0,05
Sex masculin, n/(%)	51 (49,5)	53 (51,4)	53 (55,8)	0,93(0,54-1,60) p=0,78	0,78(0,44-1,36) p=0,38
feminin, n/(%)	52 (50,5)	50 (48,6)	42 (44,2)	1,08(0,63-1,87) p=0,78	1,28(0,74-2,25) p=0,38
Boli concom. ale tract. digestiv, n/(%)	64 (62,1)	60 (58,2)	53 (55,8)	1,18(0,67-2,06) p=0,57	1,30(0,73-2,29) p=0,36
Manifestări extrahepatice, n/(%)	56 (54,3)	60 (58,21)	32 (33,7)	0,85(0,49-1,48) p=0,57	2,34(1,32-4,17) p=0,004
Tratamente antivirale anterioare, n/(%)	14 (13,6)	11 (10,67)	4 (4,2)	1,32(0,57-3,05) p=0,52	3,58(1,13-11,29) p=0,03
Genotip , n/(%)					
1b	98 (95,1)	72 (69,9)	84 (88,4)	8,44(3,13-22,76) p=0,0001	2,57(0,86-7,68) p=0,09
2	1 (0,97)	1 (0,97)	0		
3	0	10 (9,7)	0		
4	0	1 (0,97)	0		
Mixt	0	4 (3,88)	0		
Neidentificat	4 (3,88)	15 (14,5)	11 (11,6)	0,24(0,08-0,74) p=0,01	0,31(0,09-1,0) p=0,05
Stadiul de fibroză					
F0-F1	n=103 52 (50,5)	n=103 18 (17,5)	n=69 27 (39,1)	4,81(254-9,12) p=0,0001	2,58(1,42-4,63) p=0,002
F2	28 (27,2)	27 (26,2)	27 (39,1)	1,05(0,57-1,94) p=0,87	0,94(0,50-1,75) p=0,85
F3	23 (22,3)	58 (56,3)	15 (21,8)	0,22 (0,12-0,41) p=0,0001	1,53(0,75-3,15) p=0,24
Durata maladii, ani	12,2±0,71	10,83±0,63	6,33±0,75	>0,05	<0,001
Proba cu timol, U	4,78±0,28	6,0±0,31	4,88±0,28	<0,01	>0,05
Bilirubina totală, mcmoli/l	16,54±0,93	15,98±0,73	17,24±0,72	>0,05	>0,05
ALT, UI/l	108,23± 12,2	118,8± 14,78	100,24± 10,85	>0,05	>0,05
AST, UI/l	81,8±8,44	90,38±7,49	81,3±8,09	>0,05	>0,05
ARN-VHC, copii/ml, media, (min-max)	6.231.148 (120.000- 48.000.400)	6.595.385 (2.168- 64.402.936)	10.490.619 (4.682- 68.713.610)	>0,05	>0,05

După vârstă, sex, prezenta maladiilor concomitente ale tractului digestiv, majoritatea indicilor biochimici și nivelul viremiei ARN-VHC, repartizarea pacienților a fost aproximativ aceeași, din punct de vedere statistic, în toate loturile studiate. Diferențele între loturi după genotipul virusului C se explică prin schemele de preparate antivirale administrate. Combinația

dintre SOF și LDV este mai eficientă în genotipul 1, 4, 5 și 6, pe când schema SOF și DCV este pangenotipică.

## **2.2. Descrierea metodelor de cercetare**

La etapa inițială, pentru confirmarea hepatitei virale C au fost investigați markerii virali anti-HCV IgM și anti-HCVsum, determinați prin metoda imunoenzimatică ELISA. Investigațiile au fost efectuate în laboratoarele serologice ale IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase “Toma Ciorbă” sau/și laboratoarele policlinicilor din teritoriu. Concentrația de ARN-VHC a fost determinată prin reacția de polimerizare în lanț (PCR), regim *real-time*, cu utilizarea echipamentului Corbett Rotor-GENE Abbott 2000RT cu pragul de depistare <25 copii/ml. Determinarea genotipului VHC la pacienții cu ARN-VHC pozitiv s-a efectuat obligatoriu înainte de inițierea tratamentului, atât pentru alegerea tipului de tratament având în vedere schemele terapeutice distincte în funcție de genotipul identificat, cât și pentru a avea o predicție asupra răspunsului la tratament. Au fost disponibile testele pentru identificarea genotipului 1, 2, 3 și 4. Probele cu alt genotip au fost interpretate ca genotip neidentificat. Gradul de fibroză hepatică a fost stabilit prin metoda elastometriei, la aparatul Echosens FibroScan 502, Franța în Centrul Diagnostic German, or. Chișinău. Elasticitatea parenchimului hepatic sa determinat pe o adâncime de aproximativ 2 cm și diametru de 1 cm. Pe baza acestora, se stabilește gradul fibrozei, de la 0 la 4: F1< 7kPa, 7,1<F2<9,5kPa, 9,5<F3< 12,5kPa, F4 (ciroza)> 12,5kPa.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, prin metode de analiză variațională, descriptivă, cu utilizarea programelor Microsoft Office EXCEL, 2010 și MEDCALC. A fost evaluată veridicitatea diferențelor dintre valorile medii aritmetice, a deviației standard, 95% interval de încredere, compararea datelor prin aplicarea criteriului t-Student, cu determinarea coeficientului Pearson a parametrilor studiați în diferite loturi.

## **3. EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A BOLNAVILOR CU HVC CRONICĂ LA INIȚIEREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL**

### **3.1. Evaluarea indicilor generali și clinici la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral**

Caracteristica bolnavilor cu HVC cronică s-a efectuat conform indicilor generali, anamnestici și clinici (sex, vârstă, durata maladiei, boli concomitente ale tractului digestiv, manifestări extrahepatice); indicilor hematologici (concentrația trombocitelor, leucocitelor, limfocitelor); indicilor biochimici (activitatea ALT, AST, bilirubina totală, proba cu timol); de biologie moleculară (concentrația ARN-VHC), morfologici (gradul de fibroză) și AFP.

Studiind caracteristica generală a HVC cronice am constatat că la 1/3 din pacienți maladia a evoluat asimptomatic, având indicii biochimici și hematologici în limitele normei, cu gradul de fibroză hepatică F0-1. În jur de 50% au prezentat manifestări clinice minore cu activitate citolitică joasă. HVC cronică a fost răspândită în mod egal, atât la femei, cât și la bărbați. Femeile luate în studiu au avut o vârstă medie de 53,53±0,98 ani, semnificativ mai mare decât a bărbaților (p<0,001). La ele HVC cronică a fost depistată într-un stadiu mai avansat, fiind însoțită mai frecvent de maladii concomitente ale tractului digestiv și manifestări extrahepatice.

După categoriile de vârstă s-au înregistrat diferențe substanțiale. La pacienții din grupul de vârstă de peste 50 ani durata maladiei a fost semnificativ mai mare ( $12,19 \pm 0,61$  ani) în comparație cu cei sub 50 ani ( $p < 0,001$ ). Mai frecvent, în 65,5% cazuri, au fost confirmate maladiile extrahepatice (diabetul zaharat, cardiopatiile, obezitatea, tiroidita autoimună) la pacienții peste 50 ani, în comparație cu 34,0% - la cei sub 50 ani ( $p < 0,001$ ). Gradul de fibroză hepatică a fost semnificativ mai mare la pacienții peste 50 ani -  $2,22 \pm 0,07$ , versus  $1,85 \pm 0,07$  - la cei sub 50 ani, iar numărul de trombocite din hemoleucogramă a fost substanțial mai mic în această categorie ( $p < 0,001$ ).

### **3.2.Evaluarea indicilor paraclinici la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral**

S-a confirmat legătura strânsă între sindroamele de citoliză și mezenchimal-inflamator. Activitatea citolitică prezentă la 2/3 din pacienții cu HVC cronică a corelat cu gradul de inflamație imună și modificările hematologice. Odată cu majorarea nivelului ALT și AST a crescut și mărimea probei cu timol ( $p < 0,001$ ), iar la pacienții cu ALT peste 2 ori mai mare decât norma s-a redus substanțial numărul trombocitelor și s-au înregistrat mai frecvent manifestările extrahepatice ( $p < 0,05$ ).

Sindromul mezenchimal-inflamator a corelat cu gradul de fibroză hepatică, vârsta și sexul pacienților. La persoanele cu vârstă mai tânără s-a stabilit proba cu timol mai scăzută ( $p < 0,01$ ). La bolnavii care au înregistrat proba cu timol peste 2 ori mai mare decât norma, gradul de fibroză hepatică a fost mai avansat decât în celelalte grupuri ( $p < 0,01$ ), femeile fiind afectate mai frecvent decât bărbații ( $p < 0,001$ ).

La pacienții cu HVC cronică s-a stabilit legătura directă între numărul de trombocite în sângele periferic, vârsta și sexul bolnavilor, numărul de leucocite, activitatea citolitică, proba cu timol și gradul de fibroză hepatică. Trombocitopenia s-a dezvoltat mai frecvent la femei (58,8%), cu vârsta peste 50 ani, la care maladia a fost însoțită de un grad de fibroză hepatică mai avansat, proba cu timol mai ridicată, numărul de leucocite redus, activitatea AST și nivelul bilirubinei totale majorate, în comparație cu subiecții cu nivel normal al trombocitelor ( $p < 0,001$ ) și ( $p < 0,05$ ).

Concentrația de ARN-VHC nu a avut semnificație majoră în evoluția bolii și nu a corelat cu sindromul citolitic sau mezenchimal-inflamator. Astfel, la pacienții cu ALT în limitele normei ARN-VHC cantitativ a fost de 2 ori mai mare decât la bolnavii cu activitate citolitică minimă, moderată și înaltă ( $p < 0,05$ ). Totodată s-a stabilit că pacienții cu cantitatea de ARN-VHC între 1-5 mln copii/ml au înregistrat gradul de fibroză hepatică mai avansat, în comparație cu cei, la care viremia a fost sub 1 mln copii/ml ( $p < 0,05$ ), iar numărul de trombocite a scăzut, odată cu creșterea încărcăturii virale ( $p < 0,05$ ).

S-a stabilit că gradul de fibroză hepatică a corelat cu AFP pozitivă. Pacienții la care s-a înregistrat AFP pozitivă au avut gradul de fibroză  $2,45 \pm 0,15$ , mai înalt decât pacienții cu AFP negativă ( $p < 0,001$ ).

## 4. TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ

### 4.1. Evoluția indicilor clinici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale

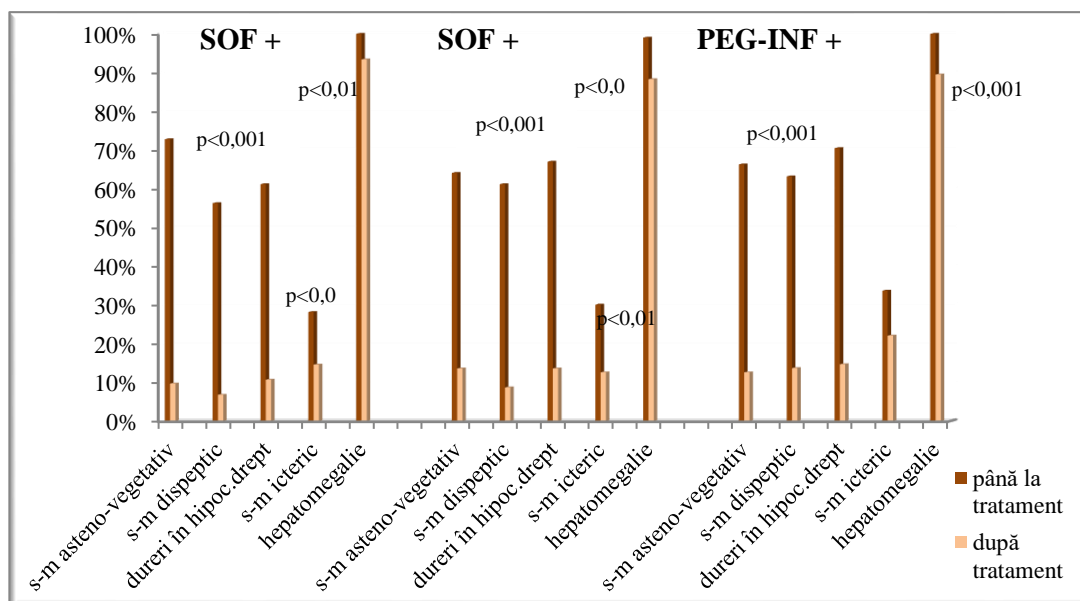
Caracteristica manifestărilor clinice la inițierea tratamentului sunt prezentate în tabelul 4.1.

**Tabelul 4.1. Caracteristica manifestărilor clinice la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral**

Manifestările clinice	SOF/LDV	SOF/DCV	PEG-INF /RBV	95% ÎÎ, P <sub>1-2</sub>	95% ÎÎ P <sub>1-3</sub>
	I	II	III		
	n=103	n=103	n=95		
Sindrom asteno-vegetativ, n/(%)	75 (72,81)	66 (64,07)	63 (66,32)	1,50 (0,83-2,71) p= 0,18	1,36 (0,74-2,50) p= 0,32
Sindrom dispeptic, n/(%)	58 (56,31)	63 (61,16)	60 (63,2)	0,82 (0,47-1,43) p= 0,48	0,75 (0,43-1,33) p= 0,33
Dureri în rebordul costal drept, n/(%)	63 (61,16)	69 (66,99)	67 (70,5)	0,78 (0,44-1,37) p= 0,38	0,66 (0,36-1,19) p= 0,17
Sindrom icteric, n/(%)	29 (28,15)	31 (30,09)	32 (33,7)	0,91 (0,501,66) p= 0,76	0,77 (0,42-1,41) p= 0,40
Hepatomegalie, n/(%)	103 (100)	102 (99,02)	95 (100)	3,02 (0,12-75,23) p= 0,50	1,08 (0,02-55,2) p= 0,97
Splenomegalie, n/(%)	32 (31,06)	30 (29,12)	8 (8,42)	1,1 (0,6-1,99) p= 0,76	4,9 (2,13-11,31) p= 0,0002
Manifestări cutanate, n/(%)	16 (15,53)	18 (17,47)	9 (9,5)	0,87 (0,42-1,81) p= 0,71	1,75 (0,74-4,19) p= 0,203

În rezultatul tratamentului pacienților cu HVC cronică, atât cu schemele SOF/LDV și SOF/DCV, cât și cu PEG-INF+RBV s-a înregistrat o dinamică pozitivă a principalelor semne și sindroame clinice.

Analiza datelor la inițierea tratamentului antiviral și imediat după finalizarea lui a constatat o diminuare substanțială a sindromului asteno-vegetativ, sindromului dispeptic, precum și a durerilor în hipocondrul drept în toate loturile de studiu ( $p < 0,001$ ). La bolnavii din loturile I și II, la mai mult de jumătate, a dispărut icterul și s-a redus hepatomegalia ( $p < 0,01$ ). Sindromul icteric prezent la 32 (33,7%) bolnavi din lotul martor la inițierea tratamentului antiviral a persistat la 21 (22,1%) pacienți după finalizarea lui ( $p = 0,08$ ), iar dimensiunile ficatului la bolnavii din acest grup au regresat la un număr mai mare de pacienți spre deosebire de loturile I și II ( $p < 0,001$ ).



**Fig. 4.1. Dinamica manifestărilor clinice la pacienții cu HVC cronică, tratați cu preparate antivirale**

Analizând răspunsul la tratamentul antiviral cu Sofosbuvir + Ledipasvir, în funcție de unii factori generali, am stabilit că durata maladiei nu a influențat obținerea răspunsului virologic susținut (tabelul 4.2). Pacienții din toate categoriile au avut aproximativ aceeași rată a RVS. Deși pacienții din I lot care nu au avut maladii concomitente ale tractului digestiv au avut o rată mai înaltă a RVS (94,90%), spre deosebire de cei la care ele au fost prezente (87,50%), diferența nu a fost statistic semnificativă ( $p=0,24$ ). Totodată, am stabilit că mai frecvent au obținut RVS pacienții cu manifestări extrahepatice (96,40%), în comparație cu cei fără manifestări ( $p=0,03$ ).

**Tabelul 4.2. Răspunsul la tratamentul antiviral cu Sofosbuvir + Ledipasvir în funcție de factorii generali**

Factorii	Sofosbuvir + Ledipasvir				
	RVS n=93	Total n=103	%	95% ÎI	P
<b>Durata maladiei</b>					
1-5 ani	23	25	92,0	1,0	
6-10 ani	20	24	83,3	0,43 (0,07-2,63)	0,36
>10 ani	50	54	92,6	1,08 (0,19- 6,37)	0,92
<b>Maladii concomitente ale tractului digestiv</b>					
Absente	37	39	94,9	1,0	
Prezente	56	64	87,5	0,38 (0,08- 1,88)	0,24
<b>Manifestări extrahepatice</b>					
Absente	39	47	83,0	1,0	
Prezente	54	56	96,4	5,54 (1,11- 27,52)	<b>0,03</b>

Pacienții din lotul II, care au administrat tratament cu Sofosbuvir + Daclatasvir au înregistrat răspuns virusologic susținut aproximativ uniform în toate grupurile examinate (tabelul 4.3.). RVS nu a depins de durata maladei, de prezența maladiilor concomitente ale tractului digestiv sau a manifestărilor extrahepatice.

**Tabelul 4.3. Răspunsul la tratamentul antiviral cu Sofosbuvir + Daclatasvir în funcție de factorii generali**

Factorii	Sofosbuvir + Daclatasvir				
	RVS n=89	Total n=103	%	95% Î	P
<b>Durata maladei</b>					
1-5 ani	21	25	84	1,0	
6-10 ani	31	37	83,8	0,98(0,25-3,92)	0,98
>10 ani	37	41	90,2	1,76(0,40-7,78)	0,46
<b>Maladii concomitente ale tractului digestiv</b>					
Absente	39	43	90,7	1,0	
Prezente	50	60	83,3	0,51(0,15-1,76)	0,28
<b>Manifestări extrahepatice</b>					
Absente	31	43	72,1	1,0	
Prezente	58	60	96,7	1,87(0,25-13,93)	0,54

**Tabelul 4.4. Răspunsul la tratamentul antiviral cu PEG-INF + RBV în funcție de factorii generali**

Factorii	PEG-INF + RBV				
	RVS n=55	Total n=95	%	95% Î	P
<b>Durata maladei</b>					
1-5 ani	36	59	61,0	1,0	
6-10 ani	7	16	43,7	0,50(0,16-1,52)	0,22
>10 ani	12	20	60,0	0,96(0,34-2,70)	0,93
<b>Maladii concomitente ale tractului digestiv</b>					
Absente	21	42	50,0	1,0	
Prezente	34	53	64,2	1,79(0,78-4,08)	0,17
<b>Manifestări extrahepatice</b>					
Absente	31	63	49,2	1,0	
Prezente	24	32	75,0	3,09(1,21-7,93)	<b>0,01</b>

#### **4.2. Evoluția indicilor hematologici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale**

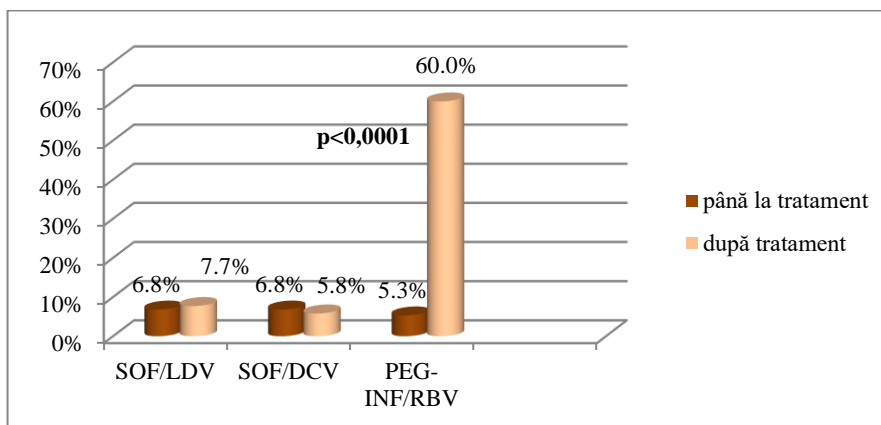
Monitorizarea pacienților cu HVC cronică pe parcursul tratamentului antiviral cu PEG-INF+RBV, a scos în evidență un șir de modificări a indicilor hematologici.

Dacă la inițierea tratamentului valorile medii ale tuturor indicilor hemoleucogramei erau în limitele normei, la 12 săptămâni de tratament concentrația hemoglobinei, eritrocitelor, trombocitelor și a leucocitelor în sângele periferic a diminuat substanțial și s-a menținut redusă până la finalizarea tratamentului. Astfel, nivelul mediu a hemoglobinei pacienților din lotul-

martor a diminuat de la  $141,69 \pm 1,59 \text{g/l}$ , la inițierea tratamentului, până la  $114,75 \pm 1,29 \text{g/l}$  către 12 săptămâni de tratament și a atins nivelul de  $118,09 \pm 1,64 \text{g/l}$  la 48 săptămâni de tratament antiviral. Nivelul mediu al trombocitelor - de la  $223,51 \pm 7,06 \times 10^9/\text{l}$ , la inițierea tratamentului, a scăzut la  $164,05 \pm 9,0 \times 10^9/\text{l}$  către 12 săptămâni de tratament antiviral și a atins nivelul de  $167,20 \pm 6,44 \times 10^9/\text{l}$ , la 48 săptămâni de tratament cu PEG-INF+RBV. De asemenea, a diminuat substanțial și nivelul mediu al leucocitelor: de la  $6,09 \pm 0,20 \times 10^9/\text{l}$ , la inițierea tratamentului, până la  $3,34 \pm 0,13 \times 10^9/\text{l}$ , către 12 săptămâni de tratament și a atins nivelul de  $3,08 \pm 0,24 \times 10^9/\text{l}$  la finele curei de tratament antiviral ( $p < 0,001$ ). Datele obținute în studiul nostru au demonstrat că anemia, trombocitopenia și leucopenia sunt reacții adverse la tratamentul cu PEG-INF și RBV.

Pentru a stabili dacă tratamentul antiviral cu preparate cu acțiune directă administrat pacienților din primele două loturi a influențat indicii hemoleucogramei, am decis să evaluăm care a fost rata anemiilor, trombocitopeniilor și a leucopeniilor până și după tratamentul administrat la toți pacienții luați în studiu. Rezultatele obținute sunt elucidate în Figurile 4.2., 4.3. și 4.4.

Analizând datele din figura 4.2., observăm că la pacienții din primele două loturi, la inițierea tratamentului, anemia a fost prezentă la câte 7 (6,8%) bolnavi și practic nu a suferit modificări după administrarea tratamentului cu PAAD. Totodată, s-a constatat că rata cazurilor de anemie pe parcursul administrării PEG-INF și RBV a crescut substanțial, de la 5 (5,3%) bolnavi la inițierea tratamentului, până la 57 (60,0%) subiecți, către 12 săptămâni de tratament și s-a menținut până la finalizarea tratamentului ( $p < 0,0001$ ). Această reacție adversă se datorează în mare parte Ribavirinei.



**Fig. 4.2. Frecvența cazurilor de anemie la pacienții tratați cu preparate antivirale**

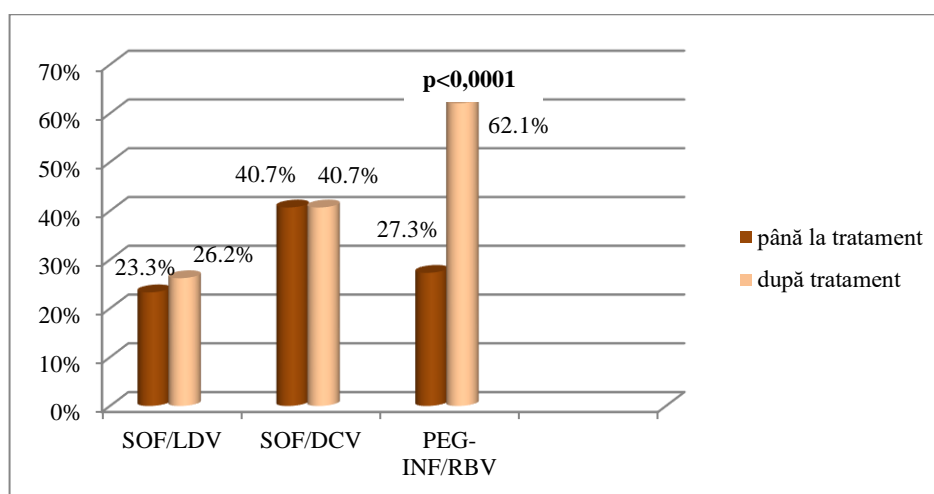
Pentru a determina riscul de dezvoltare a anemiei la pacienții care au administrat tratament cu PAAD raportat la pacienții care au luat PEG-INF+RBV, am determinat un șir de indici statistici, utilizând datele din tabelul 4.5.

**Tabelul 4.5. Riscul de dezvoltare a anemiei**

	Anemie prezentă	Anemie absentă	Total	95% ÎI, P
SOF+LDV	7	96	103	0,048 (0,020 – 0,15) $p < 0,0001$
PEG-INF+RBV	57	38	95	
Total	64	136	198	

Pornind de la faptul că  $RR=0,12$ ,  $PR=0,046$  și  $95\%II=0,048(0,020-0,15)$  sunt considerați factori puternici de protecție, probabilitatea de dezvoltare a anemiei la pacienții tratați cu preparate antivirale cu acțiune directă este foarte redusă ( $p<0,0001$ ).

Datele figurii 4.3. ne demonstrează că la inițierea tratamentului antiviral 24 (23,3%) bolnavi din I lot au înregistrat trombocitopenie, semnificativ mai puțini decât cei din lotul II – 42 (40,7%) ( $p=0,008$ ), însă, pe parcursul tratamentului cu PAAD, datele nu s-au modificat substanțial. Totodată, am constatat că rata trombocitopeniilor la pacienții tratați cu PEG-INF și RBV a crescut de la 26 (27,3%) bolnavi, la inițierea tratamentului, până la 59 (62,1%) către 12 săptămâni de tratament, și s-a menținut până la finalizarea tratamentului ( $p<0,0001$ ). Trombocitopenia este considerată reacție adversă la administrarea PEG-INF.



**Fig. 4.3. Frecvența cazurilor de trombocitopenie la pacienții tratați cu preparate antivirale**

Pentru a determina riscul de dezvoltare a trombocitopeniei la pacienții care au administrat tratament cu PAAD raportat la pacienții care au luat PEG-INF+RBV, am calculat un șir de indici statistici, utilizând datele din tabelul 4.6.

**Tabelul 4.6. Riscul de dezvoltare a trombocitopeniei**

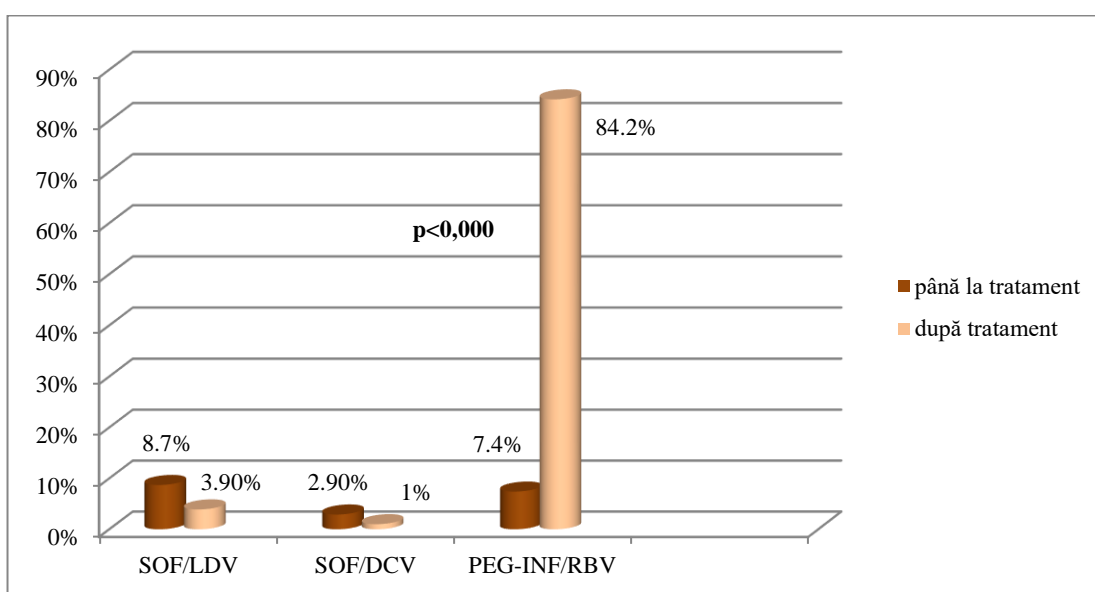
	Trombocitopenie prezentă	Trombocitopenie absentă	Total	95%II, P
SOF+LDV	24	79	103	0,18 (0,1-0,34) $p<0,0001$
PEG-INF+RBV	59	36	95	
Total	83	115	198	

Pornind de la faptul că  $RR=0,37$ ,  $PR=0,18$  și  $95\%II=0,18(0,1-0,34)$  sunt considerați factori puternici de protecție, probabilitatea de dezvoltare a trombocitopeniei pacienților tratați cu preparate antivirale cu acțiune directă este minimă ( $p<0,0001$ ).

Analiza frecvenței cazurilor de leucopenie la pacienții luați la tratament antiviral (figura 4.4.) a demonstrat că, la inițierea tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă, doar 9(8,7%) bolnavi din primul lot și 3 (2,9%) din lotul II au înregistrat leucopenii. În urma tratamentului administrat, am observat o dinamică pozitivă, astfel că la finele tratamentului



leucopenia a persistat doar la 4 (3,9%) bolnavi din I lot și la 1 (1%) pacient din lotul II. În lotul pacienților tratați cu PEG-INF și RBV rata leucopeniilor a crescut substanțial, de la 7 (7,4%) până la 80 (84,2%) bolnavi, către 12 săptămâni de tratament, care s-au menținut până la 48 de săptămâni ale curei și după 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului, diferența fiind statistic semnificativă ( $p < 0,0001$ ). Leucopenia la fel ca și trombocitopenia este interpretată ca reacție adversă la administrarea PEG-INF. Pe lângă indicii descriși mai sus, am constatat că până la inițierea tratamentului antiviral la 60 (58,3%) de bolnavi din I lot și 62 (60,2%) din lotul II s-a stabilit devierea formulei leucocitare spre stânga, cu majorarea nesegmentatelor. După finalizarea tratamentului antiviral cu PAAD, devierea formulei leucocitare spre stânga s-a menținut la 39 (37,8%) bolnavi din I lot și 40 (38,8%) din lotul II, diferențele fiind veridice ( $p < 0,01$ ).



**Fig. 4.4. Frecvența cazurilor de leucopenie la pacienții tratați cu preparate antivirale**

Pentru a determina riscul de dezvoltare a leucopeniei la pacienții care au administrat tratament cu PAAD, raportat la pacienții care au luat PEG-INF+RBV, am determinat unii indici statistici, utilizând datele din tabelul 4.7.

**Tabelul 4.7. Riscul de dezvoltare a leucopeniei**

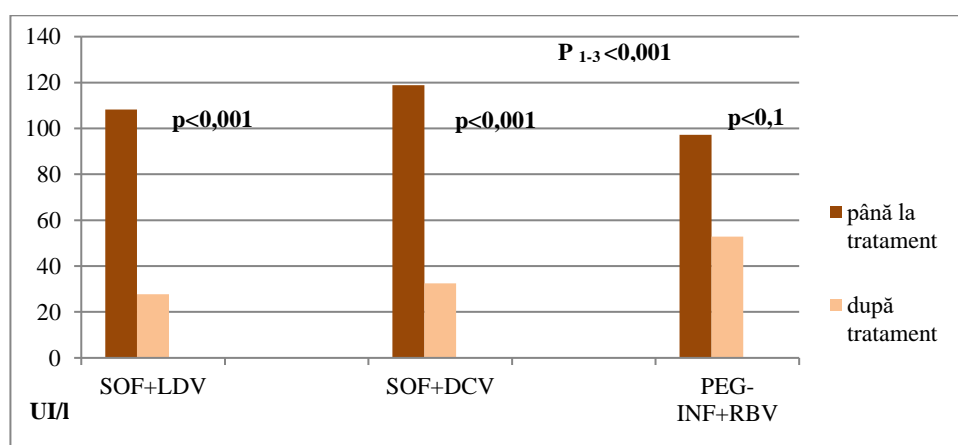
	Leucopenie prezentă	Leucopenie absentă	Total	95%ÎÎ, P
SOF+LDV	4	99	103	0,008 (0,002-0,02) $p < 0,0001$
PEG-INF+RBV	80	15	95	
Total	84	114	198	

Pornind de la faptul că  $RR=0,05$  și  $PR=0,008$ ,  $95\%ÎÎ=0,008(0,002-0,02)$  sunt considerați factori puternici de protecție, probabilitatea de dezvoltare a leucopeniei la pacienții tratați cu preparate antivirale cu acțiune directă este foarte joasă ( $p < 0,0001$ ).

### 4.3. Evoluția indicilor biochimici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale

Activitate citolitică am stabilit în toate loturile de bolnavi, mai pronunțată fiind în lotul I și II unde, nivelul mediu al ALAT a depășit de peste 2 ori limita normei, nivelul ALAT fiind, respectiv,  $108,23 \pm 12,22$  UI/l și  $118,8 \pm 14,78$  UI/l, iar la pacienții din lotul III s-a înregistrat ALAT majorat de până la 2 ori peste limita superioară a normei –  $97,2 \pm 10,7$  UI/l ( $p > 0,05$ ).

Pe parcursul tratamentului antiviral s-a înregistrat ameliorarea unui șir de indici biochimici, în special diminuarea semnificativă a sindromului citolitic, în toate loturile examinate ( $p < 0,001$ ). Dacă la pacienții din primele două loturi nivelul mediu al ALAT a atins limitele normei, respectiv,  $27,73 \pm 1,2$  UI/l și  $32,42 \pm 1,89$  UI/l, atunci la pacienții din lotul martor nivelul mediu al ALAT a depășit ușor limita superioară a normei, fiind  $52,88 \pm 1,85$  UI/l.



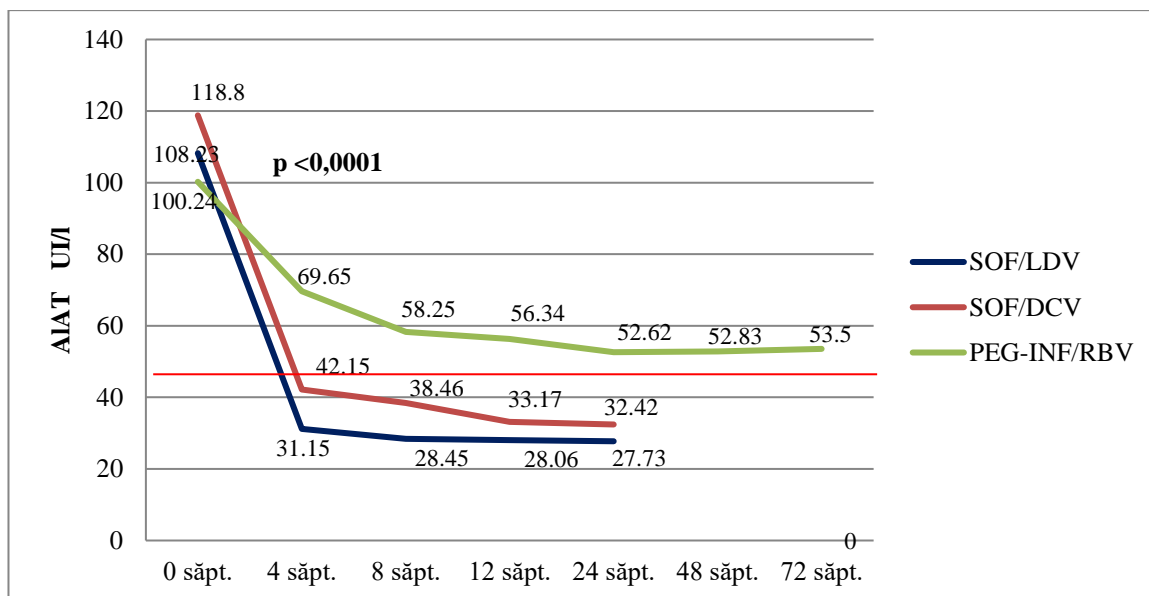
**Fig. 4.5. Dinamica activității ALAT la bolnavii cu HVC cronică pe parcursul tratamentului antiviral**

Nivelul mediu al bilirubinei totale la începutul tratamentului a fost similar în toate loturile și nu a depășit limitele normei. Pe parcursul tratamentului, bilirubina totală a diminuat proporțional în toate loturile, diferența neavând semnificație statistică ( $p > 0,05$ ).

În primele două loturi, pe parcursul tratamentului cu PAAD, dinamica pozitivă a activității citolitice a fost însoțită și de o micșorare semnificativă a nivelului fosfatazei alcaline și GGTP ( $p < 0,001$ ), pe când la pacienții din lotul-martor acești indici nu s-au îmbunătățit substanțial ( $p > 0,05$ ).

În rezultatul tratamentului cu PAAD, am stabilit că la pacienții din I lot s-au redus valorile medii ale amilazei serice, la pacienții cu semne clinice de pancreatită, de la  $89,44 \pm 4,83$  U/l până la  $67,56 \pm 2,94$  U/l ( $p < 0,001$ ), și la cei din lotul II, corespunzător – de la  $99,14 \pm 5,25$  U/l până la  $82,45 \pm 3,09$  U/l ( $p < 0,01$ ), spre deosebire de pacienții din lotul-martor, în care diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p > 0,05$ ).

La toți pacienții luați în studiu au fost analizate rezultatele probelor biochimice la inițierea tratamentului, la 4, 8, 12, 24 săptămâni, iar la cei care au continuat tratamentul cu PEG-INF și RBV suplimentar la 48 și 72 săptămâni.

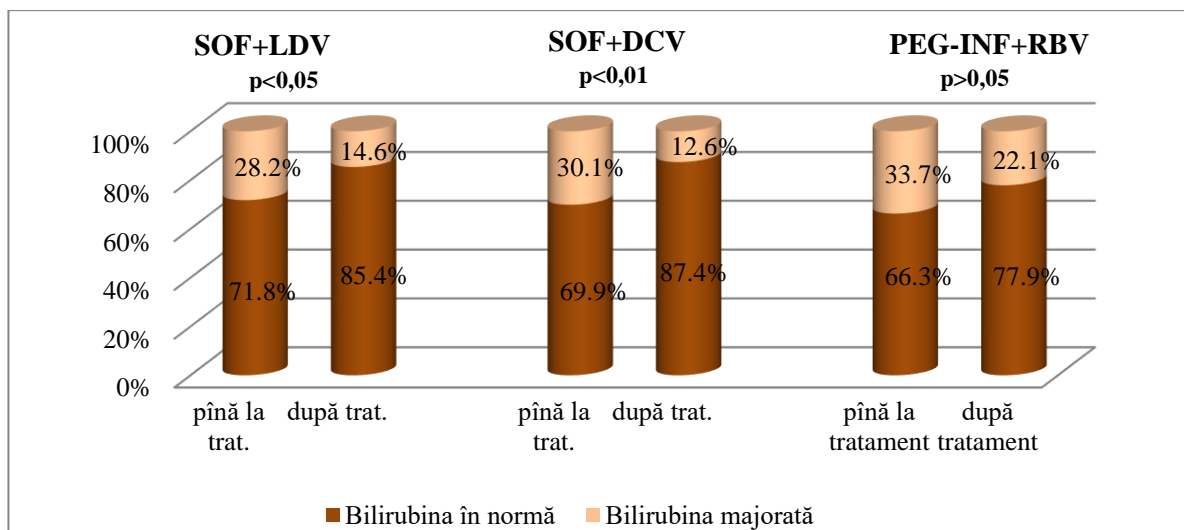


**Fig. 4.6. Dinamica activității ALAT la pacienții cu HVC cronică tratați cu preparate antivirale**

În primele două loturi s-a depistat o descreștere semnificativă a activității ALAT, astfel că la 4 săptămâni de tratament cu PAAD ritmul de descreștere a valorilor medii ale ALAT a fost de 3,47 ori în I lot și de 2,81 ori la cei din lotul II, au ajuns la parametrii normali și s-au menținut pe parcursul tratamentului și după finalizarea lui ( $p < 0,0001$ ). La pacienții din lotul III, la 4 săptămâni de tratament ritmul de descreștere a valorilor medii ale ALAT a fost de 1,44 ori, semnificativ mai mic decât în primele două loturi, s-a redus în continuare către 8 și 12 săptămâni de tratament, dar a depășit valorile normale și către finalizarea curei de tratament a crescut nesemnificativ din contul pacienților care au avut eșec biochimic și virusologic.

Analizând dinamica activității citolitice la pacienții din primele două loturi, am constatat că toți bolnavii care au avut răspuns biochimic la sfârșitul tratamentului au menținut aceleași rezultate și peste 12 săptămâni de la finalizarea lui. În lotul bolnavilor tratați cu PEG-INF+RBV, din 79 (83,1%) subiecți care au avut transaminazele normale la 12 săptămâni de tratament, 77 (81,1%) - le-au menținut la valori normale către 48 și 72 săptămâni de tratament.

Deci, preparatele antivirale cu acțiune directă au înregistrat un răspuns biochimic semnificativ mai bun, chiar din prima lună de tratament, spre deosebire de regimul cu PEG-INF+RBV, care nu a atins limitele normei activității citolitice nici către finalizarea tratamentului ( $p < 0,001$ ). Pe lângă ameliorarea substanțială a activității citolitice, la pacienții din primele două loturi care au primit tratament cu PAAD, s-au îmbunătățit vădit și alți indici biochimici. Astfel, la peste 50% din pacienții cu nivel crescut al bilirubinei, la inițierea tratamentului, bilirubina totală s-a normalizat, după finalizarea lui ( $p < 0,05$ ) și ( $p < 0,01$ ), respectiv. În lotul pacienților care au urmat PEG-INF+RBV ameliorarea bilirubinei totale a fost nesemnificativă statistic ( $p > 0,05$ ). Diferențe semnificative între loturile examinate la ameliorarea bilirubinei nu s-au depistat ( $p_{1-3} > 0,05$ ) (fig.4.7.).

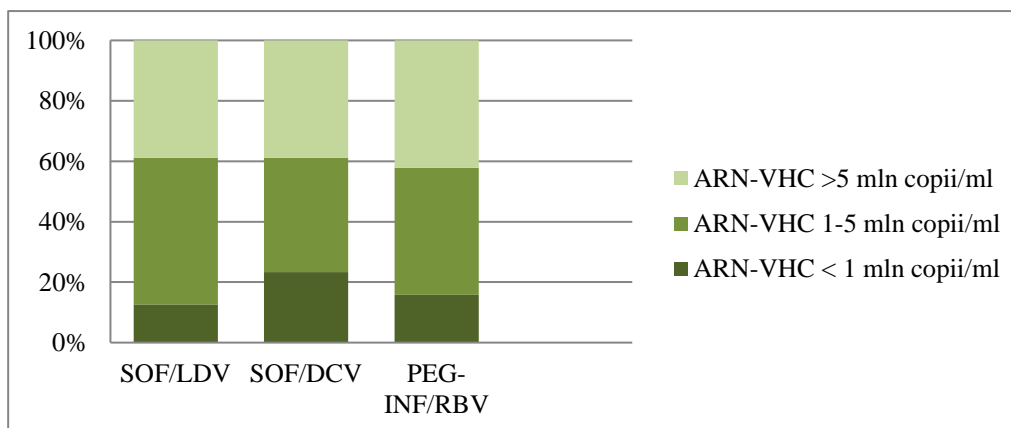


**Fig.4.7. Dinamica bilirubinei la pacienții tratați cu diferite scheme de preparate antivirale**

Ameliorarea indicilor GGTP a fost stabilită la pacienții din toate loturile examinate. Diferențe semnificative între loturi nu au fost înregistrate ( $p < 0,05$ ). Fosfataza alcalină s-a ameliorat substanțial la pacienții tratați cu Sofosbuvir + Daclatasvir ( $p < 0,05$ ). În celelalte loturi, deși a fost înregistrată normalizarea fosfatazei alcaline la o parte din pacienți, diferențele nu au avut semnificație statistică ( $p < 0,05$ ). Amilaza sângelui s-a normalizat la pacienții din toate loturile examinate, rezultate mai bune au fost obținute de pacienții tratați cu Sofosbuvir + Ledipasvir, dintre care la 16,5% amilaza serică a atins limita normei ( $p < 0,001$ ), la 12,6% din cei tratați cu Sofosbuvir + Daclatasvir ( $p < 0,05$ ) și la 12,6% subiecți din lotul-martor ( $p < 0,01$ ).

#### 4.4. Eficacitatea schemelor de tratament antiviral Interferon-free și a celei cu PEG-INF și Ribavirină la pacienții cu HVC cronică

Pacienții cu HVC cronică înrolați în studiu au urmat trei scheme de tratament. Bolnavii din primul lot (103) au urmat Sofosbuvir și Ledipasvir timp de 12 săptămâni, cei din lotul II (103) – Sofosbuvir și Daclatasvir timp de 12 săptămâni. Bolnavilor din lotul III (95) li s-a administrat terapia combinată, cu PEG-IFN și Ribavirină (1000-1200 mg), în funcție de masa corporală, timp de 48 săptămâni.



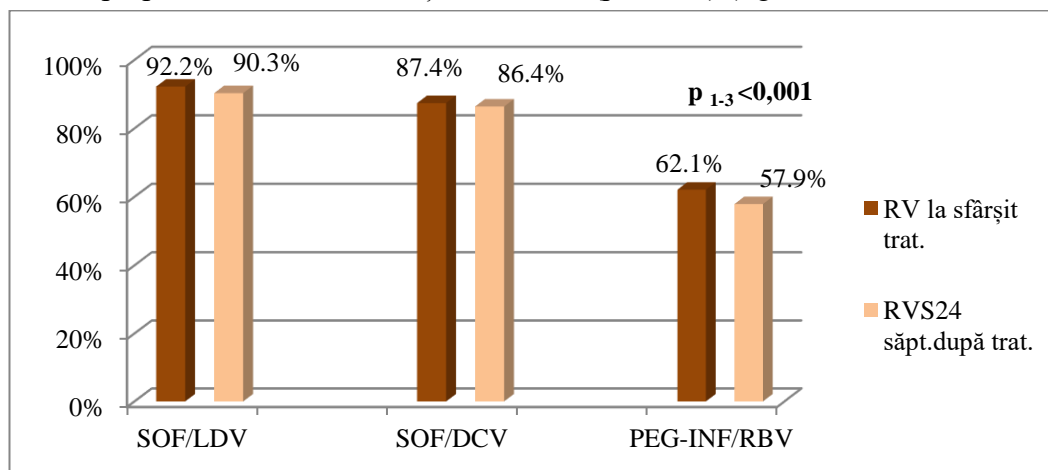
**Fig.4.8. Gradele viremiei ARN-VHC la inițierea tratamentului antiviral**

Pentru a evalua eficacitatea diferitelor scheme de tratament, a fost determinat nivelul viremiei ARN-VHC cantitativ, prin PCR – *real-time*. Analizând aceste date, am constatat că majoritatea pacienților cu HVC cronică au avut viremia moderată și înaltă.

După finalizarea curei de tratament (12 săptămâni), la pacienții din primele două loturi a fost investigat nivelul ARN-VHC cantitativ. La 95 (92,2%) de bolnavi, care au urmat tratamentul cu SOF/LDV, și la 90 (87,4%) din cei care au primit SOF/DCV, ARN-VHC a fost nedetectabil. Eșec virusologic la sfârșitul tratamentului a fost înregistrat la 8 (7,8%) subiecți din I lot și la 13(12,6%) – din lotul II. Peste 24 săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral, a fost evaluat răspunsul virusologic susținut. ARN-VHC nedetectabil s-a menținut la 93(90,3%) persoane din I lot și la 89(86,4%) – din lotul II. Deși rata RVS<sub>24</sub> la bolnavii care au urmat SOF/LDV a fost mai înaltă decât la cei care au primit SOF/DCV, diferențele nu au avut semnificație statistică ( $p>0,05$ ).

Pe parcursul tratamentului cu PEG-INF și RBV, pacienții din lotul III au fost examinați virusologic, la inițierea tratamentului, la 12, 24, 48 și 72 de săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament antiviral, la 60 (63,2%) de pacienți din lotul-martor a fost constatată dispariția ARN-VHC, care s-a menținut și la 24 săptămâni de tratament. Persistența ARN-VHC a fost stabilită la 35 (36,8%) pacienți, la care viremia a scăzut  $>2 \log 10$ .

La 48 săptămâni de tratament cu PEG-INF și RBV, ARN-VHC nedetectabil au avut 59 (62,1%) pacienți, iar peste 24 săptămâni după finalizarea tratamentului răspunsul virusologic susținut s-a menținut la doar 55 (57,9%) subiecți, semnificativ mai puțini, decât în loturile care au administrat preparate antivirale cu acțiune directă ( $p<0,001$ ) (figura 4.9).



**Fig. 4.9. Răspunsul la tratament antiviral a pacienților cu HVC cronică**

Pentru a determina riscul relativ al lipsei răspunsului la tratament pacienților care au urmat Sofosbuvir + Ledipasvir, raportat la cei tratați cu PEG-INF + RBV, am calculat un șir de indici statistici, utilizând datele din tabelul 4.8.

**Tabelul 4.8. Riscul lipsei RVS la pacienții tratați cu SOF + LDV**

Loturile studiate	Viremie pozitivă	Viremie negativă	Total	95% ÎI, P
SOF + LDV	10	93	103	0,15 (0,068-0,32), $p<0,0001$
PEG-INF + RBV	40	55	95	
Total	50	148	198	

Pornind de la faptul că  $RR = 0,21$ ,  $PR = 0,15$  și  $95\% \text{ Î} = 0,15$  (0,068-0,32),  $p < 0,0001$  sunt considerați factori de protecție puternici, riscul ca pacienții tratați cu Sofosbuvir + Ledipasvir să nu înregistreze răspuns la tratament este foarte mic, spre deosebire de cei tratați cu PEG-INF + Ribavirină.

Pentru a evalua riscul relativ al lipsei răspunsului la tratament pacienților care au urmat Sofosbuvir + Daclatasvir, raportat la cei tratați cu PEG-INF + RBV, am calculat un șir de indici statistici, utilizând datele din tabelul 4.9.

**Tabelul 4.9. Riscul lipsei RVS la pacienții tratați cu SOF + DCV**

Loturile studiate	Viremie pozitivă	Viremie negativă	Total	95% Î, P
SOF + DCV	14	89	103	0,22 (0,11-0,43), $p < 0,0001$
PEG-INF + RBV	40	55	95	
Total	54	144	198	

Ținând cont de faptul că  $RR = 0,33$ ,  $PR = 0,22$  și  $95\% \text{ Î} = 0,22$  (0,11-0,43),  $p < 0,0001$  sunt considerați factori de protecție puternici, riscul ca pacienții tratați cu Sofosbuvir + Daclatasvir să nu răspundă la tratamentul antiviral este foarte mic, spre deosebire de cei tratați cu PEG-INF + Ribavirină.

Pentru a stabili factorii predictivi ai RVS la tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină în lotul examinat, am studiat un șir de indici la inițierea tratamentului: vârsta pacienților, sexul, nivelul ALT, ARN-VHC, gradul de fibroză hepatică și genotipul VHC la pacienții care au obținut RVS.

**Tabelul 4.10. Factorii predictivi ai RVS la tratamentul cu PEG-INF și RBV**

Factorii	RVS n=55	Total n=95	%	95% Î	P
<b>Vârsta</b>					
≤40 ani	17	25	68,0	1,0	
41-60 ani	36	63	57,1	0,63(0,24-1,67)	0,35
≥60 ani	2	7	28,6	0,19(0,03-1,19)	0,07
<b>Sex</b>					
Bărbați	29	53	54,7	1,0	
Femei	26	42	61,9	1,34(0,59-3,07)	0,48
<b>AIAT</b>					
norma	27	45	60,0	1,0	
> norma	28	50	56,0	0,85(0,37-1,92)	0,69
<b>ARN-VHC</b>					
< 1 mln copii/ml	11	15	73,3	1,0	
1-5 mln copii/ml	28	40	70,0	0,85(0,22-3,21)	0,81
>5 mln copii ml	16	40	40	0,24(0,07-0,9)	<b>0,03</b>
<b>Gradul de fibroză</b>					
0-1	14	27	51,9	1,0	
2-3	27	42	64,3	1,67(0,62-4,47)	0,31
<b>Genotip</b>					
1	50	84	59,5	1,0	
neidentificat	5	11	45,5	0,57(0,16-2,01)	0,38

Grupul pacienților cu ARN-VHC > 5mln copii/ml la inițierea tratamentului a înregistrat semnificativ mai rar (40%) RVS spre deosebire de cei cu o viremie mai joasă de 1 mln copii/ml (73,3%) și cei cu viremia 1-5 mln copii/ml (70%),  $95\% \text{ Î} = 0,24(0,07-0,9)$ ,  $p = 0,03$ . Deci, nivelul

viremiei la pacienții tratați cu PEG-INF și Ribavirină poate fi considerat un factor predictiv important al răspunsului la tratament.

**Tabelul 4.11. Factorii predictivi ai RVS la tratamentul cu Sofosbuvir+Ledipasvir**

Factorii	RVS n=93	Total n=103	%	95%Î	P
<b>Vârsta</b>					
≤40 ani	22	24	91,6	1,0	
41-60 ani	51	56	91,1	0,93(0,17-5,15)	0,93
≥60 ani	20	23	86,9	0,61(0,09-4,01)	0,60
<b>Sex</b>					
Bărbați	48	51	94,1	1,0	
Femei	45	52	86,5	0,40(0,10-1,65)	0,21
<b>AIAT</b>					
norma	18	22	81,8	1,0	
> norma	75	81	92,6	2,78(0,71-10,89)	0,14
<b>ARN-VHC</b>					
< 1 mln copii/ml	13	13	100	1,0	
1-5 mln copii/ml	43	50	86,0	0,21(0,01-4,01)	0,30
>5 mln copii ml	37	40	92,5	0,40(0,02-8,20)	0,55
<b>Gradul de fibroză</b>					
0-1	49	52	94,2	1,0	
2-3	44	51	86,3	0,38(0,09-1,58)	0,19
<b>Genotip</b>					
1	88	98	89,8	1,0	
2,3,4	1	1	100	0,36(0,01-9,31)	0,53
neidentificat	4	4	100	1,06(0,05-21,25)	0,97

**Tabelul 4.12. Factorii predictivi ai RVS la tratamentul cu Sofosbuvir+Daclatasvir**

Factorii	RVS n=89	Total n=103	%	95%Î	P
<b>Vârsta</b>					
≤40 ani	24	27	88,9	1,0	
41-60 ani	47	53	88,7	0,98(0,23-4,26)	0,98
≥60 ani	18	23	78,3	0,45(0,09-2,13)	0,31
<b>Sex</b>					
Bărbați	46	53	86,8	1,0	
Femei	43	50	86	0,93(0,30-2,88)	0,91
<b>AIAT</b>					
norma	14	18	77,8	1,0	
> norma	75	85	88,2	2,14(0,59-7,8)	0,25
<b>ARN-VHC</b>					
< 1 mln copii/ml	22	24	91,7	1,0	
1-5 mln copii/ml	33	39	84,6	0,50(0,09-2,70)	0,42
>5 mln copii ml	34	40	85	0,52(0,10-2,79)	0,44
<b>Gradul de fibroză</b>					
0-1	15	18	83,3	1,0	
2-3	74	85	87	1,35(0,33-5,41)	0,68
<b>Genotip</b>					
1	60	71	84,5	1,0	
2,3,4	17	17	100	6,65(0,37-118,64)	0,20
neidentificat	2	15	80	0,73(0,17-3,03)	0,66

Analizând factorii predictivi ai RVS la tratamentul cu PAAD (tabelul 4.11 și 4.12), am stabilit că au obținut mai frecvent RVS pacienții cu activitate citolitică înaltă, în comparație cu cei la care nivelul transaminazelor a fost în limitele normei. De asemenea, au înregistrat RVS mai frecvent pacienții de vârstă mai tânără, în comparație cu cei  $\geq 60$  ani. Pornind de la datele obținute, putem concluziona că vârsta, sexul, nivelul viremiei, gradul de fibroză hepatică și genotipul nu au semnificație predictivă a RVS la tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă. Totodată, la pacienții cu sindrom citolitic mai avansat ar putea să crească șansa de RVS.

Tratamentul HVC cronice cu preparate antivirale cu acțiune directă a fost tolerat bine, 28 (13,6%) pacienți au prezentat reacții adverse minore pe parcursul tratamentului și nici un pacient nu a necesitat întreruperea curei de tratament (tabelul 4.13).

**Tabelul 4.13. Reacțiile adverse la tratamentul cu preparate antivirale la pacienții cu HVC cronică**

Indicii	SOF+ LDV	SOF+ DCV	PEG-INF +RBV	95% Î, P <sub>1-2</sub>	RR <sub>1-3</sub>	95% Î, P <sub>1-3</sub>
	I	II	III			
	n=103	n=103	n=95			
Simptome de intoxicație generală, febră, n (%)	0	0	76 (80,0)		0	0,001 (0,0001-0,02), p<0,0001
Astenie, n (%)	4 (3,9)	5 (4,9)	56 (58,9)	0,79 (0,21-3,04), p = 0,73	0,07	0,028 (0,009-0,083), p<0,0001
Cefalee, n (%)	4 (3,9)	3 (2,9)	46 (48,4)	1,34 (0,29-6,17), p = 0,70	0,08	0,043 (0,015-0,126), p<0,0001
Greață, n (%)	2 (1,9)	4 (3,9)	37 (38,9)	0,49 (0,08-2,73), p = 0,42	0,05	0,031 (0,007-0,133), p<0,0001
Insomnie, n (%)	3 (2,9)	2 (1,9)	35 (36,8)	1,51 (0,25-9,26), p = 0,65	0,08	0,051 (0,015-0,174), p<0,0001
Crize hipertonice, n (%)	0	1 (0,97)	0	0,33 (0,01-8,19), p = 0,50		
Scădere ponderală, n (%)	0	0	9(9,5)		0	0,044 (0,002-0,766), p<0,05
Erupții cutanate, n (%)	0	0	24 (25,2)		0	0,014 (0,0008-0,24), p <0,001
Anemie, n (%)	1 (0,9)	0	52 (54,7)	3,03(0,12-75,2) p= 0,50	0	0,003 (0,0002-0,05), p<0,001
Leucopenie, n (%)	0	0	73 (76,8)		0	0,002 (0,0001-0,03), p<0,0001
Trombocitopenie, n (%)	3(2,9)	0	33 (34,8)	7,21(0,37-141,3) p= 0,19	0	0,009 (0,0005-0,15), p<0,001
Stare de depresie, n (%)	0	0	21 (22,1)		0	0,016 (0,001-0,28), p<0,001
Alopecie, n (%)	0	0	7 (7,4)		0	0,057 (0,0032- 1,01), p=0,05

Pe parcursul tratamentului antiviral cu PEG-INF și Ribavirină un număr substanțial mai mare de bolnavii - 76 (80%), au relatat cel puțin o reacție adversă. Astfel febră și alte semne de intoxicație generală au fost stabilite la 76 (80%) bolnavi, astenie – la 56 (58,9%), cefalee – la 46



(48,4%), greață – la 37 (39,9%), insomnie – la 35 (36,8%), erupții cutanate au apărut la 24 (24,5%), stare de depresie – la 21 (22,1%), scăderea masei corporale – la 9 (9,5%) și alopecie – la 7 (7,37%) subiecți.

### CONCLUZII GENERALE

1. HVC cronică a afectat persoanele cu vârsta medie  $49,23 \pm 0,7$  ani, în 84,4% de cazuri infectate cu genotipul 1. La 50% dintre ei maladia a evoluat cu manifestări clinice minime și activitate citolitică joasă. Pacienții cu vârsta de peste 50 ani, în comparație cu cei sub 50 ani, au înregistrat durata mai mare a maladii ( $12,19 \pm 0,61$  ani), gradul de fibroză hepatică mai avansat ( $2,22 \pm 0,07$ ), sindrom citolitic mai exprimat ( $112,53 \pm 14,02$  UI), în 65,5% cazuri s-au dezvoltat manifestări extrahepatice și la 68,3% dintre ei boala a decurs pe fundalul maladiilor concomitente ale tractului digestiv ( $p < 0,001$ ).
2. În toate loturile de studiu, tratamentul antiviral a redus durata de manifestare a sindroamelor clinice de bază ( $p < 0,001$ ). În loturile de tratament cu PAAD, la 52% dintre pacienți a dispărut icterul și s-a redus hepatomegalia, spre deosebire de 11,6% - la cei cu PEG-INF+RBV ( $p < 0,001$ ).
3. Rezultatele cercetărilor au demonstrat că în cazul tratamentului cu PAAD riscul dezvoltării complicațiilor hematologice este mult mai redus, comparativ cu tratamentul cu PEG-INF+RBV. Pentru dezvoltarea anemiei – RR=0,11, 95% ÎÎ-0,048(0,020-0,12), ( $p < 0,0001$ ); pentru dezvoltarea trombocitopeniei – RR=0,37, 95% ÎÎ-0,18(0,1-0,34), ( $p < 0,0001$ ); pentru dezvoltarea leucopeniei – RR=0,05, 95% ÎÎ-0,008(0,002-0,02), ( $p < 0,0001$ ).
4. Tratamentul antiviral cu PAAD la pacienții cu HVC cronică a înregistrat răspuns virologic susținut în 90,3% cazuri, la cei care au primit Sofosbuvir + Ledipasvir și în 86,4% - la cei cărora li s-a administrat Sofosbuvir + Daclatasvir, iar la cei tratați cu PEG-INF + RBV – în 53,7% cazuri.
5. HVC cronică asociată cu manifestări extrahepatice a înregistrat RVS mai bun la tratamentul cu PAAD (96,7%,  $p=0,03$ ) și cu PEG-INF+RBV (75%,  $p=0,01$ ), în comparație cu cazurile fără manifestări extrahepatice (83% și 49,2% respectiv). Durata maladii din momentul depistării și prezența maladiilor concomitente ale tractului digestiv nu au influențat obținerea RVS.
6. Factorul predictiv de bază al RVS la tratamentul cu PEG-INF+RBV a fost nivelul viremiei VHC. Pacienții cu ARN-VHC sub 1 mln copii/ml au înregistrat RVS mai bun, în comparație cu cei cu viremia peste 5 mln copii/ml ( $p=0,03$ ). În cazul tratamentului cu PAAD nu au fost identificați factorii predictivi ai RVS.
7. Tratamentul antiviral cu PAAD a fost suportat bine, înregistrând reacții adverse la 13,6% pacienți și nu a necesitat corectarea dozelor pe durata terapiei. Tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină a înregistrat reacții adverse multiple la 80% pacienți, care au impus ajustarea dozei de Ribavirină la 11 pacienți și anularea medicației în 2 cazuri ( $p < 0,0001$ ).

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Schemele de tratament Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg/zi și Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg/zi administrate pe cale orală, cu durata curei de 12 săptămâni se recomandă în calitate de tratament antiviral de prima linie în toate formele de hepatită virală C.
2. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu HVC cronică trebuie să includă datele clinice, hemogramei, biochimice, ARN-VHC cantitativ, genotipul virusului C, gradul de fibroză hepatică, precum și interrelațiile dintre ele pentru efectuarea evaluării obiective a fiecărui caz de boală și asigurarea managementului eficient.
3. Supravegherea pacienților care au obținut răspuns virusologic susținut se recomandă de continuat cu evaluarea probelor biochimice o dată pe an. În cazul majorării activității citolitice se recomandă evaluarea ARN-VHC cantitativ în vederea evaluării recăderilor și a posibilelor reinfectări, ținând cont că Anti-HCV rămân pozitivi mai mulți ani.
4. Pacienților care suferă de diabet zaharat, boala hipertonică, cardiopatie ischemică, tiroidita autoimună, vasculita cutanată necrozantă și alte maladii autoimune, care pot fi considerate ca manifestări extrahepatice ale virusului hepatitic C, li se recomandă investigarea Anti-HCV pentru depistarea cazurilor noi de HVC cronică și inițierea tratamentului antiviral.

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. AFDHAL, N. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med., 2014a. 370:1483-93. ISSN: 1533-4406.
2. AFDHAL, N. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med., 2014b. 370:1889-98. ISSN: 1533-4406.
3. Agenția Națională pentru Sănătate Publică. *Notă informativă cu privire la realizarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021*, 2017, p.5-6. <https://msmps.gov.md/ro/content/nota-informativa-cu-privire-la-realizarea-programului-national-de-combatere-hepatitelor> (cit.10.01.19).
4. BACON, B. et al. *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011;364:1207-17. ISSN: 1533-4406.
5. CARITHERS, R.L., EMERSON, S.S. *Terapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials*. Hepatology, 1997; 26(supl): 83S-88S. ISSN: 1527-3350
6. DEUFFIC-BURBAN, S. et al. *HCV burden in Europe: impact of national treatment practices on future HCV-related morbidity and mortality though a modeling approach*. Hepatology, 2011; 54: 45-60. ISSN : 1527-3350
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol, 2018. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c/> (cit. 10.01.19)
8. HOLBAN T. Hepatitele virale B, C acute, cronice și mixte (particularități clinice, evolutive, imunologice și de tratament). Teza de dr.hab.șt.med., Chișinău, 2009, 213 p.

9. HOOFNSGLE, J. et al. *Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report.* N Engl J Med, 1986; 315: 1575–1578. ISSN: 1533-4406.
10. JACOBSON, I. et al. *Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naive patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST 1 and 2 phase III trials.* Hepatology, 2013;58:Abstract 1122. ISSN: 1527-3350.
11. JACOBSON, I. et al. *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.* N Engl J Med, 2011;364:2405-16. ISSN: 0028-4793.
12. KOWDLEY, K. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis.* N Engl J Med, 2014;370:1879–1888. ISSN: 1533-4406.
13. LOK, A.S. et al. *Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease.* Gastroenterology, 2009; 136: 138-148. ISSN: 0016-5085.
14. MC HUTCHISON, J. et al. *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C.* Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med, 1998;339:1485-92. ISSN: 1533-4406.
15. MC HUTCHISON, J.G. et al. *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.* N Engl J Med, 2009b;361:580-93. ISSN: 1533-4406.
16. NDJOMOU, J., PYBUS, O., MATZ, B. *Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates indicates a unique pattern of endemic infection in Cameroon.* J Gen Virol, 2003;84:2333-41. ISSN: 1465-2099.
17. NEGRO, F. et al. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C.* Gastroenterology, 2015;149:1345-60. ISSN: 0016-5085.
18. PARASCHIV, A. *Studiu epidemiologic retrospectiv privind morbiditatea prin hepatite cornice și ciroze hepatice.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. nr.2 (54), 2017. p.201-205. ISSN:1857-0011.
19. PÂNTEA, V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic și profilaxie).* Chișinău, 2014, 259p. ISBN: 978-9975-57-160-9.
20. POORDAD, F. et al. *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.* N Engl J Med, 2011;364:1195-1206. ISSN: 1533-4406.
21. WHO, 2016 [https://www.who.int/hiv/pub/arv/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/arv/global-AIDS-update-2016_en.pdf) , (accesat 27.12. 2018).
22. ZENG, Q. et al. *Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study.* J Hepatol, 2017; 66(6):1123-1129. ISSN: 1600-0641.
23. ZEUZEM, S. et al. *Telaprevir for retreatment of HCV infection.* N Engl J Med, 2011;364:2417-28. ISSN: 1533-4406.

## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

### 1. Articole în reviste științifice

- 1.1. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei
  - categoria B
- 1.1.1. AVRICENCO, M., RUSSU, I., BABA, L. Eficacitatea terapeutică a preparatelor antivirale cu acțiune directă la pacienții cu ciroză hepatică prin virus hepatic C. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, nr. 7(74), pp. 92-95. ISSN 1729-8687.
- 1.1.2. RUSSU, I., AVRICENCO, M., HOLBAN, T. Eficacitatea tratamentului antiviral cu Sofosbuvir și Ledipasvir în hepatita virală cronică C. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018, nr. 1-2(75-76), pp. 79-82. ISSN 1729-8687.
- 1.1.3. RUSSU, I., HOLBAN, T. Eficacitatea preparatelor antivirale cu acțiune directă în tratamentul pacienților cu hepatită virală C cronică. În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2018, nr. 17(4), pp. 51-59. ISSN: 2345-1467.
- 1.1.4. RUSSU, I. Antiviral therapy in chronic hepatitis C virus infection. În: *Moldovan Medical Journal*. 2019, nr. 62 (3), pp. 18-23. ISSN: 2537-6381.
- categoria C
- 1.1.5. AVRICENCO, M., RUSSU, I., HOLBAN, T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică: experiența unui centru. În: *Arta Medica*. 2020, nr. 3(76), pp. 8-13. ISSN: 1810-1852.
- în reviste aflate în proces de acreditare:
- 1.1.6. RUSSU, I., HODOROGEA, L., HOLBAN, T. The efficacy of direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. In: *One Health & Risk Management*. 2020, nr. 1, pp. 4-11. ISSN: 2587-3458.

### 2. Articole în culegeri științifice

- 2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)
- 2.1.1. AVRIVENCO, M., RUSSU, 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”*, Conferința națională de patologie infecțioasă, ediția a IV-a. Iași, România, 2018, pp.14-19.
- 2.1.2. RUSSU, I. Terapia hepatitei virale C cronice cu preparate antivirale cu acțiune directă. În: *Conferința națională de patologie infecțioasă Provocarea teoriei în practica medicală curentă, ediția a V-a*. Iași, România, 2019, pp. 332-339. ISBN: 978-606-544-607-6.
- 2.1.3. AVRICENCO, M., RUSSU, I., HOLBAN, T. Eficacitatea Sofosbuvir și Ledipasvir / Daclatasvir în asociere cu Ribavirină la pacienți cu ciroză hepatică cu VHC. În: *Conferința națională de patologie infecțioasă „Provocarea teoriei în practica medicală curentă”, ediția a V-a*. Iași, România. 2019, pp. 35-42. ISBN: 978-606-544-607-6.
- 2.2. în alte culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova
- 2.2.1. RUSSU, I. et al. Eficacitatea tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă în hepatita virală C cronică. În: *Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Universitatea de Stat de*

*Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Rep. Moldova.* 2017, pp. 279-282. ISBN 978-9975-82-063-9.

### **3. Teze în culegeri științifice**

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.1.1. RUSSU, I. et al. Rezultatele preliminare ale tratamentului cu Sofosbuvir și Daclatasvir a bolnavilor cu hepatită virală C cronică. În: *„Continuăm să scriem istoria în patologia infecțioasă”*. Conferința națională de patologie infecțioasă. Iași, România. 2016, p. 286. ISBN 978-606-544-416-4.

3.1.2. RUSSU, I. et al. Preliminary results for treatment with sofosbuvir and daclatasvir of patients with chronic hepatitis C. In: *BMC Infectious Diseases. The 12th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof. Dr. Matei Bals” and the 12th National Infectious Diseases Conference*. București, România. 2016, nr. 16 (4), p.47. DOI 10.1186/s12879-016-1877-4.

3.1.3. RUSSU, I., HOLBAN, T., BÎSTRITȚHI, I. The efficacy of treatment with Sofosbuvir and Daclatasvir of patients with chronic hepatitis C. In: *Reviews in Antiviral Therapy and Infectious Diseases. 3<sup>rd</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV*. Ljubljana, Slovenia. 2017, nr. 9, p. 37.

3.1.4. RUSSU, I., AVRICENCO, M., HOLBAN, T. Tratamentul Interferon-free cu preparate antivirale generice cu acțiune directă la pacienții cu hepatită cronică virală C. În: *Probleme de patologie infecțioasă la frontiere*. Galați, România. 2018, p.72.

3.1.5. RUSSU, I., AVRICENCO, M., HOLBAN, T. Ledipasvir plus sofosbuvir for previously treated and untreated chronic HCV infection. In: *The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases “Prof. Dr. Matei Bals”*. București, România. 2018, pp. 21-22. ISSN:2457-8525.

3.1.6. RUSSU, I., BÎSTRITȚHI, I., HOLBAN, T. Chronic viral hepatitis C therapy with direct action antiviral drug. In: *Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV*. Vilnius, Lithuania. 2019, p. 55.

### **4. Compendii**

4.1. RUSSU, I., BÎSTRITȚHI, I., HOLBAN, T. Infecția cu virusul hepatitei C: etiologie, patogenie, epidemiologie, tablou clinic, diagnostic și tratament (Compendiu pentru studenți și rezidenți). Chișinău, Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2019, 57 p. ISBN 978-9975-82-130-8

## ADNOTARE

**Russu Irina. Tratamentul antiviral Interferon-free la pacienții cu hepatită virală C cronică. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2021.**

**Volumul și structura tezei:** Introducere, 4 capitole, Concluzii și recomandări, Bibliografie din 179 surse, 28 de tabele, 16 figuri, expuse pe 112 pagini.

**Rezultatele cercetării** au fost publicate în 17 lucrări științifice. **Cuvinte-cheie:** hepatita virală C cronică (HVC), tratament antiviral Interferon-free, Sofosbuvir, Ledipasvir, Daclatasvir.

**Domeniul de cercetare:** boli infecțioase.

**Scopul lucrării:** Studiarea eficacității tratamentului antiviral Interferon-free la pacienții cu hepatită virală C cronică.

**Obiectivele cercetării:** Evaluarea eficacității tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă: Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir la pacienții cu hepatită virală C cronică. Aprecierea evoluției datelor clinice, indicilor biochimici, virusologici și a unor parametri paraclinici, la pacienții cu hepatită virală C cronică: la inițierea tratamentului, la finalizarea lui și la 24 de săptămâni după tratament antiviral. Analiza reacțiilor adverse și a complicațiilor, după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu HVC cronică.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Pentru prima dată în Republica Moldova, a fost utilizat tratament antiviral Interferon-free la pacienții cu hepatită virală C cronică. A fost evaluată eficacitatea tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă: Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir, în comparație cu tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină. Au fost evaluate reacțiile adverse și complicațiile, în timpul și după finalizarea tratamentului antiviral.

**Rezultatele obținute:** Rezultatele obținute, ce au contribuit la soluționarea problemei științifice, au fost implementate în elaborarea schemelor de tratament antiviral pentru hepatită virală C cronică. Tratamentul Interferon-free s-a soldat cu eliminarea VHC și cu înregistrarea răspunsului virusologic susținut mult mai frecvent decât în tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină, fapt care a dus la stoparea progresiei hepatitei spre ciroză, carcinom hepatocelular și la diminuarea fibrozei hepatice.

**Semnificația teoretică:** Rezultatele obținute au elucidat caracteristici evolutive ale HVC cronice în dependență de vârstă, sex, gradul de afectare hepatică și manifestări extrahepatice și au permis evaluarea eficacității diferitelor scheme de tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

**Valoarea aplicativă:** Rezultatele obținute au permis elaborarea schemelor optime de tratament antiviral a HVC cronice, elaborarea criteriilor de selectare a pacienților pentru tratament antiviral și de monitorizare a pacienților cu HVC cronică, pe parcursul tratamentului antiviral și după finalizarea lui.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele științifice au fost aplicate în implementarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D, pentru anii 2017-2021, au fost implementate în practica medicilor infecționiști din întreaga republică, în procesul didactic al Catedrelor de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală și de Boli infecțioase.

## SUMMARY

**Russu Irina. Interferon-free antiviral treatment in patients with chronic viral hepatitis C. PhD thesis in medical sciences. Chisinau, 2021.**

**The volume and structure of the thesis:** introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography of 179 sources, 28 tables, 16 figures, displayed on 112 pages.

**Field of the study:** infectious diseases.

**The research results** were published in 17 scientific papers.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C (VHC), Interferon-free antiviral treatment, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir.

**The purpose of the study:** Studying the efficacy of Interferon-free antiviral treatment in patients with chronic viral hepatitis C.

**The study objectives:** Evaluation of the efficacy of the direct-acting antiviral treatment: Sofosbuvir + Ledipasvir and Sofosbuvir + Daclatasvir in patients with chronic viral C hepatitis. Evaluation of the evolution of clinical data, biochemical, virological and other laboratory indices in patients with chronic viral C hepatitis at the beginning, at the end of the treatment and at 24 weeks after the antiviral treatment. Analysis of side effects and complications after treatment with direct-acting antiviral drugs in patients with chronic HCV.

**Scientific novelty and originality:** For the first time in the Republic of Moldova, Interferon-free antiviral treatment has been used in patients with chronic viral C hepatitis. The efficacy of the treatment with direct-acting antiviral drugs: Sofosbuvir+Ledipasvir and Sofosbuvir+Daclatasvir compared to treatment with PEG-INF and Ribavirin was evaluated. Adverse reactions and complications were evaluated during and after completion of antiviral treatment.

**Results obtained:** The obtained results, which contributed to solving the scientific problem, were implemented in the elaboration of antiviral treatment regimens for chronic viral hepatitis C. Interferon-free treatment resulted in the elimination of HCV and a sustained virological response much more frequently than treatment with PEG-INF and Ribavirin, which stopped the progression of hepatitis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and also decreased liver fibrosis.

**The theoretical value:** The obtained results solved characteristics of chronic HCV depending on age, sex, degree of liver damage and extrahepatic manifestations and allowed evaluating the effectiveness of different treatment regimens with direct action antiviral drugs.

**Practical value:** The obtained results allowed the elaboration of the optimal schemes of antiviral treatment of chronic HCV, the elaboration of the criteria for selecting patients for antiviral treatment and for monitoring patients with chronic viral hepatitis C during the antiviral treatment and after its completion.

**The implementation of scientific results:** The scientific results were applied in implementation of the National Program to combat viral hepatitis B, C and D for the years 2017-2021, were implemented in practice of the infectious doctors from the whole republic, in the studying process of the Departments of Infectious, Tropical Diseases and medical parasitology and of Infectious Diseases.

## АННОТАЦИЯ

**Руссу Ирина. Противовирусная терапия без интерферонов пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Докторская диссертация медицинских наук. Кишинев, 2021.**

**Объем и структура диссертации:** введение, 4 главы, выводы и рекомендации, библиография из 179 источников, 28 таблиц, 16 фигур, 112 страниц основного текста.

**Результаты исследований** опубликованы в 17 научных работах. **Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С (ВГС), противовирусная терапия без интерферонов, софосбувир, ледипасвир, даклатасвир. **Область исследования:** инфекционные болезни.

**Цель исследования:** изучение эффективности противовирусной терапии без интерферонов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. **Задачи исследования:** Оценить эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия: Софосбувир + Ледипасвир и Софосбувир + Даклатасвир пациентов с хроническим ВГС. Оценка клинических данных, биохимических, вирусологических и других лабораторных показателей у пациентов с хроническим ВГС в начале лечения, по окончании лечения и через 24 недели после окончания противовирусной терапии. Оценка побочных реакций и осложнений после лечения препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

**Научная новизна:** Впервые в Республике Молдова, пациенты с хроническим вирусным гепатитом С получили противовирусную терапию без интерферонов. Была изучена эффективность лечения препаратами прямого противовирусного действия: Софосбувир + Ледипасвир и Софосбувир + Даклатасвир по сравнению с лечением PEG-INF и Рибавирином. Во время и после завершения противовирусной терапии были оценены побочные реакции препаратов и осложнения.

**Полученные результаты:** Результаты, способствовавшие решению важной научной проблемы, были включены в разработке схем противовирусного лечения хронического ВГС. Лечение без интерферонов чаще приводило к элиминации вируса гепатита С и регистрации устойчивого вирусного ответа чем лечение PEG-INF и Рибавирином, что привело к прекращению прогрессирования гепатита в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, а также и к уменьшению фиброза.

**Теоретическая значимость:** Полученные результаты позволили отобразить особенности течения хронического ВГС в зависимости от возраста, пола, степени поражения печени и внепеченочных проявлений и оценить эффективность различных схем лечения препаратами прямого противовирусного действия.

**Прикладная значимость:** Полученные результаты дали возможность разработать оптимальные схемы лечения хронического ВГС, критерии отбора пациентов для противовирусного лечения и мониторинга пациентов с хроническим ВГС во время противовирусного лечения и после его завершения.

**Внедрение научных результатов:** Результаты исследований были использованы в Национальной программе по борьбе с вирусными гепатитами В, С и D на 2017-2021 годы и внедрены в практику врачей-инфекционистов по всей республике, в учебном процессе Кафедры инфекционных, тропических болезней и медицинской паразитологии и Кафедры инфекционных болезней.



**RUSSU IRINA**

**TRATAMENTUL ANTIVIRAL INTERFERON-FREE LA PACIENȚII  
CU HEPATITĂ VIRALĂ C CRONICĂ**

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

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

---

Aprobat spre tipar: 20.05.2021

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar: 1,94

Comanda nr. 75

---

USMF Nicolae Testemițanu CEP Medicina  
Bd.Ștefan cel Mare și Sfânt, 194