

**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**

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Holban Tiberiu, dr.hab.șt.med.,
profesor universitar

Autor:

Russu Irina

CHIȘINĂU, 2021

©Russu Irina, 2021

CUPRINS

	ADNOTARE (în limbile: română, rusă, engleză)	5
	LISTA ABREVIERILOR	8
	INTRODUCERE	10
1.	INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL	15
1.1.	Infecția cu virusul hepatitei C: istoric și date epidemiologice	15
1.2.	Manifestări clinice și date de laborator în infecția cu virusul hepatitei C	19
1.3.	Tratamentul antiviral: istoric, obiective, reacții adverse la tratament	24
1.4.	Tratamentul antiviral Interferon-free: indicații, contraindicații, scheme noi cu preparate antivirale cu acțiune directă	30
1.5.	Concluzii la Capitolul 1	41
2.	MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	43
2.1.	Caracteristica generală a cercetării și designul studiului	43
2.2.	Metodele de cercetare	49
2.3.	Concluzii la Capitolul 2	56
3.	EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A BOLNAVILOR CU HEPATITĂ VIRALĂ C CRONICĂ LA ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL	57
3.1.	Evaluarea indicilor clinici la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral	57
3.2.	Evaluarea indicilor paraclinici la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral	59
3.3.	Concluzii la Capitolul 3	70
4.	TRATAMENTUL ANTIVIRAL INTERFERON-FREE ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ	72
4.1.	Evoluția indicilor clinici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale	72
4.2.	Evoluția indicilor hematologici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale	76
4.3.	Evoluția indicilor biochimici la pacienții cu HVC cronică tratați cu diferite scheme de preparate antivirale	81
4.4.	Eficacitatea schemelor de tratament antiviral Interferon-free și a celei cu PEG-INF și Ribavirină la pacienții cu HVC cronică	87

4.5.	Concluzii la Capitolul 4	101
	SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	103
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	111
	BIBLIOGRAFIE	113
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	128
	CV-ul	129

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: Studierea 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.

Lista abrevierilor

AASLD/IDSA	Asociația Americană de Studiu a Maladiilor Ficatului (American Association for the Study of the Liver Diseases);
ADN-VHB	acid dezoxiribonucleic al VHB;
AFP	alfafetoproteină;
ALT	alaninaminotransferază;
anti – HCV	anticorpi contra VHC;
anti – HCV IgM	anticorpi din clasa IgM contra VHC;
ARN – VHC	acid ribonucleic al VHC;
AST	aspartataminotransferază;
BSB	bărbați care practică sex cu bărbați;
CA-125	marker oncologic al cancerului de ovare;
CA-19,9	marker oncologic al cancerului de pancreas;
CD4	celule cu antigen cluster de diferențiere (subgrup de T-limfocite);
CEA	marker specific pentru cancerule tractului digestiv;
CHC	carcinomul hepatocelular;
CM	crioglobulinemie;
DCV	Daclatasvir;
EASL	Asociația Europeană de studiu al Ficatului (European Association for the Study of the Liver);
EBR	Elbasvir;
EMA	Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency);
GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6	genotipurile VHC;
GZR	Grazoprevir;
HBeAg	antigenul de replicare al VHB;
HBsAg	antigenul de suprafață al VHB;
HIV	virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus);
HVB	hepatita virală B;
HVC	hepatita virală C;
HVD	hepatita virală Delta;
IL28B	interleukina 28B
INF	Interferon;

INF-free	tratament fără Interferoni;
IP	inhibitori de proteaze;
IPP	inhibitorii pompei de protoni;
LDV	Ledipasvir;
NANB	hepatite virale non-A, non-B;
OMS	Organizația Mondială a Sănătății;
p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B	proteine nestructurale;
PAAD	preparate antivirale cu acțiune directă;
PCR	Reacția de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction);
PEG-INF	Interferon pegilat;
RBV	Ribavirină;
RFG	rata filtrației glomerulare;
RVS	răspuns virusologic susținut;
SMV	Simeprevir;
SOF	Sofosbuvir;
UDI	utilizatori de droguri injectabile;
VEL	Velpatasvir;
VHC	virusul hepatitei C;
VOX	Voxilaprevir.

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei. Hepatita virală C (HVC) 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 de persoane decedază 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 Republica 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, Egipt > (5-10%) [114, 170].

În SUA aproximativ 3,5 milioane de persoane sunt infectate cu HVC, având o prevalență de 1,8%. Anual se înregistrează peste 150.000 de cazuri noi de HVC și 8.000 - 10.000 de decese legate de această infecție. Aproape 75% dintre decesele legate de infecția cu virusul hepatitei C au avut loc în rândul adulților cu vârste cuprinse între 45 și 64 ani [15]. În Ucraina prevalența HVC în rândul populației generale 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% [7,114]. Prevalența este ridicată la persoanele cu vârsta între 30 și 49 de ani, la bărbați mai frecvent decât la femei. Un studiu efectuat la pacienți cu HVC cronică în Republica Moldova a raportat predominarea maladiei la bolnavii de sex masculin, alcătuind două treimi dintre pacienții investigați, cu o vârstă medie de 40,9 de ani [59].

Analizând dinamica morbidității prin hepatitele virale în ultimii 10 ani, conform datelor Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, 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. De asemenea, 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 depistată primar. În anul 2008 au fost înregistrate 1133 de cazuri, în 2016 – 1231, în 2019 – 1242. Tendința de creștere a morbidității prin HVC se menține atât datorită lipsei profilaxiei specifice a HVC, cât și intensificării depistării hepatitelor virale. Totodată, indicii mortalității prin ciroze hepatice, inclusiv de etiologie virală C, s-au diminuat, de la 88,3 la 100 de mii de locuitori, în anul 2009, până la 62,7, la 100 de mii populație, în 2017, ca urmare a realizării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și Delta [7,113].

În Europa se estimează în jur de 14 milioane de persoane anti-HCV pozitive (2% dintre adulți). Morbiditatea cea mai înaltă se înregistrează la persoanele care consumă droguri injectabile. Un risc sporit au de asemenea pacienții supuși hemodializei și persoanele care au efectuat transfuzii de sânge înainte de anul 1991. HVC cronică este una din cele mai frecvente cauze a patologiei hepatice cronice și a transplanturilor hepatice din Europa și SUA. Numărul de infecții noi cu VHC este dificil de determinat, deoarece majoritatea cazurilor acute nu sunt identificate clinic. În baza manifestărilor clinice sunt depistate mai puțin de 25% din cazurile de hepatită C acută [166].

După aplicarea în practică a testului specific de diagnostic al HVC (depistarea anti-HCV), a devenit posibilă, și în Republica Moldova, studierea particularităților epidemiologice, clinice și de laborator ale acestei infecții, a rolului ei în patogenia hepatitelor cronice și a cirozei hepatice la diferite categorii ale populației [59,114].

Conform datelor cumulative, la sfârșitul anului 2019, în Republica Moldova au fost înregistrate 16.791 de persoane infectate cu VHC, însă se estimează până la 140.000-180.000 de cazuri de infecție cu VHC.

Până în 1989 HVC era una din hepatitele virale NANB cu mecanism parenteral de infectare. Actualmente, se cunosc caracteristicile principale ale VHC, legăturile procesului epidemic al infecției, există teste specifice pentru diagnosticul ei, însă infecția rămâne a fi una nederijabilă.

Riscul de cronicizare cu VHC este foarte înalt. HVC acută netratată avansează într-o stare cronică la până la 80% din cazuri, dintre care 10-20% duc la ciroza hepatică, în termen de 20 de ani, cu un risc de decompensare hepatică, carcinom hepatocelular și deces [94].

Odată cu instalarea infecției cronice, există o rată foarte scăzută a vindecării spontane.

Majoritatea pacienților cu HVC cronică sunt asimptomatici sau au doar simptome ușoare nespecifice, atât timp cât nu este prezentă ciroza. În consecință, HVC este adesea diagnosticată accidental sau rămâne sub-diagnosticată. Se estimează că numai 30-50% dintre persoanele infectate cu VHC sunt conștiente de boala lor.

Lipsa unui vaccin eficient care ar contribui la reducerea morbidității prin HVC și, implicit, a consecințelor ei, impune necesitatea organizării măsurilor de diagnosticare precoce și administrarea unui tratament de eradicare a infecției.

Până la identificarea VHC ca agent al hepatitei NANB Interferonul Alfa contribuia la normalizarea transaminazelor și la ameliorarea histologiei hepatice la unii pacienți [61]. 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 + Ribavirină (RBV). Asocierea preparatelor din grupa inhibitorilor de proteaze (IP) Boceprevir și Telaprevir au sporit rata de RVS până la 75% la pacienții naivi cu HVC [71,120] și cu 29-88% la pacienții tratați anterior cu preparate antivirale [14,175]. Actualmente, rata RVS atinge până la 95-100% în cazul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Oportunitatea administrării PAAD: inhibitori de NS3/4A proteaze, NS5B polimeraze și NS5A complex de replicare pentru HVC - este un avantaj substanțial în tratamentul HVC cronice, având o posibilitate de administrare perorală, o durată scurtă de tratament, un RVS înalt și reacții adverse minime. Combinarea PAAD din diferite grupe are un efect de potențiere sporit.

Sofosbuvir (SOF) este primul inhibitor de polimerază NS5B ce se administrează o dată pe zi, cu o barieră de rezistență mult mai înaltă în comparație cu IP. Combinația dintre SOF și inhibitori NS5A Daclatasvir (DCV) sau Ledipasvir (LDV) a demonstrat RVS în 90-95%, atât la pacienții naivi, cât și la cei care au urmat anterior tripla terapie PEG-INF/RBV/IP fără succes [147,4,81]. Aceste combinații pot fi recomandate pacienților cu HVC cronică cu orice genotip.

În general, fiecare pacient cu HVC cronică trebuie să administreze tratament antiviral. La cei care au eradicat virusul C se reduce riscul de carcinom hepatocelular, a mortalității cauzate de patologia hepatică și extrahepatică [13,164]. Schemele cu preparate fără Interferoni sunt de preferință. Tratamentul trebuie inițiat de urgență la pacienții cu un grad de fibroză avansat și cu risc sporit de complicații hepatice. Aceste grupe de pacienți, precum și cei care au manifestări extrahepatice severe, vor avea prioritate la tratament imediat, utilizându-se cele mai avantajoase opțiuni terapeutice.

Prin Hotărârea Guvernului nr.342 din 26.05.2017 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”, 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). Implementarea acestui Program are drept obiectiv general reducerea în continuare a morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute, cronice și ciroze și minimizarea consecințelor socioeconomice a acestora. Pentru realizarea acestui obiectiv, s-a planificat asigurarea accesului a cel puțin 50% din pacienții cu hepatite virale B, C și D din Republica Moldova la servicii de diagnostic, tratament antiviral și îngrijire continuă, până în anul 2021, în baza implementării Protocoalelor clinice naționale și a Ghidurilor clinice internaționale. Dacă până în anul 2017, anual, beneficiau de tratament antiviral cu Interferoni și RBV circa 180 pacienți cu HVC cronică, odată cu implementarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D, pentru

anii 2017-2021, în jur de 18.000 de pacienți cu HVC cronică au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă, 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 HVC cronică.
2. Aprecierea evoluției datelor clinice, indicilor biochimici, virusologici și ai unor parametri paraclinici, la pacienții cu HVC cronică, la inițierea tratamentului, la finalizarea lui și la 24 de săptămâni după tratament antiviral.
3. Analiza reacțiilor adverse și a complicațiilor, după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu HVC cronică.

Ipoteza de cercetare: Apariția noilor oportunități terapeutice permite fiecărui pacient confirmat cu HVC cronică să beneficieze de tratament antiviral. Preparatele antivirale cu acțiune directă au dovedit o eficacitate mult mai bună, toleranță substanțial îmbunătățită și durata de tratament mai scurtă, comparativ cu terapia cu Interferoni. Combinația a cel puțin două dintre cele trei clase majore de medicamente are ca rezultat RVS $\geq 95\%$ în doar 8-12 săptămâni de tratament. La pacienții vindecați de infecția cu VHC se ameliorează calitatea vieții, se reduce riscul de dezvoltare a cirozei hepatice, a carcinomului hepatocelular și mortalitatea legată de patologia hepatică și extrahepatică.

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 de tabele, 16 figuri, 6 cazuri clinice. Teza este fundamentată pe 179 referințe bibliografice.

În **Introducere** se argumentează necesitatea studiului științific și este reflectată situația actuală în domeniul HVC cronice. Sunt expuse Scopul și obiectivele cercetării. Analiza rezultatelor obținute confirmă aspectul științific al cercetării efectuate și importanța ei pentru practica medicală.

În **Capitolul 1** sunt reflectate principalele repere existente în domeniul de cercetare, la nivel național, european și mondial. Sunt analizate rezultatele studiilor științifice principale, articole, monografii, materiale ale conferințelor publicate în ultimii ani, în baza cărora au fost

studiate aspectele epidemiologice, clinice, virusologice și de tratament ale HVC cronice. Este argumentat scopul și obiectivele tezei, prin analiza detaliată a literaturii de referință a savanților contemporani de profil la nivel mondial, precum și premisele care au stat la baza inițierii studiului dat.

În **Capitolul 2** sunt reflectate detaliat Metodologia, Metodele și materialele de cercetare utilizate pentru realizarea studiului științific propus. Acesta include metodele clinice, biochimice, serologice, testele de biologie moleculară, evaluarea gradului de fibroză hepatică prin FibroScan (elastometrie) sau elastografie hepatică și diagnosticul a fost formulat în baza Clasificării Internaționale a Maladiilor, versiunea a X-a (CIM-X): hepatită cronică virală C (B18.2). În calitate de material de studiu, au fost examinați 301 pacienți cu HVC cronică, care au urmat tratament antiviral în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” și în Cabinetele teritoriale de boli infecțioase, în condiții de ambulatoriu, în perioada anilor 2014-2018. Au fost aplicate două scheme de preparate antivirale generice cu acțiune directă SOF + LDV și SOF + DCV, iar celor din lotul III (lotul martor) - PEG-IFN + RBV. Pacienții luați în studiu au fost monitorizați pe parcursul tratamentului, la finele tratamentului și peste 24 de săptămâni de la finalizarea lui. În teză au fost folosite metode de cercetare științifică analitice și descriptive, iar datele obținute au fost prelucrate prin metode statistice contemporane.

În **Capitolul 3** este efectuată caracteristica bolnavilor cu HVC cronică, conform indicilor generali, anamnestici și clinici; indicilor hematologici, biochimici, de biologie moleculară (concentrația ARN-VHC), morfologici (gradul de fibroză hepatică) și AFP, la inițierea tratamentului antiviral. Au fost identificați mai mulți indici relevanți, conform cărora pacienții au fost repartizați în grupuri reprezentative pentru comparare.

În **Capitolul 4** sunt descrise rezultatele evaluării eficacității tratamentului cu PAAD: SOF + LDV și SOF + DCV, în comparație cu PEG-INF + RBV, la pacienții cu HVC cronică. Este analizată evoluția datelor clinice, a indicilor biochimici, virusologici și a unor parametri paraclinici, la pacienții cu HVC cronică, la inițierea tratamentului, la finalizarea lui și la 24 de săptămâni după tratament antiviral. Este efectuată analiza reacțiilor adverse și a complicațiilor, după tratamentul cu preparate antivirale, cu acțiune directă, în comparație cu PEG-INF și RBV, la pacienții cu HVC cronică. Concluziile generale și recomandările practice sunt incluse într-un compartiment aparte al tezei.

I. INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C ȘI TRATAMENTUL ANTIVIRAL

1.1. Infecția cu virusul hepatitei C: istoric și date epidemiologice

Istoria infecției cu HVC începe din anul 1975, când aproximativ 65% din hepatitele post-transfuzionale neidentificate au fost denumite de Feinstone "hepatită non-A, non-B" (NANB). Până la acea perioadă, au fost identificați doar doi viruși cu afectare hepatică: "virusul hepatitei serice" - virusul hepatitei B, descoperit de Blumberg în 1965, și "virusul hepatitei infecțioase" - virusul hepatitei A, descoperit de Feinstone în 1973. Inocularea cimpanzeilor cu produse din sânge derivate de la oameni cu hepatită NANB a dus la creșterea persistentă a alaninaminotransferazei serice, indicând faptul că un agent de etiologie infecțioasă a fost cauza acestei maladii [9,60].

În 1989 Choo și colaboratorii săi au caracterizat genomul agentului cauzal al hepatitei NANB, folosind o strategie de clonare recent dezvoltată pentru acizii nucleici derivați din plasma cimpanzeilor infectați cu hepatita NANB. Virusul infecțios corespunzător care provoacă majoritatea hepatitelor NANB a fost denumit virusul hepatitei C (VHC).

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 [61].

Potrivit datelor OMS, la finele anului 2017, se estimează în jur de 70 de milioane de persoane infectate cu VHC, ce reprezintă 2-2,5% din populația totală a lumii. Diferențele regionale variază considerabil, astfel, din punctul de vedere al repartiției geografice, distingem 4 arii de prevalență: a) cu prevalență foarte joasă (0,05-0,1%) – Anglia, Țările Scandinave; b) cu prevalență joasă (0,2-1%) – țările din Vestul Europei, America de Nord, Australia; c) cu prevalență intermediară (1,1-5%) – țările din Estul Europei, Bazinul Mediteranean; d) cu prevalență înaltă - țările Africii Subsahariene, ale Asiei de Sud-Est, ale Bazinului Amazonian > (5-10%) și până la 22% în Africa de Nord [15,170,171].

Majoritatea pacienților infectați cu VHC în Europa și în SUA au dobândit boala prin consum intravenos de droguri sau prin transfuzie de sânge. Calea cea mai frecventă de transmitere a HVC acute a fost utilizarea drogurilor injectabile. Sero-prevalența anticorpilor anti-HCV în grupuri de UDI poate atinge 70%, cu variații considerabile în funcție de regiunea, comportamentul de risc, statutul socio-economic etc. [154]. La consumatorii de droguri pe cale

intravenoasă din Republica Moldova, HVC cronică a fost depistată la 32,4%, HVB cronică – la 47,4% și HVD – la 13,5% subiecți [59].

Datele unui studiu recent sugerează că inhalarea nazală de cocaină constituie un factor de risc important și mai puțin cunoscut, datorită reutilizării canulei de inhalare folosită de persoanele infectate [20].

Rezultatele altor două studii au arătat că un risc sporit de a se infecta cu HVC există la recipienții de transplant, care primesc organe de la donatori anti-HCV pozitivi. Ratele de transmisie au variat de la 30 la 80% [129].

În anii precedenți, transfuziile de sânge sau utilizarea altor produse sangvine au servit drept factori importanți de risc pentru transmiterea HVC. Până la 10% din pacienții care au primit transfuzii de sânge au fost infectați cu hepatită virală C [10]. Începând cu anul 1990, screening-ul donatorilor de sânge pentru VHC a redus considerabil această cale de transmitere. Actualmente toți donatorii de sânge sunt testați la anti-HCV și ARN-VHC, iar riscul de transmitere prin transfuzii de sânge se estimează între 1: 500.000 și 1: 1.000.000 [119].

Fissell R. și coautorii săi (43) au demonstrat că un risc sporit pentru infectarea cu virusul hepatitei virale C o au pacienții care participă la programele de hemodializă. Prevalența anti-HCV la acești subiecți atinge 15%, deși a scăzut în ultimii ani. Factorii de risc identificați pentru recepționarea HVC în rândul pacienților supuși hemodializei includ transfuzii de sânge, durata hemodializei, prevalența infecției cu VHC în unitatea de dializă și tipul de dializă. Riscul este mai mare la cei ce practică hemodializă în spital, spre deosebire de dializa peritoneală.

Transmiterea legată de procedurile medicale rămâne actuală și în prezent, fiind raportate cazuri de infectare cu HVC după endoscopie însoțită de biopsie, după proceduri minim-invazive, după intervenții chirurgicale, intervenții stomatologice, după folosirea acelor de seringă contaminate. Situația opusă, când HVC este transmisă de la personalul medical infectat - la pacient, este extrem de rară. Ca factori de transmitere percutană a HVC au fost echipamentele contaminate utilizate în timpul procedurilor medicale – în 8% cazuri, proceduri implicate în medicina tradițională (acupunctură, scarificare) - în 14%, tatuarea și piercingul corporal – în 41%. Mai rar s-a produs transmiterea HVC prin expunerea tegumentelor și mucoaselor la obiecte contaminate: lame de ras, periuța de dinți, instrumente de manichiură. Contactele uzuale în gospodărie nu au prezentat riscul transmiterii HVC [55].

Mai multe studii efectuate în rândul lucrătorilor medicali au arătat că riscul de transmitere a HVC după expunerea accidentală cu acul sau cu alte obiecte ascuțite variază între 2% și 10%, iar expunerea VHC la pielea intactă nu duce la transmiterea infecției [106, 137].

Din datele existente, puține studii au raportat cazuri de transmitere a HVC prin contact sexual. VHC nu a fost identificat în secrețiile vaginale sau în lichidul seminal, dar contaminarea poate apărea atunci când există leziuni genitale, hematurie sau în perioada menstruației. Rata de transmitere în cuplurile heterosexuale, pe termen lung, a fost estimată sub 0,01% [165].

Numărul mai mare de parteneri sexuali poate determina creșterea riscului de infectare cu VHC. În ultimul deceniu a sporit numărul de cazuri de hepatită virală acută C la nivel global, la bărbații HIV pozitivi care practică sex cu bărbați [20]. Seroprevalența anti-HCV în acest grup variază de la 4 la 8%, ce este mai mare decât prevalența anti-HCV raportată în populația generală la nivel global.

Mai mulți autori care au efectuat studii la mamele infectate cu HVC au estimat posibilitatea de transmitere perinatală la 4-8% dintre sugarii născuți din mame care au avut viremie pozitivă în timpul travaliului, iar la mamele co-infectate cu HIV acest risc se corelează cu imunosupresia și a fost descris în până la 20% din cazuri. Până în prezent, nu au fost elaborate recomandări specifice pentru prevenirea transmiterii perinatale. Nu a fost demonstrat faptul că nașterea prin cezariană reduce riscul de transmitere. Nu există dovezi că alăptarea reprezintă un risc pentru infectarea sugarilor născuți din mame infectate cu HVC. Pentru depistarea precoce a HVC la noi-născuți poate fi utilizat doar testul ARN-VHC. Testarea anti-HCV nu este recomandată, datorită trecerii pasive a anticorpilor de la mamă și care dispar în mod natural în 6-12 luni [17].

VHC este un virus cu o anvelopă mică, cu o singură moleculă de ARN. Este un membru al genului hepacivirus în familia Flaviviridae. Această familie virală conține patru genuri: flavivirus, pestivirus, hepacivirus și pegivirus [145]. Au fost descrise hepacivirusuri noi de la primat, lilieci, cai și câini, care au permis cercetătorilor să dezvolte un model nou de analiză a biologiei moleculare și a patogenezei VHC [38,88].

Un studiu recent comparând secvențele nucleotidice ale VHC derivate de la indivizi din diferite regiuni geografice a relevat prezența a cel puțin șapte genotipuri majore a VHC și peste 90 subtipuri datorate ratei înalte a mutațiilor virusului [143].

Distribuția geografică a VHC după genotipuri este neuniformă (Figura 1.1).

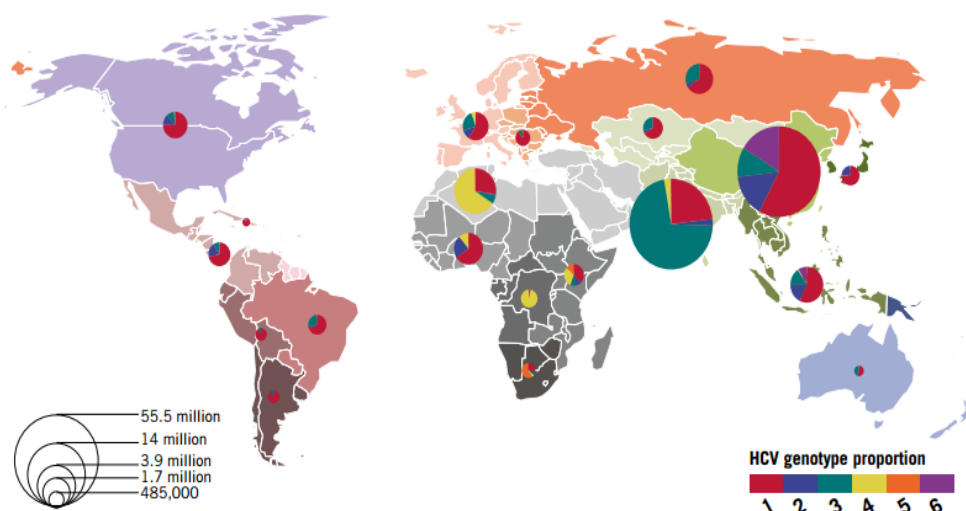


Fig. 1.1. Distribuția geografică a genotipurilor VHC [143]

Tulpinile VHC ce aparțin genotipurilor majore 1, 2, 4 și 5 se găsesc în Africa subsahariană, iar subtipurile 1a, 1b, 2a, 2b și 3a au o răspândire globală și sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor din întreaga lume. Transmiterea și diseminarea globală a acestor subtipuri reiese din transmiterea lor prin sânge și la utilizatorii de droguri intravenoase. Subtipurile 1b și 2a sunt asociate cu transmiterea prin sânge, în timp ce 1a și 3a se întâlnesc mai frecvent la dependenții de droguri. Subtipul 4a este responsabil de infectarea a mai mult de 10% din populația Egiptului și este rar întâlnit în afara Orientului Mijlociu. Genotipurile 3 și 6 sunt detectate cu o diversitate extrem de mare în Asia de Sud-Est. Diversitatea genotipurilor în America de Nord, Europa și alte țări non-tropicale reprezintă epidemii mai recente, introduse din locurile de origine ale endemiei HVC [109]. Genomurile atribuite genotipului 7, nou descris, sunt detectate la subiecții din Africa Centrală [107].

Un studiu efectuat în România, pe 670 pacienți, a indicat o prevalență de 99,7% a genotipului 1 al VHC, cu predominarea genotipului 1b și cu un amestec de genotipuri 1a și 1b [33].

Studiul efectuat la pacienți din Republica Moldova, prin tehnici de biologie moleculară, a evidențiat că în cazul HVC, din cele 7 genotipuri – predomină genotipul 1b (95%), care este asociat cu patologii severe, cu evoluție spre ciroză și carcinom hepatocelular. Genotipul 3a (2,2%) a fost identificat la utilizatorii de droguri injectabile, iar genotipurile 1b și 2a sunt asociate transfuziilor de sânge și manoperelor medicale intravenoase [7].

Cercetările efectuate la bolnavii cu HVC acută din Republica Moldova au demonstrat prezența genotipului 1b în 95,5% [31], iar la pacienții cu HVC cronică – în 97,8% din cazuri

[59]. Tratamentul cu Interferoni a acestui genotip are o eficacitate mai redusă și durează un timp mai îndelungat, spre deosebire de genotipurile 2, 3 [124,95].

1.2. Manifestări clinice și date de laborator în infecția cu virusul hepatitei C

Manifestările clinice în infecția cu VHC variază în funcție de perioada bolii. 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, în decurs de 20-30 de ani, dezvoltă ciroză hepatică [37].

ARN-VHC din sânge (sau din ficat) poate fi detectat primar prin reacția de polimerizare în lanț, în decurs de câteva zile, până la opt săptămâni de la contaminare. Aminotransferazele majorate sunt depistate la aproximativ 6-12 săptămâni după expunere (interval 1-26 săptămâni). Creșterea valorilor ALT în perioada acută tinde să depășească de 10-30 ori limita superioară a normei (de obicei > 800 U/l). Anti-HCV IgM pot fi depistați prin testarea ELISA, în jur de 8 săptămâni după expunere, deși la anumiți pacienți s-ar putea să dureze câteva luni [166].

Pacienții la care infecția cu VHC trece în faza cronică, au o rată foarte scăzută de vindecare spontană. Diversitatea genetică a virusului și tendința sa spre mutație rapidă poate permite VHC să scape de recunoașterea imună. Factorii-gazdă de asemenea pot fi implicați în capacitatea de a șterge spontan virusul. Prezența infecției cu VHC din copilărie are un risc de cronicizare până la 50-60% [167].

Conform rezultatelor mai multor cercetători, majoritatea pacienților cu HVC cronică au evoluție asimptomatică sau prezintă simptome ușoare nespecifice, atât timp cât nu s-a dezvoltat ciroza. De la 30 până la 60% dintre pacienții pozitivi cu VHC au valori normale ale enzimelor hepatice și 5% dezvoltă ciroză, după 2-3 decenii de supraveghere. Testele de fibroză la această categorie de pacienți demonstrează prezența leziunilor hepatice inflamatorii minore sau moderate [26,78].

La persoanele tinere, HVC are o evoluție ușoară, 25% dintre pacienți înregistrând valoarea ALT de până la 2 ori peste limita superioară a indicilor normali. La ei testele de fibroză demonstrează leziuni hepatice moderate, cu fibroză portală minimă sau absența ei. La ¼ din pacienți hepatita cronică are o evoluție moderată cu valorile ALT ce depășesc de la 2 până la 5 ori limita superioară a normei și de peste 5 ori - în citoliza severă cu modificări necroinflamatorii în ficat, prezentând fibroză portală și periportală. La o parte din pacienți globulinele, gamaglutamiltranspeptidaza, feritina serică sunt majorate, iar trombocitele – scăzute. Factorii predictivi de progresie a hepatitei virale C cronice sunt: vârsta la momentul infecției (>40 ani), modul transfuzional de transmitere, sexul masculin, consumul de alcool >50g/zi, diabetul zaharat

tip II, steatoza hepatică, co-infecția cu alte virusuri - HVB, HVD, HIV, pacienții imuno-deprimați cu imunodeficiență umorală (hipogamaglobulinemiei) sau cu imunitate celulară deprimată - transplantării renali sau hepatic, pacienții infectați HIV cu CD₄ scăzute [155,146].

Alți factori ca genotipul viral sau nivelul viremiei nu au semnificație prognostică, deși co-infecția cu diferite genotipuri poate avea o evoluție mai severă, în comparație cu mono-infecția.

Conform cercetărilor efectuate de Lok și colaboratorii săi, riscul de progresie a HVC cronice către ciroză, timp de 20 de ani, este estimat la aproximativ 20-30%. Dintre ei, de la 3 până la 5% pe an riscă să dezvolte carcinomul hepatocelular (CHC). De regulă, în perioada de hepatită cronică C pacienții nu dezvoltă CHC până maladia nu va progresa către fibroză avansată și ciroză. Riscul CHC indus de VHC este în funcție de gradul de inflamație și necroză hepatică, în timp ce CHC asociat cu VHB nu corelează cu inflamația și mai degrabă implică activarea oncogenelor specifice de către virus [94].

Nobuhari T. și colaboratorii săi, cercetând posibilitatea de dezvoltare a CHC la pacienții cu HVC cronică, au stabilit că concentrațiile crescute de α -fetoproteină nu sunt neapărat indicatori ai CHC. AFP poate fi ușor crescută în HVC cronică (de la 10 până la 100 ng/ml) și este mai mare la pacienții cu activitate fibrotică considerabilă în ficat. Niveluri de peste 400 ng/ml, precum și o creștere continuă a AFP în timp sunt sugestive pentru CHC. Pacienții cu indici majorați ai AFP necesită să fie strict monitorizați ecografic pentru depistarea precoce a apariției tumorii. Mecanismul carcinogenetic al infecției cronice cu VHC nu este deplin stabilit. Se apreciază că nucleul VHC poate modula atât transcripția genetică, cât și proliferarea și moartea celulei, fiind astfel implicat în patogeneza tumorii [111].

Infecția cu VHC este asociată cu o serie de manifestări extrahepatice, ce apar datorită modificărilor în statutul imun al gazdei, cu apariția autoanticorpilor și a complexelor imune. Capacitatea virusului C de a produce manifestări autoimune este legată de posibilitatea acestuia de a se replica în limfocitele B. Țesutul limfoid poate reprezenta un rezervor viral, contribuind semnificativ la persistența virusului în organism. Această caracteristică biologică poate explica apariția unui șir de afecțiuni, atât imune, cât și limfoproliferative, la pacienții infectați cu VHC, la nivelul altor structuri și organe [114].

Rezultatele a două studii de Tang L. și Negro F. [158, 110] relatează că, 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. Cea mai importantă manifestare extrahepatică este Crioglobulinemia, considerată o boală a complexelor imune.

Deși pacienții cu HVC cronică au în 36-54% din cazuri crioglobuline prezente în ser, doar 10-25% din aceștia au simptome clinice. HVC cronică asociată crioglobulinemiei este determinată mai frecvent de genotipul 1b. De asemenea, bolnavii cu HVC și cu crioglobulinemie sunt mai vârstnici decât cei cu infecție cronică cu VHC fără crioglobulinemie și înregistrează o rată mai mare de evoluție cirogenă. Se consideră că triada crioglobulinemiei constă din stare generală de rău, astenie fizică și artralгии. Crioglobulinemia mixtă (CM) afectează, de regulă, tegumentele, rinichii, articulațiile și nervii periferici. Factorii favorizanți ai CM sunt: sexul masculin, vârstă înaintată, consumul de alcool, steatoza și fibroza hepatică. După o perioadă lungă de timp, CM tip II poate evolua în 8-10% dintre cazuri spre limfom non-Hodgkinian cu celule B [134].

Fissell și coaut. [43], în studiul lor, au relatat că la momentul diagnosticării crioglobulinemiei mixte, 20% dintre pacienți au avut afectare renală, urmând ca, pe măsura evoluției bolii, procentul afectării renale să ajungă la 70%. Afectarea glomerulară este indusă de depunerea complexelor imune circulante deținătoare de anticorpi anti-HCV, antigeni HCV și complement-factor în structurile glomerulare și tubulo-interstițiale. Manifestările clinice ale afectării renale au inclus: hematurie, proteinurie de grade variabile (de la micro-albuminurie la proteinurie de rang nefrotic >3g/ 24 de ore), edeme și insuficiență renală progresivă. În stadiile tardive de afectare renală a apărut și hipertensiunea arterială. Afectarea renală a fost menționată ca factor de prognostic nefavorabil în infecția cu VHC.

Afectarea vasculară periferică (vasculita crioglobulinemică) stă la baza afectării multiorganice din infecția cronică cu VHC. Factorii potențiali de afectare cardiovasculară sunt: rezistența la insulină cu hiperglicemie, disfuncțiile și inflamațiile endoteliale, trombocitopenia și ateroscleroza. Mai multe studii recente au încadrat și VHC în categoria virusurilor cardiotrope. Infecția cu VHC e frecvent asociată cu cardiomiopatia dilatativă și VHC se replică în țesutul miocardic la pacienții cu miocardită [116,110].

Alte date dintr-un studiu american, pe 1.434 pacienți ARN-VHC pozitivi, au arătat o incidență semnificativ mai mare a bolii coronariene la pacienții cu ARN-VHC detectabil, versus cei cu ARN-VHC nedetectabil [121].

Factorii metabolici cum ar fi rezistența la insulină cu hiperglicemie, disfuncția endotelială și inflamația pot duce la deteriorarea vaselor și alte procese sistemice asociate cu starea inflamatorie cronică, dezvoltând leziuni aterosclerotice [110,62].

Prevalența afectării tiroidiene și prezența anticorpilor antitiroidieni este crescută la pacienții cu infecție cronică cu VHC față de populația generală. Majoritatea disfuncțiilor tiroidiene apar la sexul feminin de vârstă mijlocie. Hipotiroidie subclinică a fost demonstrată

până la 13% dintre pacienții cu hepatită cronică cu VHC și 25% din cei care prezintă anticorpi antitiroidieni, majoritatea având crioglobulinemie mixtă. Dereglarea funcției tiroidiene poate evolua bifazic: hipertiroidism, urmat de hipotiroidism. Inițierea tratamentului cu INF la acești pacienți poate induce o tiroidită autoimună Hashimoto, de aceea se recomandă screening-ul funcției tiroidiene înaintea și în timpul tratamentului antiviral (anamneză, examen clinic, dozare TSH, T4, anti-TPO, ecografie tiroidiană). Disfuncția tiroidiană pe parcursul tratamentului antiviral a fost înregistrată la 20% pacienți și a impus întreruperea tratamentului. La majoritatea subiecților afectarea tiroidiană a fost reversibilă după 6 luni de la finisarea tratamentului. A fost descrisă o incidență crescută a carcinomului papilar tiroidian la pacienții cu infecție cronică VHC [179,99].

White D. [169], în cercetarea sa, a stabilit că frecvența diabetului zaharat tip II la pacienții cu vârste mai mari de 40 ani este de 3 ori mai mare la bolnavii cu HVC cronică, comparativ cu subiecții sănătoși. 72,3% din pacienții diabetici anti-HCV pozitivi prezentau modificări ale testelor funcționale hepatice. Diabetul zaharat a fost depistat la 21% din subiecții infectați cu HVC, comparativ cu 12% din subiecții cu HVB. O problemă majoră reprezintă terapia antivirală cu Interferoni, în HVC asociată diabetului zaharat, deoarece Interferonul poate induce dezvoltarea anticorpilor anti-insulina. Rezistența la insulină, la rândul său, reprezintă un factor de risc independent pentru progresia fibrozei hepatice și RVS mai scăzut, la pacienții cu HVC cronică [77,179].

Studii clinice recente au demonstrat nivelurile mai ridicate de vitamină D ca factor predictiv independent al RVS la pacienții care au primit tratament antiviral [28]. Datorită efectelor sale antiinflamatorii și antifibrotice, suplimentarea cu vitamina D ar putea proteja împotriva progresiei bolii hepatice [125].

Lin J. și coautorii [91], în studiu lor, au demonstrat că la pacienții cu HVC cronică densitatea osoasă scade, odată cu progresia fibrozei hepatice. Într-un alt studiu, la pacienți cu HVC cronică cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 ani fără fibroză avansată, 42% au avut o densitate osoasă redusă și la 12% s-a confirmat osteoporoză [84]. Alt studiu de cohortă din Taiwan, cu peste 10.000 de pacienți cu HVC și un grup de control de 41.000 de persoane, a raportat o incidență crescută de osteoporoză de 1,33 ori în grupul cu HVC, față de lotul-martor [27].

Disfuncția erectilă, la aproximativ 30% bărbații cu HVC cronică, a fost descrisă ca manifestare extrahepatică. A fost dovedit faptul că substratul disfuncției erectile este vascular, determinat de disfuncția endotelială [64].

Hipertensiunea pulmonară, prezentă în 1-5% cazuri cu infecție cronică VHC, este inclusă în manifestările extrahepatice. La majoritatea pacienților, hipertensiunea portală precede

hipertensiunea pulmonară, fiind descris sindromul porto-pulmonar. Patogenia este incomplet cunoscută, dar leziunile histologice par similare, fiind produse de citokinele inflamatorii. Stimularea angiogenezei pulmonare de către mecanismele inflamatorii mediate imun poate fi o altă verigă patogenică [62].

A fost demonstrată corelația strânsă între formele sporadice ale porfiriei cutanate și HVC. Porfirie cutanată are o prevalență crescută, fiind întâlnită la peste 50% dintre cazurile seropozitive cu VHC în Italia, pe când în Germania - atinge nu mai mult de 8%. Bolnavul prezintă fotosensibilitate, fragilitatea pielii, vezicule și bule seroase sau hemoragice, cronicizarea presupune apariția hipo- sau hiperpigmentării, alopecia, hirsutism, îngroșarea pielii. Deoarece tratamentul cu PEG-IFN și RBV poate exacerba manifestările cutanate la pacienții cu porfirie cutanată, aceste persoane ar putea beneficia de terapia cu PAAD [110].

Afdhal N. și coautorii [6] au asociat purpura trombocitopenică autoimună cu trombocitopenia cu anticorpi antitrombocitari, prezenți în infecția cu VHC, la pacienții care nu au alte cauze de trombocitopenie idiopatică sau secundară unor infecții sau medicamente. Frecvența trombocitopeniei la bolnavii cu HVC cronică este de 40%. Trombocitopenia determină apariția de peteșii și purpură, echimoze ce apar spontan, fără altă simptomatologie.

Peste 20% dintre pacienții cu infecție cronică cu VHC acuză prurit cutanat, manifestat clinic prin noduli pruriginoși și excoriații. Mai frecvent este localizat la nivelul mâinilor și a picioarelor, dar și cu diseminare generalizată [108].

Lichenul plan este o leziune inflamatorie papuloscuamoasă, pruriginoasă, care afectează pielea, mucoasele (orală și genitală), unghiile și părul. Prevalența HVC la pacienții cu lichen plan cu localizare orală este de 27-60% din cazuri. Un studiu recent din Japonia a monitorizat șapte pacienți cu HVC cu lichen plan oral care au fost tratați cu DCV și Asunaprevir, timp de 24 de săptămâni. Pe lângă rata RVS₂₄ de 100%, la patru dintre ei au dispărut manifestările cutanate și la trei subiecți s-au îmbunătățit, subliniind asocierea strânsă dintre HVC cronică și lichenul plan [108].

Poliarterita nodoasă – arterita sistemică multivasculară -- este caracterizată de leziuni necrotice la nivelul arterelor mici și medii de la nivelul pielii, nervilor, mușchilor, articulațiilor, rinichilor, ficatului și a tractului gastrointestinal. Este descrisă și în hepatita cronică C, dar în proporție mai mică și cu evoluție mai blândă, totuși, comparativ cu hepatita cronică B [108].

Vitiligo este o afecțiune hipomelanocitară dobândită, care rezultă din reducerea numărului de melanocite de la nivelul pielii. HVC are o variabilitate genomică crescută, cu diferite manifestări autoimune, care determină fenomene secundare de distrugere a melanocitelor prin diferite mecanisme. Taffaro M. și coautorii [156] au descris un caz de HVC cronică cu

manifestări de Vitiligo, în care, după finisarea tratamentului cu PEG-INF-alfa 2a și RBV, zona extinsă de pe față s-a rezolvat complet.

Kemmer N. și coaut. [78] au descris **poliartrita cronică** ca o asociere frecventă în HVC cronică cu crioglobulinemie, dar poate apărea și în absența ei. Poliartralgiile deseori sunt acuze ale pacienților diagnosticați cu hepatite virale C cronice. S-au evidențiat două forme la cei ce asociază HVC și anume: **poliartrita** cu implicarea articulațiilor mici, ce se aseamănă artritei reumatoide, sau **oligoartrita** non-erozivă, ce implică articulațiile mijlocii și mari. Afectarea articulară este mai frecventă la femei și este asociată afectării hepatice avansate.

Infecția cronică cu VHC duce la afectarea semnificativă a calității vieții. De la 35 până la 68% dintre pacienții cu HVC suferă de oboseală cronică, dereglări de memorie și afectare psihomotorie. Simptomele depresiei au fost descrise la 2-30% dintre pacienții cu HVC cronică [115,25].

Tang L. și coaut. [158], la aproximativ 50% din pacienții cu infecția cronică cu VHC, au descris afectarea glandelor salivare și lacrimale, în absența autoanticorpilor specifici bolilor autoimune, factorul reumatoid fiind pozitiv în majoritatea cazurilor.

Neuropatia periferică a fost descrisă de către Khiani V. [79] în infecția cronică cu VHC, la 90% dintre cazurile cu crioglobulinemie mixtă, dar și în absența acesteia. A fost descris un caz de polineuropatie demielinizantă în timpul tratamentului cu IFN și RBV. Prin urmare, administrarea INF în HVC asociată cu neuropatie necesită o evaluare prudentă a raportului risc / beneficiu. Primele date privind eficacitatea tratamentului cu PAAD asupra neuropatiei asociate HVC prezintă rezultate cu o rezoluție totală a polineuropatiei la 21 din 25 de pacienți aflați sub tratament cu scheme pe bază de Sofosbuvir [57].

Luând în considerare faptul că majoritatea pacienților cu HVC cronică au evoluție asimptomatică sau prezintă simptome ușoare nespecifice, multitudinea manifestărilor extrahepatice ar servi drept indicație pentru investigații la hepatita virală C și inițierea tratamentului antiviral, în cazul confirmării etiologice.

1.3. Tratamentul antiviral: istoric, obiective, reacții adverse la tratament

Până la identificarea VHC, în tratamentul hepatitelor virale non-A, non-B Interferonul-alfa a fost evaluat ca terapie potențială, care la unii pacienți contribuia la normalizarea transaminazelor și la ameliorarea histologiei hepatice [61]. După identificarea VHC de către Choo, în 1989, a devenit posibilă măsurarea cantitativă a ARN-VHC din ser și evaluarea succesului terapiei pe termen lung – obținerea RVS.

Primele studii au stabilit că INF-alfa-2b 3MU x 3 ori/săptămână, timp de 6 luni, a atins RVS în 8% din cazuri, iar continuarea terapiei până la 12 luni a sporit rata RVS doar până la 12% din cazuri [24,65].

Pentru prima dată, RBV a fost folosită în monoterapie în tratamentul HVC cronice în anul 1991. Zece pacienți au urmat RBV, 1.000-1.200 mg/zi, timp de 12 săptămâni. S-a observat o reducere substanțială a transaminazelor pe parcursul tratamentului, dar cu revenire la indicii inițiali, după anularea ei. Nici un pacient nu a eliminat definitiv virusul hepatitei C [127].

Creșterea eficienței tratamentului antiviral s-a observat după combinarea RBV cu INF-alfa. Două studii mari randomizate au comparat eficiența a două regimuri terapeutice INF-alfa 2b + RBV cu INF-alfa 2b în monoterapie, administrate la pacienți naivi. Primele rezultate au stabilit răspuns virusologic susținut în 47-50% la tratamentul combinat versus 13% la pacienții cu INF în monoterapie și 0% la pacienții cu RBV-monoterapie [102,123]. Analiza acestor două studii a demonstrat și importanța genotipului VHC atât pentru estimarea răspunsului la tratament, cât și pentru determinarea duratei terapiei. Pacienții cu GT1 care au urmat tratamentul combinat au obținut RVS în 17% cazuri, la 24 săptămâni, și în 29% cazuri - la 48 săptămâni de tratament. Cei cu GT2 și GT3 au înregistrat RVS în 66% și 65% cazuri, la 24 și 48 săptămâni, respectiv. Reieșind din aceste rezultate, autorii au recomandat pentru pacienții cu GT2 și GT3 reducerea schemei de tratament până la 24 săptămâni.

Interferonii naturali și derivatele lor recombinante aveau un timp de înjumătățire foarte scurt și se mențineau în ser doar câteva ore. Scăderea concentrației serice de INF permitea VHC să se transforme în variante INF-rezistente, ce favoriza insuccesul tratamentului. Sintetizarea INF pegilat (PEG-INF), care conține proteine pegilate, ce au un timp de înjumătățire mult mai lung, a îmbunătățit farmacocinetica INF, micșorând intervalele de dozare. Ca rezultat, se poate obține RVS mai mare.

Actualmente sunt disponibile două tipuri de Interferoni: PEG-INF α -2b (PEG-Intron®, Merck) și PEG-INF α -2a (PEGASYS®, Roche). Un studiu vast multicentric din SUA nu a stabilit nici o diferență semnificativă dintre cele două PEG-INF + RBV în ceea ce privește RVS [103].

Studiul IDEAL a fost inițiat pentru a compara doza-standard (1,5 μ g /kgc/săpt.) și doza redusă (1,0 μ g /kgc/săpt.) de PEG-INF α -2b, după ce s-a observat că ambele doze au avut rate similare de RVS, fără administrarea RBV. Rezultatele finale ale acestui studiu au dus la concluzia că, la pacienții infectați cu HVC, genotipul 1, ratele de RVS și toleranța nu au avut diferențe semnificativ statistice între cele două doze de PEG-INF α -2b. Aceste date permit

ajustarea dozei de PEG-INF α -2b la pacienții cu leucopenie sau trombocitopenie, odată ce ARN-VHC devine negativ, fără scăderi esențiale ale ratelor RVS [103].

S-a dovedit a fi eficientă combinația dintre PEG-INF α -2a (180 μ g /kgc/săpt) și RBV în doză de 1.000 mg, dacă greutatea <75 kg sau de 1.200 mg, dacă greutatea $\geq$ 75 kg, la pacienții cu VHC GT1 [54]. În cazul când nivelul hemoglobinei scade sub 10 g/dl, doză de Ribavirină trebuie redusă cu 200 mg și trebuie sistată în cazul când nivelul hemoglobinei scade sub 8,5 g/dl [137,40].

Mai multe studii efectuate în perioada anilor 2011-2013 pe pacienți cu HVC cronică, care au urmat tratament cu PEG-INF + RBV timp de 48 săptămâni, au înregistrat RVS la 42-52% subiecții cu GT1 și timp de 24 săptămâni – la 76-84% RVS, la cei cu GT2 și GT3 [67,72].

Factorii predictivi ai RVS la tratamentul cu PEG-INF și RBV sunt genotipul 2 și 3 ai VHC, gradul de fibroză hepatică minimă și lipsa steatozei, încărcătura virală inițială mai mică de 3,5 mln copii/ml, prezența rezistenței la insulină, vârsta sub 40 ani, sexul feminin, normoponderabilitatea, infecția nontransfuzională, etnia și co-infecția HIV [16,103].

Schemele de tratament cu PEG-INF și cu RBV rămân în vigoare până în prezent, în unele țări cu acces limitat la PAAD. La pacienții cu genotipul 1 (și 4) al VHC, tratamentul poate fi redus la 24 de săptămâni, în cazul încărcăturii virale reduse (<600.000-800.000 UI / ml), și răspunsului virusologic rapid cu ARN-VHC nedetectabil, în săptămâna a 4-a de tratament [137].

La respondenții cu răspuns lent, cu un declin de 2 $\log^{10}$, dar încă ARN-VHC detectabil în săptămâna a 12-ea și ARN-VHC nedetectabil în săptămâna a 24-a, tratamentul ar putea fi prelungit până la 72 de săptămâni [137].

În studiul efectuat de Sarrazin și coaut. (137), la pacienții cu GT1 5 și 6, care au înregistrat răspuns virusologic complet timpuriu cu ARN-VHC nedetectabil în săptămâna a 12-ea, tratamentul-standard cu PEG-INF și cu RBV a fost continuat până la 48 de săptămâni. Pacienții cu genotipurile 2 și 3 au urmat o durată de tratament de 24 de săptămâni.

Independent de genotipul VHC, dovada reducerii ARN-VHC este necesară pentru a identifica pacienții cu șanse mici de a obține RVS. Pacienții cu o diminuare rapidă a nivelului ARN-VHC (ARN-VHC negativ, la 4 săptămâni de tratament) au o șansă foarte bună de a obține RVS și pot avea o durată mai scurtă de tratament. Totodată, nivelul viremiei peste pragul detectabil la săptămâna a 12-ea și a 24-a de tratament indică o șansă foarte mică de RVS. Terapia antivirală trebuie întreruptă dacă se observă o scădere cu mai puțin de 2 $\log$ a ARN-VHC. După 24 de săptămâni de tratament, ARN-VHC trebuie investigat cu teste foarte sensibile, deoarece pacienții cu ARN-VHC detectabil la acest termen au șanse de a obține RVS în doar 1-2% cazuri.

Pentru a obține succesul dorit în tratamentul antiviral al hepatitei virale C cronice trebuie să avem o aderență bună la tratament. Aderența a fost deosebit de dificilă în tratamentul cu interferoni, care a fost singura opțiune de terapie disponibilă în ultimele două decenii. Aproape toți pacienții tratați cu interferoni plus RBV au avut reacții adverse care pot influența în mod semnificativ aderența lor la tratament. Cele mai frecvente reacții adverse înregistrate la pacienții tratați cu PEG-INF și RBV au fost simptomele de intoxicație generală, mialgii, tulburări de somn, astenie, tulburări gastrointestinale și episoade depresive. Oboseală s-a înregistrat la 66% bolnavi, cefalee – la 50%, greață – la 43%, insomnie - la 39%, pirexie - la 35%, anemie ($<10 \text{ g / dl}$) – la 34%, mialgie – la 27% , neutropenia ($<1000 \text{ celule / } \mu\text{l}$) – la 26% , depresie – la 26%, iritabilitate - la 25% , erupții – la 22% [103].

Simptomele asemănătoare gripei, febra, artralgia și mialgia apar la câteva ore după injectarea PEG-INF și pot persista până la trei zile. Pentru a reduce aceste simptome, se utilizează Paracetamolul sau alte antiinflamatorii nesteroidiene, înainte sau după injectarea INF. Trombocitele scăzute reprezintă o contraindicație pentru utilizarea Acidului acetilsalicilic, Diclofenac sau Ibuprofen, datorită inhibării agregării plachetare. Dozele mari de Paracetamol pot avea un efect hepatotoxic.

Xerostomia a fost raportată ca urmare a inhibării producerii salivei, o complicație frecventă a Ribavirinei, care poate continua și după întreruperea tratamentului.

Conform cercetărilor efectuate de Seyam M. și coautorii (140), pierderea ponderală la pacienții care au urmat Interferon a fost de 6-10%, pentru o perioadă de tratament de 48 de săptămâni. Aceasta poate să se datoreze în principal pierderii poftei de mâncare și reducerii aportului de calorii. Pierderea în greutate s-a restabilit rapid după întreruperea tratamentului.

Un studiu efectuat pe 185 de pacienți cu anemie marcată indică ameliorarea asteniei și a oboselii, prin creșterea hemoglobinei scăzute, utilizând 40.000 unități de Eritropoetină-alfa subcutanat, o dată pe săptămână, prin reducerea Ribavirinei sau prin transfuzia de masă eritrocitară [118]. Astenia menționată de către pacienții fără anemie marcată poate fi explicată prin hipotiroidism. Oboseala cronică a fost tratată cu succes, în cazuri individuale, cu antidepressive sau Triptofan [139].

Disfuncția glandei tiroide a fost descrisă de Bini E. și Tran H. (18,162), care au raportat o incidență de 3-10% a hipotiroidismului în timpul terapiei pe bază de Interferon și hipertiroidismul - de 1-3%. Prevalența disfuncției tiroidiene a fost mai mare la pacienții cu anticorpi microzomali hepatici sau renali pozitivi [100].

Tiroidita indusă de Interferoni sau inducerea anticorpilor tiroidieni este raportată ca fiind un mecanism de bază. Hipotiroidismul este tratat prin substituirea cu hormonul tiroidian, în timp

ce hipertiroidismul clinic simptomatic poate fi tratat cu β -blocante sau cu Carbimazol. Întreruperea prematură a terapiei cu Interferon nu este de obicei necesară. Aproape jumătate din cazuri de hipotiroidism sunt reversibile la întreruperea tratamentului cu INF, deși unele cazuri pot necesita perioade îndelungate de tratament de substituție a hormonilor.

Cele mai frecvente reacții adverse psihiatrice induse de INF α au fost: oboseală – în 40-80% din cazuri, perturbări ale somnului - 20-45%, iritabilitate - 20-45%, tulburări cognitive cu afectarea concentrației și a memoriei - 20-30%, episoade depresive - 20-70%, delir, psihoză, manie - 1-3%, gânduri suicidale - 3-10%, tentative de sinucid - 0-0,02% [139].

S-a dovedit că pacienții care raportează tristețe sau simptome depresive ușoare înainte de tratamentul antiviral, au un risc crescut de dezvoltare a depresiei; și pacienții cu tulburări cognitive ușoare au un risc crescut de depresie severă și ar trebui să li se administreze un tratament antidepresiv profilactic [136].

Terapia cu INF este însoțită de o scădere cu 30-50% a numărului absolut de leucocite din sânge, în primele 4-8 săptămâni de la inițierea tratamentului, și revine rapid după finisarea lui. Aceasta include numărul de celule CD4+ absolute, dar nu cel relativ. Această schimbare a sistemului imun celular nu are ca rezultat o creștere a numărului de infecții grave, chiar și la pacienții infectați cu HIV.

Trombocitopenia apare în primele 2 luni după inițierea tratamentului cu INF, reducând indicii trombocitelor cu 30-40% față de valorile de până la tratament. Concentrația plachetelor sub 50.000/mm³ a fost înregistrată doar la 5% din pacienți. Totodată, aceste valori scăzute ale trombocitelor nu au determinat episoade de hemoragii severe. De regulă, numărul trombocitelor revine la normă după 4 săptămâni de la sistarea tratamentului [133].

Incidența infecțiilor grave la pacienții tratați cu INF este scăzută (<5%). Anemia hemolitică indusă de RBV este agravată de efectul mielosupresiv al Interferonului. Anemia (<10 g / dl) a fost raportată la până la 20% dintre pacienți [54]. În cazuri severe de anemie a fost necesară reducerea dozei de RBV. Pentru corecția anemiei induse de RBV poate fi folosită cu succes Eritropoietina, pentru a evita reducerea dozei de RBV sau necesitatea de transfuzii de masă eritrocitară [118,141].

O manifestare mult mai rară, care apare după primele luni de tratament cu PEG-INF și RBV este căderea părului. Alopecia poate continua câteva săptămâni după întreruperea tratamentului, dar este, de obicei, complet reversibilă, deși structura părului poate fi diferită după tratament. Cu toate acestea, a fost raportat un caz de alopecie totală, ireversibilă, care a început după întreruperea tratamentului combinat cu PEG-INF și RBV [50].

Odată cu asocierea preparatelor din grupa inhibitorilor de proteaze Boceprevir și Telaprevir în tratamentul HVC cronic, a sporit rata de RVS până la 75%, la pacienții naivi cu HVC [71,120], și cu 29-88%, la pacienții tratați anterior cu preparate antivirale [14,175]. Totuși, ambii IP necesită combinarea cu PEG-INF + Ribavirină, deoarece monoterapia dezvoltă o rezistență rapidă și efecte adverse severe, în special anemia, și necesită administrarea Telaprevir - de 2 ori pe zi și Boceprevir - de trei ori pe zi [96,12].

Tratamentul HVC cronic, combinat, din inhibitori de protează din prima generație (Telaprevir sau Boceprevir), cu INF și RBV, a majorat rata de răspuns virusologic susținut, însă a sporit și frecvența reacțiilor adverse. Într-un studiu francez de cohortă care include pacienți cu ciroză hepatică compensată tratată cu Telaprevir sau cu Boceprevir, a fost înregistrată o proporție neașteptată de reacții adverse grave (anemie, la până la 50% dintre pacienți), inclusiv sepsis, decompensare hepatică și deces [58].

O altă reacție adversă stabilită la pacienții aflați în terapie triplă cu Telaprevir și Boceprevir a fost insuficiența renală. Declinul funcției renale a fost observat la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru insuficiența renală, asociat cu diminuarea mai pronunțată a hemoglobinei, și a fost reversibil, în majoritatea cazurilor, după finisarea tratamentului [101,76]. Datorită spectrului larg de reacții adverse, la terapia triplă cu INF, Telaprevir și Boceprevir, producerea lor a fost sistată după aprobarea tratamentului Interferon-free cu PAAD.

SMV a fost primul IP de generația a doua ce se administrează o dată pe zi, în combinație cu PEG-INF și RBV, cu rata de RVS la pacienții naivi de 80-81% [98,69], prezentând un răspuns precoce la tratament (ARN-VHC < 25UI/ml la a 4-a săptămână și negativ la săptămâna a 8-a – a 12-ea). De asemenea, SMV are semnificativ mai puține reacții adverse: fotosensibilitate cutanată, erupții și icter la mai puțin de 10% din pacienți [89,126]. SMV nu intensifică efectul INF și al RBV asupra măduvei osoase. La pacienții care au urmat această schemă nu s-a înregistrat o creștere a anemiei, în comparație cu terapia dublă cu INF plus RBV [49,151].

SOF, primul inhibitor de polimerază aprobat, a îmbunătățit substanțial eficacitatea terapiei, în special la pacienții cu VHC genotipul 1, având mult mai puține efecte adverse când este adăugat la terapia bazată pe Interferon. Schema de tratament PEG-INF+RBV+SOF, timp de 12 săptămâni, a demonstrat un RVS în 89% din cazuri. Combinația dintre SOF 400 mg + RBV 1.000-1.200 mg timp de 24 săptămâni a prezentat RVS la 87,5- 90% din pacienți [89,135]. Totodată, datorită excreției renale, la pacienții cu insuficiență renală avansată, cu filtrația glomerulară <30 ml / min / 1,73 m² sau cu boala renală într-un stadiu terminal, Sofosbuvir trebuie utilizat cu prudență, numai dacă nu este disponibil un tratament alternativ [2,8].

1.4. Tratamentul antiviral Interferon-free: indicații, contraindicații, scheme noi cu preparate antivirale cu acțiune directă

Odată cu apariția noilor oportunități terapeutice, fiecare pacient confirmat cu HVC cronică ar trebui să primească tratament antiviral. La pacienții vindecați de infecția cu VHC se ameliorează calitatea vieții, se reduce riscul de dezvoltare a cirozei hepatice, a carcinomului hepatocelular și mortalitatea legată de patologia hepatică și extrahepatică [13,164].

Conform recomandărilor EASL 2018, la pacienții cu HVC cronică ar trebui să fie preferate schemele de PAAD, în mod ideal fără INF și RBV. Cu toate acestea, în unele țări unde terapiile cu PAAD nu sunt ușor accesibile, tratamentul pacienților cu fibroză avansată și cu risc crescut pentru complicațiile hepatice trebuie inițiat cât mai curând posibil. De asemenea, o prioritate pentru tratamentul imediat o au pacienții cu HVC cu manifestări extrahepatice severe. Un alt motiv pentru tratamentul precoce al tuturor persoanelor cu infecție cu VHC ține de prevenirea transmiterii ulterioare a virusului la persoanele cu risc crescut de transmitere (utilizatorii de droguri I/V, BSB, femeile în vârstă fertilă, pacienții supuși hemodializei, deținuții din închisori) [40].

Totodată, în cazul grupurilor cu risc (UDI și BSB), există riscul de reinfectare și ar trebui luate măsuri preventive pentru reducerea acestui risc după tratamentul reușit [104,66].

Pacienților cu speranță de viață limitată nu le este recomandat tratamentul antiviral, date fiind maladiile concomitente HVC [40].

Pentru a spori rata de RVS, la inițierea tratamentului antiviral e necesar să se țină cont de factorii predictivi pentru schema terapeutică aleasă. Dacă la inițierea tratamentului cu PEG-INF și RBV, ca factori favorizanți ai RVS erau genotipul VHC, gradul de fibroză hepatică și steatoză, încărcătura virală inițială, prezența rezistenței la insulină, vârsta, sexul, indicele de masă corporală, etnia și co-infecția HIV, pentru terapia cu PAAD mulți dintre acești factori au o importanță mult mai mică. Pentru tratamentul INF-free, alți parametri sunt mai importanți, cum ar fi genotipurile VHC1a și 1b sau rezistența antivirală, și în multe țări - costul terapiei. Totodată, rămâne importantă și evaluarea severității bolii la inițierea tratamentului [16,103].

Deoarece sunt disponibile mai multe scheme de tratament antiviral, dar nu toate au efect pangenotipic, la inițierea tratamentului antiviral genotiparea este obligatorie pentru selectarea regimului optim și a duratei tratamentului HVC cronice [86].

Conform studiilor efectuate de Sarrazin C. și colaboratorii săi [137], pacienții cu VHC GT1a prezintă un risc mai mare de a dezvolta rezistență la tratamentul ce include IP, comparativ cu VHC GT1b. Pentru a dezvolta rezistență VHC GT1a necesită schimbarea unui singur

nucleotid față de doi, în cazul VHC GT1b la poziția de ordine 155. În cazul utilizării SMV, VHC GT1a poate produce mutația Q80K, ce duce la dezvoltarea rezistenței virusului.

Aceste date sunt confirmate și de studiul efectuat pe un lot de pacienți cu recăderi la tratamentul cu PEG-INF și RBV, din care numai 47% dintre pacienți cu HVC GT1a cu mutația Q80K+ au atins RVS după terapia triplă cu SMV+ PEG-INF+RBV, iar la pacienții cu HVC GT1a non-Q80K, rata RVS a crescut la 79% [46]. Rezultate similare au fost înregistrate și la pacienții naivi. În combinația SOF și SMV impactul mutației Q80K pare să fie mai puțin important, astfel rata RVS de 72% la cei cu mutația Q80K pozitivă crește până la 92% în cazul pacienților fără mutația Q80K [89]. Aceiași tendință se urmărește și în rezultatele publicate pentru DCV+PEG-INF+RBV, care atestă o rată de RVS mai înaltă în cazul GT1b față de GT1a [58].

În studiul efectuat de Jacobson I. și colab., în cazul pacienților cu HVC cronică, timp de 8 săptămâni cu SOF+VEL+VOX, tratamentul nu a fost la fel de eficient în GT1a față de GT1b, din cauza mutației Q80K, care a fost mai răspândită la pacienții din SUA [70].

Cercetările efectuate de Karchava M. și colaboratorii săi [75] au demonstrat că unii pacienți cu HVC sunt infectați cu variante mixte de genotipuri, cum ar fi GT2k / GT1b. Astfel de cazuri pot fi evaluate greșit cu teste-standard de genotip, care sunt specifice pentru proteinele structurale ale VHC GT2. Cu toate acestea, virusul are o secvență GT2k în proteinele structurale și o secvență GT1b în proteinele nestructurale a VHC. Acest subtip specific este predominant la pacienții din Europa de Est (Georgia). Totuși, datorită migrației, această variantă GT2k/GT1b a fost depistată și în alte țări. În cazul când se identifică varianta mixtă GT2k/GT1b, pacienții pot fi tratați cu succes cu schemele recomandate pentru GT1, deoarece PAAD acționează la nivelul proteinelor nestructurale [153,160].

Dacă cantitatea de ARN-VHC a fost și rămâne cel mai important factor predictiv al RVS la tratamentul cu PEG-IFN + RBV, în prezent, când utilizăm schemele noi de PAAD, încărcătura VHC pare să nu aibă o valoare predictivă semnificativă [168,97].

Până în prezent, datele ce țin de modul în care trebuie interpretate nivelurile de ARN - VHC la tratament sunt destul de variate. Într-un studiu asiatic efectuat la pacienți cu HVC GT1b fără ciroză, care au urmat terapia cu PAAD, toți pacienții au obținut un răspuns virusologic ultrarapid în ziua 2, au primit doar 3 săptămâni de tratament și au obținut RVS. Acest studiu sugerează că determinarea ARN-VHC în primele săptămâni ale terapiei ar putea orienta durata tratamentului [87]. Ghidurile contemporane recomandă testarea cantitativă a ARN-VHC, ca un indice predictiv pe parcursul tratamentului cu PAAD, pentru a monitoriza complianța la tratament [39,40].

Alte două studii au demonstrat că ARN-VHC detectabil poate fi găsit frecvent chiar la sfârșitul terapiei, în special dacă sunt utilizate teste foarte sensibile pentru cuantificarea ARN-VHC. Cu toate acestea, marea majoritate a acestor pacienți ating RVS. Deci, prelungirea imediată a tratamentului nu este recomandată în aceste cazuri [29,97].

Conform concluziilor unor cercetători (Sarrazin C. și Komatsu T.), concentrația joasă a ARN-VHC (<600.000-800.000 UI / ml) este un factor predictiv pozitiv al RVS, atât pentru schemele de tratament cu PEG-INF și Ribavirină și terapii triple cu un PAAD în asociere cu Interferon pegilat și Ribavirină, cât și pentru terapia orală cu Grazoprevir, Elbasvir și Ribavirină, la pacienții infectați cu VHC genotipul 1a sau 4 [138,80].

De asemenea, conform recomandărilor EMA, concentrația ARN-VHC (<600.000-800.000 UI / ml) este una din condițiile de reducere a duratei de tratament la pacienții naivi, fără ciroză hepatică, care inițiază tratamentul INF-free cu Sofosbuvir și Ledipasvir.

Conform ghidului EASL 2018, testarea încărcăturii virale este recomandată numai înainte de tratament și la 12 sau 24 de săptămâni după finalizarea terapiei antivirale. În loc de ARN-VHC, se poate efectua și cor-antigenul VHC, dacă nu sunt disponibile sau accesibile testele ARN-VHC [40]. Totodată, ghidul AASLD/IDSA recomandă testarea ARN-VHC cantitativ, în săptămâna a 4-a a terapiei cu PAAD, pentru a monitoriza complianța la tratament de către pacient.

Un rol important este atribuit Interleuchinei-28B ca factor predictiv al RVS la tratamentul PEG-INF+RBV+IP. IL28B are o semnificație mult mai mare decât încărcătura VHC. Datele privind IL28B explică diferența RVS la tratamentul PEG-INF+RBV între diferite grupe etnice, precum RVS redus la pacienții afro-americani și RVS înalt la pacienții din Asia.

Factori suplimentari care pot influența rata RVS la tratamentul cu SOF/LDV sunt sexul feminin, într-o măsură mai mică, viremia inițială de <6 log₁₀ UI/ ml și masa corporală <30 kg/m². Pacienții GT1b răspund, în general, mai bine la unele scheme de PAAD aprobate. Un predictor important al răspunsului la tratament rămâne stadiul bolii hepatice și tratamentul anterior cu PEG-IFN + RBV [81,42].

Odată cu dezvoltarea PAAD apare și problema dezvoltării rezistenței la preparate. Pacienții care au urmat monoterapie, cu inhibitorii de protează de I generație Boceprevir sau Telaprevir, au dezvoltat rezistență în câteva zile. În cazul când se dezvoltă rezistență, nu se știe cât timp va persista aceasta și dacă va avea consecințe semnificative pentru terapiile viitoare. Unele studii sugerează că majoritatea variantelor rezistente la IP revin la tipul sălbatic în 1-2 ani de la terminarea tratamentului [138].

Combinatia dintre diferite clase PAAD ar trebui să depășească problema rezistenței și să permită tratamentul INF-free. SOF are o barieră de rezistență foarte ridicată [112]. SOF combinat cu un PI (SOF + SMV) sau un inhibitor NS5A (SOF+DCV sau SOF+LDV sau SOF+VEL) prezintă rate de RVS > 90%. Cu toate acestea, în baza unor studii, rezistența la inhibitorii NS5A poate deveni o problemă în practica clinică.

Au fost efectuate mai multe studii care au evaluat rezistența inițială până la începerea tratamentului cu inhibitori NS5A. În lotul de pacienți evaluați la SOF+LDV rezistența a fost de aproximativ 16% [138] și 20% la persoanele evaluate la GZR+EBR [68]. S-a demonstrat că nivelul de rezistență nu are nici un impact asupra RVS la pacienții cu HVC GT1b, însă poate avea o importanță mai mare în GT1a și GT3, mai ales dacă sunt prezenți alți factori predictivi negativi (non-responder anterior sau ciroză avansată).

Conform recomandărilor EASL 2018, efectuarea testelor de rezistență până la inițierea tratamentului cu preparate de prima linie nu sunt necesare și merită efectuate în cazul când trebuie să selectăm terapia optimă, după eșecul tratamentului cu combinațiile PAAD.

Datorită asocierii unui șir de reacții adverse, a duratei prelungite de tratament, a numeroaselor interacțiuni medicamentoase în tripla terapie cu IP, administrarea medicamentelor în mai multe prize și necesitatea unei monitorizări continue, schemele combinate de tratament cu PEG-INF+RBV+IP (Boceprevir și Teltaprevir) sau SOF din anul 2014 nu mai sunt recomandate de ghidurile AASLD/IDSA și EASL. Din 2018 au fost excluse și schemele terapeutice care includeau Simeprevir.

Tratamentul fără Interferoni cu preparate antiviralele cu acțiune directă a devenit disponibil în mai multe țări, începând cu anul 2014, și a înlocuit tratamentul-standard cu Interferoni [39]. PAAD au dovedit o eficacitate mult mai bună, toleranță substanțial îmbunătățită și durata de tratament mai scurtă comparativ cu terapia cu Interferoni. Eligibilitatea pentru tratament INF-free cu PAAD este recomandată chiar și pacienților cu ciroză decompensată [40].

Grupele de bază de PAAD sunt inhibitori de NS3/4A proteaze, inhibitori de polimeraze NS5B și inhibitori de NS5A complex de replicare. Combinația a cel puțin două dintre cele trei clase majore de medicamente are ca rezultat RVS $\geq 95\%$, în doar 8-12 săptămâni de tratament [39].

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 [174].

În Republica Moldova, începând cu 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: SOF + LDV și SOF + DCV.

SOF este inhibitor de polimerază NS5B cu administrare pangenotipică și o barieră înaltă de rezistență, care trebuie administrat în combinații cu alte preparate antivirale. Nu se admite monoterapia cu SOF [85].

Asocierea de SOF cu inhibitorii de NS5A - DCV sau LDV a atins RVS în peste 90% cazuri [147,81,4,5]. Schema de tratament SOF + LDV este disponibilă într-un singur comprimat, care conține SOF (400 mg) și LDV (90 mg). Avantajul acestui preparat constă în administrarea o dată pe zi, ceea ce îmbunătățește aderența la tratament. Conform ghidului EASL 2018, SOF + LDV este recomandat pacienților infectați cu genotipul 1,4,5 și 6 și nu este recomandat pacienților cu genotipul 2 și 3. Poate fi administrat cu precauție pacienților cu afecțiuni renale cronice, la care RFG <30 ml/min, dacă nu sunt disponibile alte scheme terapeutice recomandate, și poate fi utilizat fără restricții pacienților cu ciroză decompensată.

În studiul ION-1 efectuat la 865 pacienți cu HVC GT1 netratați anterior, fără ciroză hepatică, asocierea de SOF/LDV a demonstrat RVS de 100% la subiecții care au avut o durată de tratament de 12 săptămâni și 99,5% la cei cu 24 săptămâni de tratament [5].

Un alt studiu efectuat de Kowdley K. și colab.(81) pe un lot de 647 pacienți cu HVC cronică GT1 fără ciroză, a evaluat posibilitatea de reducere a tratamentului cu SOF+LDV până la 8 săptămâni. Rezultatele studiului au demonstrat RVS de 93% în lotul cu RBV și de 94% la cei fără RBV. Pacienții care au urmat schema de 12 săptămâni au înregistrat RVS în 95% din cazuri. RVS a fost ușor diminuat la 90% în cazul pacienților care au urmat inhibitori ai pompei de protoni [159], fapt care trebuie luat în considerare la pacienții care necesită administrarea IPP.

Eficacitatea schemei SOF+LDV la pacienții experimentați în tratamentul cu PEG-IFN + RBV a fost investigată în studiul ION-2 pe un lot de 440 pacienții cirofici și non-cirofici [4]. La pacienții cu HVC cronică fără ciroză tratamentul cu SOF+LDV timp de 12 săptămâni a atins un RVS de 95%, în timp ce tratamentul de 24 de săptămâni - 99%. Asocierea RBV la SOF+LDV timp de 12 săptămâni a demonstrat un RVS de 100% și 99%, pentru o durată de 24 de săptămâni de tratament. La pacienții cu ciroză care au urmat SOF+LDV timp de 12 săptămâni ratele RVS au scăzut la 86%, iar la cei cu SOF+LDV+RBV – la 82%. Tratamentul timp de 24 de săptămâni a atins RVS de 100%, indiferent de utilizarea RBV. Pe baza acestor constatări, AEM recomandă schema de tratament cu SOF+LDV, cu durată de 12 săptămâni pentru pacienții non-cirofici și de 24 de săptămâni pentru pacienții cu ciroză.

În studiile SIRIUS și ION-2 (4,22) a fost evaluată eficacitatea schemei SOF/LDV la pacienții cu HVC cronică, care au urmat anterior tratament cu PEG-INF+ RBV + IP. Ratele de răspuns s-au dovedit a fi similare cu ratele de răspuns la pacienții care au fost tratați cu PEG-IFN+RBV. Din 231 de pacienți din studiul ION-2 experimentați în tratamentul cu IP combinația

dintre LDV+SOF timp de 12 săptămâni a demonstrat RVS de 94%, iar timp de 24 săptămâni - 97%. Adăugarea RBV a sporit rata RVS la 97% și 100%, respectiv.

Date similare au fost obținute și pe un lot de 155 pacienți cu ciroză hepatică C compensată cu GT1 non-responderi la PEG-IFN + RBV + IP, la care a fost evaluată terapia cu SOF/LDV + RBV timp de 12 săptămâni sau cu SOF / LDV + placebo, timp de 24 de săptămâni. Ambele scheme de tratament, timp de 12 săptămâni cu SOF/LDV+RBV, sau SOF/LDV timp de 24 de săptămâni, au oferit rate de RVS12 la fel de mari de 96-97% [22]. Totodată, AASLD/IDSA recomandă pacienților cu HVC cronică GT1 reducerea duratei de tratament până la 8 săptămâni cu SOF + LDV la pacienții naivi fără ciroză, care nu sunt de rasă negroidă, HIV-negativi și al căror nivel al ARN-HCV este < 6 milioane UI / ml [1].

O analiză retrospectivă a unui număr de peste 500 de pacienți cu ciroză confirmă faptul că pacienții naivi cu ciroză compensată pot fi tratați timp de 12 săptămâni cu SOF / LDV fără RBV [126]. În tratamentul pacienților cu GT2 ghidul EASL din 2018 nu recomandă schema cu SOF/LDV.

Câteva studii efectuate la pacienții naivi cu HVC GT3 [52] privind SOF / LDV au înregistrat rate reduse al RVS. În studiul ELECTRON-2 au fost monitorizați 51 de pacienți naivi, care au urmat tratament cu SOF / LDV sau cu SOF / LDV + RBV, timp de 12 săptămâni. Dintre pacienții tratați cu SOF / LDV doar 64% au obținut RVS, iar cei care au primit SOF / LDV plus RBV au atins RVS 100%. În lotul de 50 de pacienți experimentați, cu GT3 tratați cu SOF / LDV + RBV timp de 12 săptămâni, RVS a fost înregistrat la 89% subiecți fără ciroză și la 73% dintre cei cu ciroză.

Alt studiu din Germania la tratamentul cu SOF / LDV + RBV timp de 24 de săptămâni a atins RVS la 89-93% pacienți cu ciroză [34]. Cu toate că aceste studii au demonstrat rezultate destul de bune la pacienții cu HVC GT3, schema cu SOF/LDV nu este recomandată, deoarece există opțiuni de tratament mult mai optime.

Mai multe studii efectuate la pacienții infectați cu GT4 tratați cu SOF/LDV au demonstrat RVS > 90%. SOF/ LDV administrat timp de 12 săptămâni la 21 de pacienți cu GT4 a determinat RVS la 95% [74].

Un studiu de fază III efectuat în Egipt a investigat schema cu SOF/LDV la 255 de pacienți. Pacienții naivi tratați timp de 12 săptămâni au prezentat RVS în 95% și 90% la cei care au urmat 8 săptămâni SOF/LDV. În lotul de pacienți tratați cu SOF/LDV + RBV timp de 12 săptămâni rata RVS a atins 98%. La pacienții experimentați cu PEG-IFN+RBV ratele RVS au fost 94% timp de 12 săptămâni, în cazul administrării SOF/LDV, și 100% la cei care au urmat SOF/LDV + RBV [142]. Studiile din lumea reală au demonstrat RVS > 90% la pacienți infectați

cu GT4 [8]. Analizând studiile efectuate pe pacienții cu GT5 și 6, există puține date cu privire la schemele INF-free. Într-un studiu efectuat pe un lot de 41 de pacienți naivi cu GT5 și pe 25 de pacienți cu GT6, timp de 12 săptămâni, cu SOF / LDV, a fost atins RVS în 95-96% cazuri [2,52].

Inițierea tratamentului la pacienții cu fibroză în stadiile inferioare poate îmbunătăți rata RVS. Într-un studiu efectuat pe termen de 20 de ani la 820 pacienți cu HVC cronică, cu stadiul de fibroză F0 sau F1 după Metavir, confirmată prin biopsie hepatică, rata de supraviețuire de 15 ani a fost semnificativ mai mare la cei care au urmat tratament antiviral și au înregistrat RVS, comparativ cu acei la care tratamentul antiviral a eșuat sau cei care nu au urmat tratament în general (respectiv 93%, 82% și 88%, $P = 0.003$) [73].

Pentru a selecta schema optimă de tratament antiviral cu PAAD, este necesară determinarea genotipului virusului hepatitei C. Totodată, există pacienți pentru care nu a fost posibilă determinarea genotipului sau au fost înregistrate genotipuri mixte. În acest caz, ne vin în ajutor schemele pangenotipice de PAAD.

Una din schemele pangenotipice de tratament cu PAAD constă în combinația de SOF și DCV. DCV este un inhibitor al complexului de replicare NS5A și se administrează o dată pe zi, la o doză-standard de 60 mg [53].

Combinația SOF/DCV a fost aprobată în 2014 de către Agenția Europeană a Medicamentelor (AEM), în baza unui studiu de fază II [147]. Studiul a inclus 211 pacienți, dintre care 126 pacienți naivi cu GT1, 41 de pacienți cu GT1, care au eșuat anterior tratamentul combinat cu inhibitori de proteaze PEG-INF +RBV+IP, și 44 de pacienți cu GT2 și 3. Pacienții naivi cu GT1 au fost tratați timp de 12 sau 24 de săptămâni, cu sau fără RBV. Ciroza a fost un criteriu de excludere a studiului. Rata RVS a atins 95-100%.

Conform rezultatelor mai multor studii, tratamentul cu SOF/DCV fără RBV timp de 12 săptămâni se recomandă pacienților naivi fără ciroză. În cazul pacienților cu ciroză, se recomandă prelungirea tratamentului până la 24 săptămâni. Reducerea tratamentului până la 12 săptămâni poate fi luată în considerare în cazul pacienților cu ciroză, netratați anterior, și cu factori de pronostic pozitiv [147,81,4,5].

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 INF simpli, PEG-INF, RBV sau IP. Un studiu efectuat pe 41 de pacienți cu HVC GT1 non-cirofici, experimentați la tratamentul cu PEG-INF + RBV + IP, a demonstrat RVS la 100% pacienți, atât în cazul administrării SOF+DCV, timp de 24 săptămâni, cât și la cei care au urmat SOF+DCV+RBV, timp de 24 săptămâni [147].

Din anul 2018, DCV nu este utilizat în mai multe țări, cum ar fi Germania, deoarece trebuie combinat cu Sofosbuvir, și această schemă este mai scumpă decât orice alt regim pangenotipic de PAAD recomandat în ghidul EASL 2018. Cu toate acestea, combinația de Sofosbuvir + Daclatasvir rămâne încă ca schemă de bază în țările în care se utilizează medicamente generice.

Ca alternativă la schemele anterioare de PAAD poate fi propusă și combinația dintre GZR și EBR, aprobată pentru GT1 și GT4, fiind disponibilă în doză fixă unică 50/100 mg GZR/EBR într-un singur comprimat. GZR este un IP de generația a doua. EBR este un inhibitor selectiv al complexului de replicare VHC NS5a [152,30].

În două studii efectuate de Sulkowski M. și Zeuzem S., efectuate pe pacienții naivi cu HVC GT1 tratați cu GZR/EBV, rata RVS a fost de 93-94%. Pacienții cu GT1a, atât cei naivi, cât și cei tratați anterior cu PEG-INF + RBV, au demonstrat rate de RVS mai mici – 92% [148,176]. În baza acestor date, pacienților netratați anterior cu GT1, cu sau fără ciroză, li se recomandă GZR/EBR timp de 12 săptămâni. Totodată, pacienții cu GT1a cu teste de rezistență pozitive la grupul NS5A sau cu o încărcătură virală inițială > 800.000 UI/ml necesită prelungirea duratei de tratament până la 16 săptămâni, plus RBV.

Datele unui studiu de fază 3 (STREAGER) indică rate de RVS de 99% la pacienții cu HVC GT1b cu fibroză F0-2 [3]. Astfel, recomandările EASL au sugerat pacienților naivi cu GT1b și fibroză F0-2 utilizarea GZR/EBR timp de 8 săptămâni [40]. Cu toate acestea, administrarea timp de 8 săptămâni a schemei GZR/EBR a fost aprobată până în prezent numai în Elveția și Canada.

O analiză retrospectivă a pacienților cu HVC GT1b din 11 studii a demonstrat eficacitate bună a tratamentului cu GZR/EBR timp de 12 săptămâni. Doar 15 din 1.077 de pacienți tratați (1,4%) au prezentat eșec virologic [177]. Mai multe cohorte de pacienți cu GT1 din lumea reală confirmă eficacitate a tratamentului cu GZR/EBR timp de 12 săptămâni, cu rate de RVS 95-99% [44,82].

Analiza integrată a studiilor de fază 2-3 la pacienții naivi cu HVC GT4 tratați timp 12 săptămâni cu GZR/EBR a înregistrat RVS la 96% (97/101) și 100% (8/8) - participanți experimentați tratați timp de 16 săptămâni cu GZR/EBR plus Ribavirină [11]. În baza acestor date, pacienții netratați anterior cu GT4 fără ciroză pot fi tratați cu GZR/EBR timp de 12 săptămâni. Totodată, EASL recomandă tratamentul cu GZR / EBR în HVC GT4 (fără ciroză și cu ciroză) timp de 12 săptămâni, dacă valoarea inițială a ARN-VHC este <800.000 UI / ml.

Luând în considerare faptul că rezultatele unor studii au înregistrat RVS destul de scăzut, GZR / EBR nu este recomandat pentru tratamentul HVC GT 2, 3, 5 și 6 [40]. Tratamentul timp

de 12 săptămâni cu GZR + EBR ± RBV la pacienții cu GT2 a stabilit RVS suboptim la 73-80%. În GT4 - la 90-100%, în GT5 - de 25% fără și 100% cu RBV, în GT 6 - RVS a fost de 75%, indiferent de utilizarea RBV [23].

GZR/EBV poate fi utilizat la pacienții cu boală renală cronică, incluzând hemodializa. Reieșind din datele farmacocinetice, schema GZR/EBR nu este recomandată pacienților cu ciroză decompensată [176,83,40].

Printre combinațiile pangenotipice se regăsește și asocierea dintre Glecaprevir și Pibrentasvir (GLE/PIB), aprobată în 2017, care este disponibilă în doze fixe de 300/120 mg GLE/PIB într-un comprimat. Glecaprevir este un inhibitor de protează NS3/4A. Pibrentasvir este un inhibitor selectiv de generația a doua a complexului de replicare NS5A.

O analiza integrată a tuturor studiilor de fază 2 și 3 la pacienții cu și fără ciroză hepatică a înregistrat rezultate foarte bune la tratamentul cu GLE/PIB cu durata de 12 săptămâni, astfel RVS s-a stabilit la 99,8% pacienți cu GT1, 99% - la pacienți cu GT2, 95% - la cei cu GT3, 99-100% - la cei cu GT4-GT6. Nu au existat diferențe semnificative la pacienții naivi și la cei tratați anterior. În loturile de pacienți care au urmat tratament timp de 8 săptămâni rata RVS a fost destul de mare și a variat de la 99% în cazul GT1 și GT2 până la 92% în GT6 [51].

Studiul EXPEDITION-1 a investigat GLE/PIB la pacienți tratați timp de 12 săptămâni cu GT1, cu ciroză compensată. Doar un singur pacient GT1a a avut o recădere, în cazul pacienților cu GT2, GT3, GT4, GT5 și GT6 cu ciroză compensată, 100% persoane au avut RVS [47,161]. În baza acestor rezultate se recomandă 8 săptămâni de tratament cu GLE / PIB pacienților naivi, non-cirolici și 12 săptămâni pacienților naivi cu ciroză. Pentru tratamentul pacienților experimentați cu PAAD cu sau fără ciroză, se recomandă 16 săptămâni de tratament cu GLE/PIB [40,1].

GLE/PIB poate fi utilizat la pacienții cu boală renală cronică și care necesită hemodializă, dar nu este recomandat la pacienții cu ciroză decompensată.

Asocierea dintre Sofosbuvir (SOF) și Velpatasvir (VEL) este disponibilă în doză fixă 400/100mg SOF/VEL într-un comprimat. VEL este un inhibitor selectiv al complexului de replicare NS5A. SOF/VEL a fost aprobat ca primul regim, care este eficient în toate genotipurile. Pe baza studiilor de fază 3 [41,35], durata tratamentului timp de 12 săptămâni este standard pentru toți pacienții cu HVC GT1, 2, 4-6 și pentru pacienții cu GT3 fără ciroză. SOF/VEL nu este recomandat pacienților cu boală renală cronică (RFG <30 ml / min), dar poate fi utilizat la pacienții cu ciroză decompensată. Rata RVS a fost de 97-100% pentru toate genotipurile și nu a existat o diferență evidentă între pacienții experimentați și naivi [41,48].

O analiză integrată a pacienților cu HVC cronică cu fibroză avansată și ciroză a demonstrat 98% și, respectiv, 99% RVS. Deci, acest regim terapeutic poate fi recomandat tuturor pacienților infectați cu virusul hepatitei C, indiferent de stadiul de fibroză, inclusiv și celor experimentați [11,35].

Cu toate că schemele noi de tratament cu PAAD au înregistrat rezultate foarte bune în tratamentul HVC cornice, există subiecți care nu au obținut RVS. Ca schemă de alternativă în tratamentul pacienților cu eșec terapeutic la terapia ce conține inhibitori NS5A ar trebui să fie folosită combinarea de Sofosbuvir, Velpatasvir și Voxilaprevir, aprobată în 2017, care are efect pangenotipic, dar poate fi utilizată și ca schemă de tratament de prima linie [21]. Voxilaprevir este un inhibitor de protează NS3/4A combinat cu SOF/VEL, disponibil într-o singură pastilă 400/100/100mg SOF/VEL/VOX.

Două studii de fază 3 au investigat tratamentul cu SOF/VEL/VOX atât la pacienții naivi, cât și la cei tratați anterior cu PAAD. RVS au înregistrat 96-100% din pacienții infectați cu toate genotipurile VHC, cu sau fără ciroză [70].

Datorită faptului că HVC și infecția HIV au căi similare de transmitere, în special în rândul persoanelor utilizatoare de droguri, la unii pacienți se înregistrează infecția HIV-HVC. În 2015, s-a estimat că cel puțin 6% din 36,7 milioane de persoane care trăiesc cu HIV la nivel global au avut co-infecție VHC [170,117].

Totodată, rata de co-infecție HIV-HVC variază de la țară la țară. În cohortele HIV în Europa, Australia și SUA, în medie unul din patru pacienți a fost infectat concomitent cu VHC. Rate mai mari de prevalență a co-infecției VHC/HIV, până la 70% pentru țările cu risc major de transmitere a drogurilor intravenos au fost raportate în Europa de Est, cum ar fi Belarus și Ucraina, și în țările din Orientul Mijlociu, Iran. Pe de altă parte, în țările din Europa Centrală, Belgia, Austria sau Germania, unde HIV este predominant transmis sexual, ratele de co-infecție VHC au fost mai mici, între 10 și 15% [170].

Un studiu efectuat în Republica Moldova a demonstrat infectarea concomitentă a HVC/HIV la 13,1%, iar co-infecția HVB/HVC/HIV la 2,7% din subiecți [19].

La pacienții cu co-infecție HVC - HIV afectarea hepatică progresează mult mai rapid, astfel că în primii 10-15 ani de infecție cu VHC, 15-25% dintre pacienții cu co-infecție HIV au dezvoltat ciroză, comparativ cu doar 2-6% dintre pacienții HIV negativi [144]. De asemenea, poate crește riscul transmiterii materno-fetale a HVC (6-20%) și a transmiterii HVC pe cale sexuală (0-3%). Dezvoltarea fibrozei hepatice sporește de 2-5 ori, dezvoltând mult mai rapid ciroza, insuficiența hepatică și carcinomul hepatocelular.

Ținând cont de aceste date, tratamentul pacienților cu co-infecție HVC-HIV trebuie inițiat cât mai curând posibil. Unele studii au demonstrat că tratamentul reușit al co-infecției reduce dramatic complicațiile ulterioare ale bolii hepatice preexistente la pacienții cu HIV-infecție [105]. Tratamentul acestei categorii de pacienți se face conform ghidurilor, ca și în cazul mono-infecției cu HVC, ținând cont de interacțiunile medicamentoase, care ar necesita o ajustare a terapiei antiretrovirale sau a altor medicamente, înainte de inițierea tratamentului cu PAAD. În cazul eșecului terapeutic la tratamentul Interferon-free, singura schemă aprobată de PAAD pentru continuarea terapiei este Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir [21].

Infectarea concomitentă cu VHB și VHC este prezentă în rândul persoanelor din zonele cu prevalență ridicată a VHB și cu risc crescut de infecții cu transmitere parenterală, în special a celor care injectează droguri, a pacienților cu hemodializă sau a celor supuși transplantului de organe. Nu sunt efectuate studii pe scară largă și nu se cunoaște exact numărul persoanelor co-infectate cu VHB/VHC. Infecția mixtă variază de la 9% la 30%, în funcție de zona geografică [163]. Aceste date ar putea fi subestimate la pacienții cu HVC cronică, deoarece există o pătură a populației cu infecție ocultă cu VHB (pacienți cu HBsAg negativ, dar cu ADN-VHB seric detectabil) [172].

În cazul infecției mixte, VHC este dominant și suprimă replicarea HBV, ducând la scăderea nivelului ADN-VHB și la scăderea activității ADN polimerazei VHB [90,32]. S-a demonstrat că VHC inhibă producerea de HBsAg prin mecanisme mediate de răspunsurile imunitare ale gazdei. Luând în considerare faptul că infecția mixtă contribuie la progresarea afectării hepatice, e necesar de inițiat tratamentul antiviral cât mai rapid. Înainte de inițierea terapiei co-infecției HVB/HVC, este important să se evalueze virusul dominant [172].

În schemele anterioare, când era utilizat tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină, pe lângă dispariția virusului hepatic C, la aproximativ 30% din pacienți se negatiba HBsAg, timp de cinci ani de la începerea tratamentului și creștea posibilitatea seroconversiei HBeAg [92,173]. Totodată, alți autori menționează că reactivarea HVB se poate produce la 60% dintre pacienții cu niveluri nedetectabile de ADN-VHB până la tratamentul HVC [173,122]. Reactivarea ADN-ului HBV a fost asociată cu vârsta mai tânără, obținerea RVS VHC și ADN-VHB inițial ≥ 2000 UI / ml [63]. Reieșind din aceste date, se recomandă monitorizarea ambilor virusi în timpul și după terapia asociată. În cazul reactivării VHB este indicată terapia cu inhibitori nucleozidici.

Recent au fost publicate rezultatele unor studii, care au stabilit că tratamentul INF-free aplicat pacienților cu hepatite mixte ar putea duce la reactivarea HVB în urma tratamentului HVC [36,56,157,32]. Pe de altă parte, o analiză a 103 pacienți infectați anterior cu HVB nu a

evidențiat reactivarea VHB în cazul tratamentului HVC cu PAAD [149]. Deci, deciziile de selectare a schemelor de tratament a coinfecției HVC/HVB trebuie luate individual.

Tratamentul cu preparate antivirale are drept consecințe și unele efecte adverse. La pacienții care necesită adăugarea RBV, pe lângă anemie, pot apărea frecvent și alte simptome: oboseală, prurit, astenie, greață, insomnie, piele uscată, tuse, dispnee [178]. Aceste efecte secundare au fost deja descrise în cazul utilizării combinate a RBV cu INF. Cu toate acestea, incidența și severitatea lor sunt mai mici când se combină Ribavirina cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Odată cu trecerea la schemele noi de tratament cu PAAD fără INF și fără RBV, rata efectelor adverse s-a redus substanțial, astfel că majoritatea pacienților prezintă acuze minore, care nu necesită întreruperea tratamentului și pot fi remediate ținând cont de interacțiunea medicamentoasă.

Într-un studiu efectuat pe 167 pacienți, care au administrat tratament cu SMV, la aproximativ 10% dintre ei au fost înregistrate asemenea efecte adverse ca fotosensibilitatea cutanată, erupția cutanată și icterul [89]. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la un grup de 167 persoane care au urmat DCV în asociere cu SOF au fost oboseala, cefaleea și greața [150]. Peste 3.000 de pacienți tratați cu SOF și LDV, au raportat acuze de oboseală, cefalee, insomnie și greață [4,5]. Cu toate acestea, au existat serii de cazuri recente de complicații grave datorate bradicardiei și stopării cardiace, inclusiv unele decese la pacienții care iau antiaritmice, în special Amiodaronă, în combinație cu regimul PAAD pe bază de SOF [45,128]. Din acest motiv, SOF este contraindicat pacienților care iau Amiodaronă.

În cazul pacienților care au urmat SOF și VEL, reacțiile adverse au fost similare cu cei care au luat SOF și LDV. În studiile clinice 4 - 10% subiecți au raportat cefaleea, oboseala și greața ca cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului. La pacienții care au urmat EBR și GZR +/- RBV, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost oboseala și cefaleea, iar reacții severe au avut mai puțin de 1% din subiecți [70].

1.5. Concluzii la Capitolul 1

1. HVC cronică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova, având un impact medico-social important, determinat de creșterea continuă a morbidității.
2. HVC cronică în majoritatea cazurilor are evoluție asimptomatică sau este însoțită de manifestări clinice nespecifice, fapt care duce la progresia maladiei către ciroză hepatică și carcinom hepatocelular.

3. Lipsa profilaxiei specifice a HVC impune necesitatea depistării precoce a cazurilor noi de boală și aplicarea tratamentului eficient pentru eradicarea infecției cu VHC.
4. Tratamentul combinat cu INF și RBV a HVC cronice avea eficacitate redusă și înregistra multiple reacții adverse severe, care reducea posibilitatea de vindecare.
5. Noile scheme de tratament a HVC cronice cu preparate antivirale cu acțiune directă au o eficacitate mult mai bună, contribuind la obținerea răspunsului virusologic susținut la peste 90% din pacienți.
6. Scheme de tratament INF-free pot fi administrate pentru majoritatea pacienților cu infecție cu virus C, inclusiv și la cei cu ciroze hepatice. Preparatele sunt bine tolerate, înregistrând efecte adverse minime, iar eliminarea definitivă a VHC va contribui la prevenirea dezvoltării cirozei hepatice și a hepatocarcinomului, precum și va reduce mortalitatea cauzată de patologia hepatică.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a bolnavilor supravegheați

Studiul științific a inclus inițial 309 pacienți cu HVC cronică, care au inițiat trei scheme de tratament antiviral cu Sofosbuvir + Ledipasvir, Sofosbuvir + Daclatasvir și PEG-IFN + RBV, 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 au fost excluși din studiu, din cauza lipsei răspunsului la tratament și a reacțiilor adverse. Deci, 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 cu preparate din grupul Interferonilor, Boceprevir și Telaprevir.

Diagnosticul de HVC cronică la pacienții înrolați în studiu a fost stabilit în baza examenelor clinice, hematologice, biochimice, serologice, a 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 a X-a (CIM-X): hepatită cronică virală C (B18.2).

Analizând repartizarea pacienților cu HVC cronică din studiul dat, am stabilit că numărul bărbaților a fost de 157 (52,2%), iar cel al femeilor – 144 (47,8%) (figura 2.1).

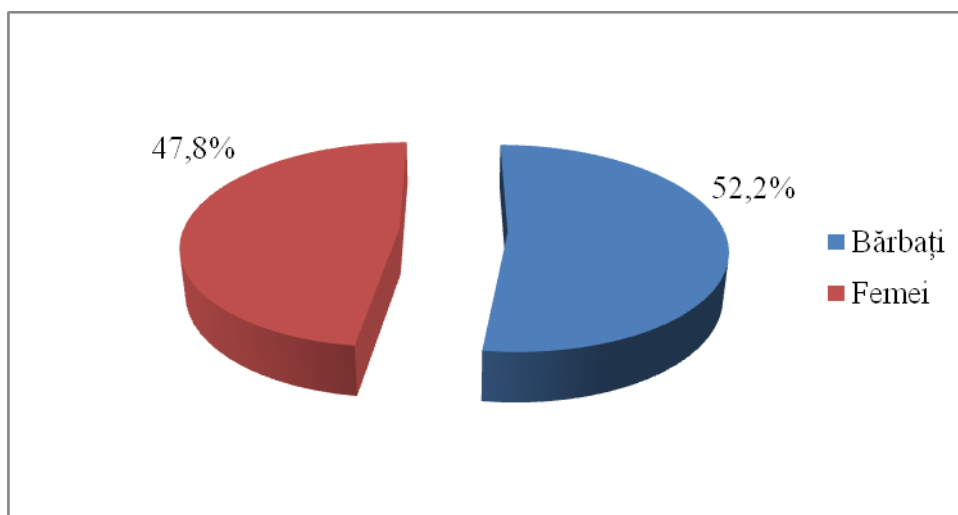


Fig.2.1. Repartizarea pacienților cu HVC cronică după gen

Vârsta pacienților incluși în studiu a fost cuprinsă între 20 și 79 ani, valoarea medie constituind $49,23 \pm 0,70$ ani. Cele mai afectate vârste au fost de 41-50 ani – 80 (26,6%) și 51-60 ani – 92 (30,6%) pacienți, pe când cu vârsta de 20-30 ani – au fost 28 (9,3%), de 31-40 ani – 48 (15,9%), de 61-70 ani – 44 (14,6%) și de 71-80 ani – 9 (3,0%) pacienți (figura 2.2).

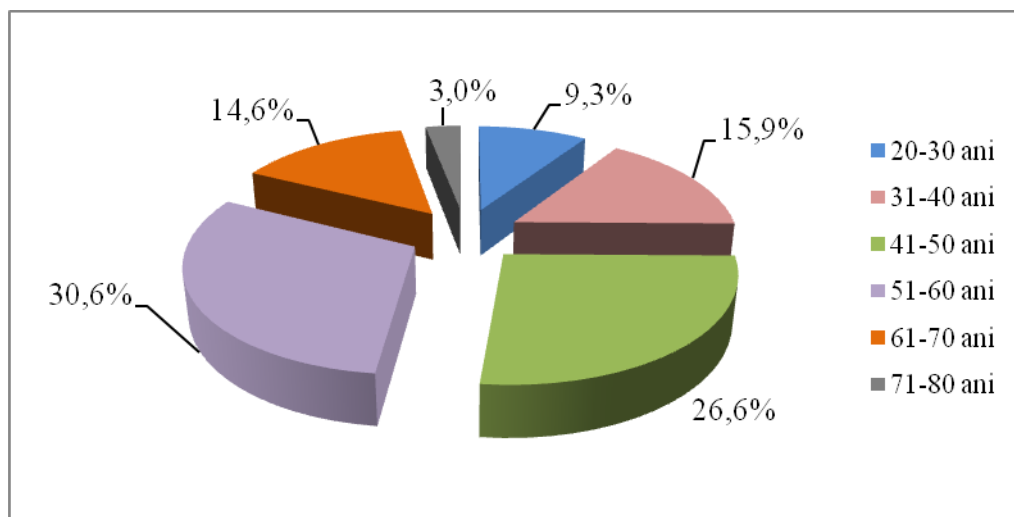


Fig. 2.2. Repartizarea pacienților cu HVC cronică după vârstă

Studiind repartizarea cazurilor de hepatită cronică după genotipul virusului C (figura 2.3), am stabilit că ponderea cea mai mare i-a revenit genotipului 1, cu care au fost infectați 254 (84,4%) pacienți. Dintre ei, la 247 bolnavi a fost depistat genotipul 1b, la 6 – genotipul 1a și la 1 - genotip mixt (1a+1b). Genotipul 2 a fost depistat doar la 2 persoane (0,7%). Genotipul 3 a fost confirmat la 10 (3,3%) pacienți, dintre care la 6 – genotipul 3a și la câte 2 bolnavi – genotipuri mixte (3a+3b și 3a+1b). Genotipul 4 a fost confirmat la un pacient (0,3%), care a avut infecție mixtă și cu genotipul 1b. În Republica Moldova au fost disponibile teste de diagnostic doar pentru primele 4 genotipuri. Celelalte genotipuri 5, 6 și 7 au rămas neidentificate. Din aceste considerente, la 30 (10%) pacienți cu ARN-VHC cantitativ detectabil tipul genotipului a rămas neidentificat.

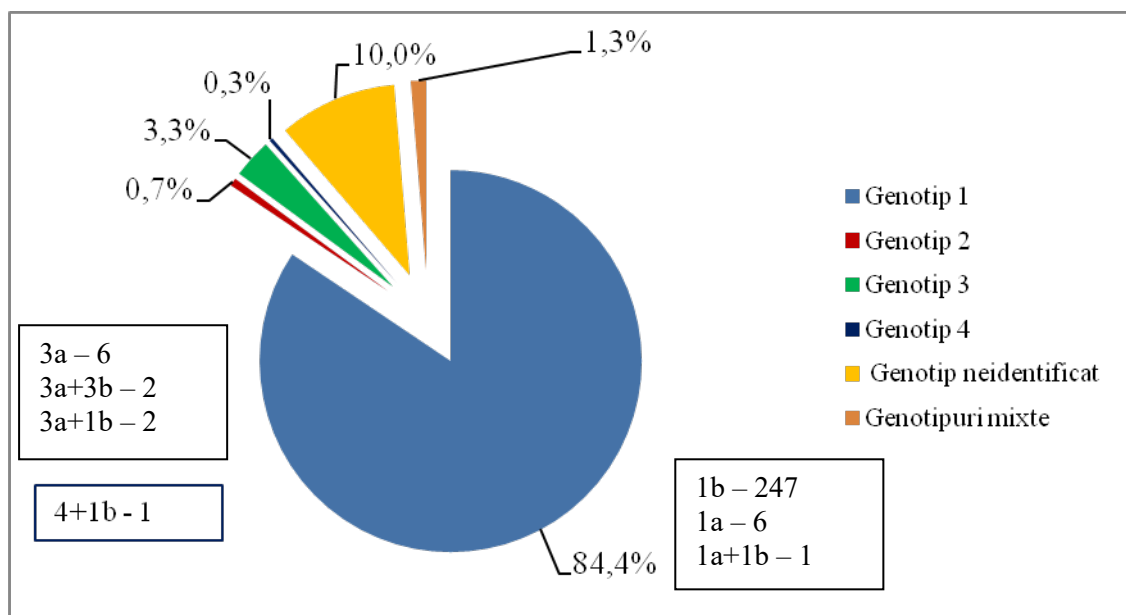


Fig. 2.3. Repartizarea cazurilor de hepatită cronică în funcție de genotipul virusului C

Conform investigațiilor elastometriei prin FibroScan sau elastografiei (figura 2.4), la 87 (33,1%) bolnavi din studiul dat a fost stabilit gradul de fibroză F0-F1, la 81 (30,8%) – F2 și la 95 (36,1%) – F3.

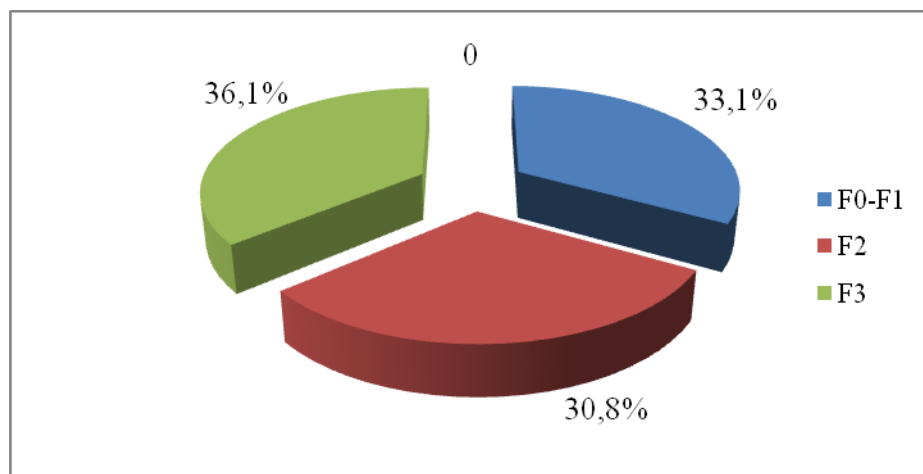


Fig. 2.4. Gradul de fibroză hepatică la pacienții cu HVC cronică

Pacienții din studiul dat au fost repartizați în trei loturi, care, conform recomandărilor internaționale [1,39,40,124], au urmat trei scheme de tratament antiviral. Pacienților din primele două loturi li s-au administrat preparate antivirale generice cu acțiune directă, respectiv Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir, celor din lotul III (lotul martor) - PEG-IFN + RBV.

Deoarece SOF este un inhibitor de polimerază NS5B cu acțiune pangenotipică și o barieră înaltă de rezistență, a fost administrat în combinație sinergică cu alte preparate antivirale - inhibitori de NS5A - Daclatasvir sau Ledipasvir.

I lot a fost alcătuit din 103 pacienți tratați cu Twinvir [Sofosbuvir 400 mg / Ledipasvir 90 mg], (producător: Incepta Pharmaceuticals, Bangladesh), într-o pastilă administrată *per os*, 1 dată pe zi, dimineața sau la amiază, timp de 12 săptămâni. Tratamentul a fost administrat fără asocierea concomitentă a altor preparate medicamentoase sau ceaiuri din plante.

Pacienții din lotul II, 103 la număr, au fost tratați cu Nucleobuvir [Sofosbuvir 400 mg] - 1 pastilă și Daclavirdin [Daclatasvir 60 mg] – 1 pastilă (ambele fiind produse de EVAPHARMA, Egipt), administrate *per os* 1 dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

Lotul III (lotul-martor) inițial a fost alcătuit din 103 pacienți care au inițiat tratamentul cu PEG-INF + RBV. Din studiu au decăzut 8 pacienți, dintre care 7 nu au înregistrat răspuns virusologic la 24 săptămâni de tratament și la un pacient s-au dezvoltat reacții adverse severe: a apărut ascita, la 28 săptămâni de tratament, anemia și leucopenia. Respectiv, din lotul-martor au continuat tratamentul cu PEG-INF + RBV până la 48 săptămâni 95 pacienți. Pegasys (PEG-IFN α -2a a fost administrat în doză de 180 μ g, 0,5 ml soluție injectabilă/kgc pe săptămână,

intramuscular, timp de 48 săptămâni, în combinație cu Copegus (RBV 200 mg) (producător: Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Germania). Doza zilnică de RBV a fost calculată în funcție de masa corporală. În cazul pacienților cu masa corporală sub 75 kg s-a administrat 1.000 mg RBV (5 pastile x 200 mg, 2 dimineața și 3 seara). La pacienții cu masa corporală peste 75 kg – 1.200 mg RBV (6 pastile x 200 mg, 3 dimineața și 3 seara), timp de 48 de săptămâni. Din cauza reacțiilor adverse ale RBV, în special a anemiei, după 8 săptămâni de tratament doza de RBV a fost scăzută la 600 mg pe zi (200 mg dimineața și 400 mg seara) la 11 pacienți, indiferent de masa corporală, la care hemoglobina a fost cuprinsă între 85 și 100 g/l. Administrarea RBV a fost întreruptă la 2 persoane, la care valoarea hemoglobinei a scăzut sub 85 g/l, deși dozele de RBV au fost reduse până la 600 mg în primele 4 săptămâni. În toate aceste cazuri nu a fost reluată administrarea dozei inițiale de RBV.

Pacienții din loturile I și II de cercetare au fost inițial investigați clinic, hematologic, biochimic, virusologic, li s-a determinat genotipul VHC, a fost evaluat gradul de fibroză hepatică, ulterior monitorizați clinic, hematologic, biochimic și virusologic, la o lună de tratament, la finele tratamentului (12 săptămâni) și peste 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului.

Pacienții din lotul III (lotul-martor) au fost examinați conform parametrilor enumerați mai sus, la inițierea tratamentului antiviral și monitorizați în continuare clinic, hematologic, biochimic și virusologic, la 4, 12, 24, 48 de săptămâni de tratament și peste 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului cu PEG-INF+RBV.

Conform Programului Național de tratament al hepatitelor virale, selectarea schemelor de tratament cu PAAD la pacienții luați în studiu a fost efectuată de comisia Ministerului Sănătății aleatoriu, fiind utilizat instrumentul prin plicuri închise. Totodată, s-a ținut cont de genotipul virusului hepatitei C. Schema Sofosbuvir + Ledipasvir a fost administrată pacienților cu VHC genotipul 1, iar Sofosbuvir + Daclatasvir – pacienților cu toate genotipurile, inclusiv cu cele neidentificate. După randomizare fiecare participant a rămas în lotul de tratament alocat pe întreaga durată a studiului.

Repartizarea pacienților în loturile de studiu sunt prezentate în tabelul 2.1.

Analizând datele din tabel, constatăm că 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. De asemenea, nu au fost înregistrate diferențe semnificative conform duratei maladiei din momentul depistării și prezenței manifestărilor extrahepatice între pacienții

primelor două loturi ($p>0,05$), cu toate că durata maladiei din momentul depistării pacienților din lotul III și prezența manifestărilor extrahepatice la ei a fost semnificativ mai mică.

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.

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% Îĭ, P ₁₋₂	95% Îĭ, P ₁₋₃
	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 maladiei, 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

Nu au fost diferențe semnificative, nici după gradele de fibroză hepatică F2 și F3, între pacienții dintre lotul I și III ($p>0,05$), însă bolnavii din lotul II au avut un grad de fibroză mai avansat în comparație cu cei din I lot sau cu cei din lotul-martor. Deci, aceste trei grupuri de pacienți sunt comparabile după sex, vârstă, prezența maladiilor concomitente ale tractului digestiv, indicii biochimici și nivelul ARN-VHC.

Structura maladiilor concomitente la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului este prezentată în tabelul 2.2. Analizând datele din tabel, am stabilit că HVC cronică a fost asociată cu un șir de maladii concomitente ale tractului digestiv. La 1/3 dintre pacienți a fost stabilită colecistita cronică, iar la 1/4 din ei a fost confirmată pancreatita cronică și gastroduodenopatia cronică în perioada de remisie.

Tabelul 2.2. Structura maladiilor concomitente la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral

Maladiile	SOF/LDV	SOF/DCV	PEG-INF /RBV	95% ÎÎ, P ₁₋₂	95% ÎÎ, P ₁₋₃
	I	II	III		
	n=103	n=103	n=95		
Pancreatită cronică, n/(%)	23 (22,33)	26 (25,24)	19 (20,00)	0,85(0,45-1,62) p=0,62	1,15(0,59-2,28) p=0,69
Colecistită cronică, n/(%)	31 (30,09)	26 (25,24)	46 (48,40)	1,27(0,69-2,35) p=0,44	0,46(0,26-0,82) p=0,009
Gastroduodenopatie cronică, n/(%)	26 (25,24)	25 (24,27)	21 (22,10)	1,05(0,56-1,98) p=0,87	1,19(0,62-2,30) p=0,60
Diabet zaharat, n/(%)	32 (31,06)	30 (29,12)	11 (11,60)	1,09(0,60-1,99) p=0,76	3,44(1,62-7,32) p=0,001
Boala hipertonică, n/(%)	22 (21,35)	41 (39,80)	19 (20,00)	0,41(0,22-0,76) p=0,005	1,09(0,55-2,16) p=0,81
Cardiopatie, n/(%)	17 (16,50)	10 (9,70)	12 (12,60)	1,84(0,80-4,23) p=0,15	1,37(0,62-3,04) p=0,44
Tumori, n/(%)	9 (8,73)	6 (5,82)	1 (1,05)	1,55(0,53-4,52) p=0,42	9,0(1,12-72,45) p=0,04
Obezitate, n/(%)	11 (10,68)	13 (12,62)	10 (10,50)	0,83(0,35-1,94) p=0,66	1,02(0,41-2,51) p=0,97
Tiroidită autoimună, n/(%)	9 (8,73)	9 (8,73)	9 (9,50)	1,0(0,38-2,63) p=1,00	0,91(0,35-2,41) p=0,86
Vasculită, n/(%)	9 (8,73)	11 (10,68)	5 (5,26)	0,80(0,32-2,02) p=0,64	1,72(0,56-5,34) p=0,35

La pacienții din primele două loturi parametrii au fost fără deosebiri semnificative statistic, iar la cei din lotul III pancreatita cronică și gastroduodenopatia cronică au fost mai rar stabilite, deși diferențele nu au avut semnificație statistică ($p>0,05$).

Concomitent cu HVC cronică, au fost înregistrate un șir de maladii, ca diabetul zaharat, boala hipertonică, cardiopatia ischemică, tiroidita autoimună, vasculita, care ar putea fi și

manifestări extrahepatice ale HVC, dat fiind faptul că nu se cunoaște cu exactitate debutul bolii. Dacă la pacienții din primele două loturi diabetul zaharat a fost stabilit la 32 (31,06%) și 30 (29,12%), corespunzător, atunci la cei care au urmat tratamentul cu PEG-INF+RBV diabetul zaharat compensat a fost confirmat doar la 11 (11,60%), diabetul zaharat fiind o contraindicație relativă în administrarea PEG-INF. Cardiopatia ischemică, tiroidita autoimună și vasculita au avut repartizare uniformă în toate trei loturi, diferențele statistice nu s-au dovedit a fi veridice ($p>0,05$).

Deoarece ne-am propus să analizăm dacă au fost diferențe între pacienții cu și fără manifestări extrahepatice, am constatat că 148 (49,20%) de bolnavi la care s-au înregistrat maladii care pot fi interpretate ca manifestări extrahepatice, au avut o vârstă mai mare ($55,86\pm0,97$ ani) decât cei la care acestea au lipsit ($45,08\pm1,07$ ani), diferența fiind semnificativă statistic ($p<0,001$). De asemenea, la pacienții fără manifestări extrahepatice durata maladiei din momentul depistării a fost mai mică decât la cei la care s-au înregistrat manifestări extrahepatice, respectiv ($9,52\pm0,58$ ani) și ($11,54\pm0,63$ ani), diferența fiind statistic veridică ($p<0,05$). Aceste date denotă că precocitatea depistării infecției cu VHC previne apariția manifestărilor extrahepatice, respectiv, maladia va avea mai puține contraindicații și reacții adverse la tratament.

De asemenea, de menționat, că 9 (8,73%) bolnavi din I lot și 6 (5,82%) – din lotul II au confirmat în anamneză prezența maladiilor oncologice în remisiune, care nu sunt contraindicații pentru tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă. Doar 1 (1,05%) pacient din lotul III a menționat în anamneză o tumoră benignă operată cu succes. Rata mai joasă a tumorilor în rândul pacienților din lotul III ($p<0,05$) se explică prin restricțiile administrării PEG-INF la pacienții cu patologie oncologică. Astfel, cele trei loturi de studiu au fost comparabile și după maladiile concomitente înregistrate.

2.2. Descrierea metodelor de cercetare

Diagnosticul de HVC cronică la pacienții luați în studiu a fost stabilit în baza examenelor clinice, biochimice, serologice, a testelor de biologie moleculară și a fost formulat în baza Clasificării Internaționale a Maladiilor, versiunea a X-a (CIM-X): hepatită cronică virală C (B18.2) [.]

Metodele serologice de determinare a markerilor hepatitelor virale

La etapa inițială, pentru confirmarea HVC 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" (șef laborator – dr.șt.med. V. Smeșnoi) sau/și în laboratoarele policlinicilor din teritoriu.

Pentru excluderea hepatitelor virale de altă etiologie s-au testat markerii: AgHBs, AgHBe, anti-HBcor sum, anti-HBcor IgM, anti-HDV IgM, anti-HDV sum.

Pentru screening-ul hepatocarcinomului a fost investigată Alfa-fetoproteina (AFP) (valori normale: 10-20 ng/ml), care are o sensibilitate sub 60-70%. Valorile > 400 ng/ml (mai recent, peste 200 ng/ml) sunt considerate patognomonice pentru HCC la pacienții cu risc. Cu toate acestea, 2/3 din HCC cu dimensiuni sub 4 cm pot avea valori pentru AFP sub 200 și aproximativ 20 % din HCC nu produc AFP, chiar dacă au dimensiuni mari.

Metodele de biologie moleculară

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 la Centrul Diagnostic Republican. Rezultatele investigării viremiei au fost exprimate atât numeric (copii/ml), cât și sub formă logaritmică (log UI/ml). Exprimarea logaritmică este utilă pentru evaluarea răspunsului la tratament. O modificare cu 1 log a viremiei față de nivelul bazal indică o creștere sau o scădere de 10 ori. Obținerea unui rezultat pozitiv indică prezența infecției cu VHC.

Testele cantitative au fost esențiale pentru stabilirea indicației terapeutice pentru terapia antivirală, individualizarea duratei acesteia și previzionarea probabilității de răspuns virusologic. Ele pot detecta cantități minime de ARN-VHC (până la 10 - 20 UI/ml). Determinarea încărcăturii virale este importantă în decursul terapiei antivirale.

Testul calitativ ARN-VHC oferă răspunsul dacă infecția este prezentă sau nu în probă. Testele calitative ARN-VHC sunt aprobate pentru scopuri de diagnosticare a HVC. Aceste teste, însă, nu oferă date despre nivelul viremiei.

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.

Metodele biochimice

Examenul biochimic al pacienților cu HVC cronică a inclus: bilirubina totală și fracțiile ei, ALT, AST, proba cu timol, glucoza, amilaza serică, ureea, creatinina, fosfataza alcalină, GGTP, β LP, indicele protrombinei.

Pentru determinarea bilirubinei totale și a fracțiilor ei s-au utilizat testele-standard după metoda Iendrassic-Grof (valoarea normală – 19,2 μcmoli/l).

Gradul de activitate citolitică a procesului cronic în ficat s-a determinat prin metoda cinetică (valoarea normală ALT 0-49 UI/l, AST 0- 46 UI/l). Activitate minimală a fost stabilită în cazul majorării ALT și/sau AsAT de până la 2 ori limita superioară a valorilor normale; activitate moderată – în cazul majorării ALT și/sau AST de la 2 până la 5 ori și activitate înaltă – în cazul majorării ALT și/sau AST de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale [124].

Proba cu timol a fost testată prin metoda de sedimentare (norma – 0,3-4,0 U).

Ureea serică – prin metoda spectrofotometrică (kinetică) (norma 2,5-7,5 mmol/l).

Creatinina serică – prin metoda spectrofotometrică (kinetică) (norma 53-115 μcmoli/l).

Glucoza – prin metoda enzimatică glucozoxidază (norma 3,8-5,8 μcmoli/l).

Amilaza - prin metoda spectrofotometrică (enzimatică colorimetrică) (norma 0-100 U/l).

Beta-LP - prin metoda spectrofotometrică (enzimatică colorimetrică) (norma 25-35 U).

Fosfataza alcalină - prin metoda spectrofotometrică (test colorimetric) (norma 100-290 U/l).

GGTP - prin metoda spectrofotometrică (enzimatică colorimetrică) (norma 5-42 U/l).

Indicele protrombinei a fost testat prin metoda unificată Quick (norma 80-100%).

Tuturor pacienților li s-a efectuat analiza generală a sângelui și analiza generală a urinei (metoda unificată,) la inițierea tratamentului și în dinamică.

Metoda elastometriei prin FibroScan

Gradul de fibroză hepatică a fost stabilit prin metoda elastometriei, la aparatul Echosens FibroScan 502, Franța, în Centrul Diagnostic German, Chișinău. Elasticitatea parenchimului hepatic s-a determinat pe o adâncime de aproximativ 2 cm și pe un diametru de 1 cm. Rezultatul examinării reprezintă media a 10 determinări succesive validate de aparat. 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.

Formula de calcul:

Pentru a determina eficacitatea tratamentului cu diferite scheme de preparate antivirale la pacienții cu HVC cronică, a fost proiectat un studiu clinic controlat cu selectarea randomizată.

Volumul eșantionului a fost calculat prin aplicarea formulei respective:

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

unde:

P_0 = Reușita tratamentului pacienților cu HVC cronică, prin administrarea schemei PEG-INF + Ribavirină, conform datelor bibliografice [39] constituie în medie 70,0% ($P_0=0,70$).

P_1 = Presupunem că reușita tratamentului după aplicarea schemei Sofosbuvir + Ledipasvir/Daclatasvir va fi până la 96,0% ($P_1 = 0,90$); $P = (P_0 + P_1)/2 = 0,80$;

Z_α – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_\alpha = 1.96$

Z_β – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 90,0%, atunci coeficientul $Z_\beta = 1,28$; f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul, din varii motive $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1). Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.80 \times 0.20}{(0.70-0.90)^2} = 93$$

Așadar, pentru stabilirea eficacității tratamentului antiviral propus valoarea reprezentativă a loturilor de cercetare nu poate fi mai mică de 93 de pacienți cu HVC cronică, care au administrat schema de tratament PEG-INF + RBV și 93 de bolnavi care au urmat SOF cu LDV sau SOF cu DCV.

Categoria de subiecți implicați în cercetare a inclus persoane adulte cu HVC cronică, eligibili pentru inițierea tratamentului antiviral conform criteriilor clinice, biochimice și virusologice.

Criterii de includere în tratamentul cu preparate Interferon-free.

1. Bărbați și femei diagnosticați cu HVC cronică cu vârsta ≥ 18 ani;
2. ARN-VHC pozitiv măsurat cantitativ >25 copii/ml;
3. Elastografia ficatului evaluat prin FibroScan (gradul de fibroză F0-F1, F2, F3);
4. Pacienți naivi sau experimentați în tratamente cu Interferoni, care au avut eșec terapeutic;
5. Abilitatea de a furniza în formă scrisă consimțământul informat, înainte de efectuarea oricăror proceduri specifice pentru studiu.

Criterii de excludere din tratamentul cu preparate Interferon-free.

1. Sarcina și perioada de alăptare;
2. Pacienții cu hepatită acută și ciroză hepatică;
3. Gradul de fibroză F4;
4. Co-infecția cu HIV, HBV, HAV, HDV;
5. Utilizatorii de preparate care pot avea interacțiuni medicamentoase cu schemele prescrise (Amiodarona, Statinele, Dexametazonul);

6. Antecedente de boală autoimună necontrolată cu afectare hepatică și tumori inoperabile cu afectare hepatică;

7. Utilizarea drogurilor de agrement (cocaina, metamfetamina, fenilciclina etc.).

Criteriile de includere în tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină sunt similare cu cele din tratamentul cu preparate Interferon-free.

Criterii de excludere din tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină

1. Sarcina și perioada de alăptare;
2. Pacienții cu hepatită acută;
3. Gradul de fibroză F4;
4. Co-infecția cu HIV, HBV, HAV, HDV;
5. Hepatită autoimună, tiroidită autoimună;
6. Disfuncție hepatică și renală severă, ciroză hepatică;
7. Antecedente de boală cardiacă severă, incluzând boală cardiacă instabilă sau necontrolată în ultimele 6 luni;
8. Diabetul zaharat sever;
9. Afecțiuni psihice severe, în prezent, sau în antecedente, în special depresie severă, idei suicidale sau tentative de suicid.

Metodologia cercetării:

A fost elaborat un Registru, în care au fost introduse toate datele despre pacient: datele generale, epidemiologice, anamneza maladiei (simptomele prezente, momentul apariției și dinamica acestora, comorbiditățile, factorii de risc etc.), datele clinice (inițiale și în dinamică), datele paraclinice (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei), biochimice (bilirubina, ALT, AST, proba cu timol, β -lipoproteidele, indicele protrombinic, ureea, creatinina, glucoza, fosfataza alcalină, GGT, amilaza), gradul de fibroză hepatică (F0, F1, F2, F3), virusologice – nivelul ARN-VHC cantitativ, markerii serologici ai hepatitelor virale, instrumentale (ultrasonografie, CT la necesitate). Au fost înregistrate toate efectele adverse și complicațiile apărute pe parcursul tratamentului antiviral.

Toate aceste investigații au fost efectuate după cum urmează:

În loturile de tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă:

- a) La inițierea tratamentului – toate, cele instrumentale au fost efectuate la necesitate;

b) Peste 4, 12, 36 săptămâni de la inițierea tratamentului – hemograma și testele biochimice, la 12, 36 săptămâni de la inițierea tratamentului - testele virusologice.

În loturile de tratament cu PEG-INF și Ribavirină:

a) La inițierea tratamentului – toate, cele instrumentale au fost efectuate la necesitate;

b) Peste 4, 12, 24, 48, 72 săptămâni de la inițierea tratamentului – hemograma, biochimice și virusologice.

Metodele de prelucrare statistică a bazei de date

Datele clinice și paraclinice obținute au fost introduse în registrul pacientului, fișa-cod individuală pentru fiecare caz. 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. Datele prelucrate au fost prezentate în tabele, grafice și diagrame.

Riscul relativ a fost calculat conform algoritmului prezentat în Tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Algoritmul calculării riscului relativ

	Rezultat prezent	Rezultat absent	Total
Lotul L1	a	b	a+b
Lotul L0	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Conținutul celulelor

a = numărul de pacienți din lotul experimental care au rezultatul așteptat;

b = numărul de pacienți din lotul experimental care nu au rezultatul așteptat;

c = numărul de pacienți din lotul-martor care au rezultatul așteptat;

d = numărul de pacienți din lotul-martor care nu au rezultatul așteptat;

a + b = numărul total de pacienți din lotul experimental (L1);

c + d = numărul total de pacienți din lotul-martor (L0);

a + c = numărul total al celor care au rezultatul așteptat;

b + d = numărul total al celor care nu au rezultatul așteptat;

a + b + c + d = suma celor patru celule și mărimea eșantionului pentru studiu.

Riscul evenimentului în lotul experimental (REE): proporția pacienților din lotul experimental la care a survenit evenimentul așteptat. $REE=a:(a+b)$.

Riscul evenimentului în lotul-control (REC): proporția pacienților din lotul de control la care a survenit evenimentul așteptat. $REC=c:(c+d)$.

Riscul relativ (RR): riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din lotul experimental raportat la riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din lotul de control.

$$RR= REE/REC; RR= a:(a+b)/c:(c+d).$$

Reducerea (creșterea) riscului relativ (RRR): reducerea proporțională a ratei evenimentului negativ (pozitiv) între lotul experimental și lotul de control. $RRR=1-RR$.

Reducerea (creșterea) absolută a riscului (RAR): diferența absolută între ratele evenimentului negativ (pozitiv) în lotul experimental și lotul de control. $RAR=|REE -REC|$

Probabilitatea evenimentului (PE): raportul dintre numărul de persoane care suportă evenimentul și numărul de persoane care nu suportă evenimentul.

Probabilitatea evenimentului în lotul de control (PEC): raportul dintre numărul de persoane din lotul de control care suportă evenimentul și numărul de persoane din acest lot care nu suportă evenimentul. $PEC=c/d$.

Probabilitatea evenimentului în lotul experimental (PEE): raportul dintre numărul de persoane din lotul experimental care suportă evenimentul și numărul de persoane din acest lot care nu suportă evenimentul. $PEE=a/b$

Probabilitatea relativă (PRE): este o măsură a eficacității clinice a tratamentului. $PRE=PEE/PEC; PRE=a:b/c:d=ad/bc$

Interpretarea valorii RR:

- rezultatul (complicația) este de RR mai frecventă în lotul experimental față de lotul de control;
- valorile RR apropiate de 1 indică lipsa oricărei legături între tratamentul nou și rezultatul urmărit;
- valorile subunitare indică o asocieră pozitivă între tratamentul nou și rezultatul urmărit (factor de protecție).

2.3. Concluzii la Capitolul 2

1. Capitolul 2 (subcapitolul 2.1) include caracteristica generală a cercetării, cu prezentarea loturilor de pacienți cu HVC cronică, la inițierea tratamentului antiviral, conform

indicilor generali, maladiilor concomitente, indicilor biochimici de bază, concentrației viremiei ARN-VHC, genotipului depistat și al gradului de fibroză hepatică.

2. Au fost descrise trei scheme pe preparate antivirale administrate pacienților cu HVC cronică: pacienților din primele două loturi li s-au administrat preparate antivirale cu acțiune directă (Sofosbuvir/Ledipasvir și Sofosbuvir/Daclatasvir) și celor din al treilea – PEG-INF și Ribavirină.
3. În subcapitolul 2.2. sunt descrise metodele de cercetare a studiului dat, formulele de calcul a loturilor de pacienți, criteriile de includere și de excludere a pacienților din studiu, metodologia cercetării și metodele de prelucrare statistică a bazei de date.

3. EVALUAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A BOLNAVILOR CU HVC CRONICĂ LA ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL

Pentru a realiza o caracteristică complexă a HVC cronice, cei 301 bolnavi selectați în studiu au fost divizați în 2-3 grupuri reprezentative și au fost evaluați după un șir de indici generali, clinici, biochimici, virusologici și morfologici (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Indicii care caracterizează pacienții cu HVC cronică și repartizarea în grupuri

Indicii	Grupurile reprezentative		
	1	2	3
Sex	Masculin	Feminin	
Vârsta, ani	≤ 50	>50	
Durata maladiei, ani	1-5	6-10	≥11
Boli concomitente ale tractului digestiv	Prezente	Lipsă	
Manifestări extrahepatice	Prezente	Lipsă	
Trombocite, x10 ⁹ /l	<180	>180	
Leucocite, x10 ⁹ /l	< 4	4-9	>9
Limfocite, %	< 19	19-37	>37
ALT, UI/l	≤ 49 (norma)	50-98 (până la 2 ori peste normă)	> 99 (peste 2 ori mai mare decât norma)
AST, UI/l	≤ 46 (norma)	47-92 (până la 2 ori peste normă)	> 92 (peste 2 ori mai mare decât norma)
Bilirubina totală, mmoli/l	≤ 18 (norma)	>18	
Proba cu timol, U	0-4	4,1-8	>8
ARN-VHC, copii/ml	<1 mln	1-5 mln	>5 mln
Fibroza, grad	0-1	2	3
AFP	Pozitiv	Negativ	

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.

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

Indicii generali, anamnestici și clinici au inclus date despre sex, vârstă, durata maladiei, prezența maladiilor cronice ale tractului digestiv și a manifestărilor extrahepatice. Aceste date

colectate de la bolnavi au fost reprezentative și relevante și ne-au permis evaluarea generală a pacienților incluși în studiu, la inițierea tratamentului antiviral.

Caracteristica HVC cronice în funcție de sexul bolnavilor este reprezentată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Caracteristica HVC cronice în funcție de sexul pacienților

Indicii (M±SE)	Sex		
	Masculin, n=157	Feminin, n=144	p
Vârsta, ani	48,18±1,21	53,53±0,98	<0,001
Durata maladiei, ani	10,66±0,61	10,56±0,63	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	86(54,80)	91(63,20)	>0,05
Manifestări extrahepatice, n/(%)	74(47,10)	74(51,40)	>0,05
Trombocite, $\times 10^9/l$	212,08±5,39	212,12±6,19	>0,05
Leucocite, $\times 10^9/l$	6,84±0,54	5,70±0,14	<0,05
Limfocite, %	34,71±0,83	34,28±0,82	>0,05
ALT, UI/l	118,58±12,79	97,05±10,31	>0,05
AST, UI/l	84,67±6,43	84,18±7,44	>0,05
Bilirubina totală, mcmmoli/l	17,27±0,84	15,39±0,64	>0,05
Proba cu timol, U	4,87±0,29	5,85±0,25	<0,05
ARN-VHC, copii/ml	7.464.463±995.459	7.691.731±1.023.922	>0,05
Fibroza, grad	2,01±0,07	2,04±0,07	>0,05

Analizând datele din tabel, am stabilit că mai mulți indici de bază caracteristici ai maladiei au fost asemănători, dar totodată am identificat și unele deosebiri. Femeile luate în studiu au avut o vârstă medie de 53,53±0,98 de ani, semnificativ mai mare decât a bărbaților - 48,18±1,21 de ani ($p<0,001$). Tot la femei am diagnosticat proba cu timol (5,85±0,25 U), semnificativ mai mare decât la bărbați (4,87±0,29 U), iar nivelul leucocitelor a fost mai mic la femei (5,70±0,14) $\times 10^9/l$ decât la bărbați (6,84±0,54) $\times 10^9/l$, în ambele cazuri datele fiind statistic veridice ($p<0,05$). Durata maladiei la momentul examinării, nivelul de trombocite, limfocite, activitatea AST și gradul de fibroză hepatică au fost similare în ambele grupuri. Bolile concomitente ale tractului digestiv au fost diagnosticate mai frecvent la femei – 63,20% , în comparație cu 54,80% - la bărbați, la fel ca și manifestările extrahepatice – 51,40% - la femei, versus 47,10% - la bărbați. Din probele biochimice, activitatea ALT și nivelul bilirubinei totale au fost mai înalte la bărbați decât la femei, deși datele nu au fost concludente statistic ($p>0,05$). Nivelul viremiei (cantitatea ARN-VHC) a fost, de asemenea, puțin mai înalt la femei decât la bărbați ($p>0,05$).

Bolnavii cu HVC cronică au fost divizați în două grupuri de vârstă: I - ≤ 50 ani și II - >50 ani. Indicii de bază caracteristici maladiei sunt prezentați în tabelul 3.3.

Analizând datele din tabelul dat, am stabilit un șir de diferențe substanțiale. Durata maladiei la pacienții din grupul de vârstă de peste 50 de ani a fost semnificativ mai mare ($12,19 \pm 0,61$ de ani), în comparație cu cei sub 50 de ani ($p < 0,001$). Tot în acest grup s-au înregistrat mai frecvent maladiile extrahepatice (diabetul zaharat, cardiopatiile, obezitatea, tiroidita autoimună) - 65,50% - la pacienții peste 50 de ani, în comparație cu 34,00% - la cei sub 50 de ani ($p < 0,001$). Gradul de fibroză hepatică a fost semnificativ mai mare la pacienții peste 50 de ani - $2,22 \pm 0,07$, versus $1,85 \pm 0,07$ – la cei sub 50 de ani, iar numărul de trombocite din hemoleucogramă a fost substanțial mai mic în această categorie ($p < 0,001$).

Tabelul 3.3. Indicii de bază la pacienții cu HVC cronică în funcție de vârstă

Indicii (M $\pm$ SE)	Vârsta, ani		
	≤ 50	>50	p
	n=156	n=145	
Durata maladiei, ani	$8,82 \pm 0,58$	$12,19 \pm 0,61$	<0,001
Sex masculin, n/(%)	93 (59,60)	64 (44,10)	<0,01
Feminin, n/(%)	63 (40,40)	81 (55,90)	<0,01
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	78 (50,00)	99(68,30)	<0,01
Manifestări extrahepatice, n/(%)	53 (34,00)	95 (65,50)	<0,001
Trombocite, $\times 10^9/l$	$227,01 \pm 6,03$	$198,89 \pm 5,36$	<0,001
Leucocite, $\times 10^9/l$	$6,57 \pm 0,59$	$5,98 \pm 0,15$	$>0,05$
Limfocite, %	$35,20 \pm 0,83$	$33,87 \pm 0,82$	$>0,05$
ALT, UI/l	$102,21 \pm 7,43$	$112,53 \pm 14,02$	$>0,05$
AST, UI/l	$74,60 \pm 5,50$	$93,19 \pm 7,83$	$>0,05$
Bilirubina totală, mcmoli/l	$15,47 \pm 0,64$	$17,08 \pm 0,81$	$>0,05$
Proba cu timol, U	$4,78 \pm 0,26$	$5,87 \pm 0,27$	<0,01
ARN-VHC, copii/ml	$6.809.130 \pm 1.114.118$	$7.040.090 \pm 815.968$	$>0,05$
Fibroza, grad	$1,85 \pm 0,07$	$2,22 \pm 0,07$	<0,001

În rândul pacienților cu vârsta de peste 50 de ani au predominat femeile - 55,90%, spre deosebire de grupul celor de sub 50 de ani, printre care au fost afectați mai mult bărbații - 59,60% ($p < 0,01$). De asemenea, la pacienții cu vârstă mai mare de 50 de ani au fost confirmate mai frecvent maladii cronice concomitente ale tractului digestiv și proba inflamatorie cu timol a fost semnificativ mai mare în același grup, datele fiind statistic veridice ($p < 0,01$). Merită atenție activitatea biochimică mai pronunțată la persoanele mai în vârstă, care au avut durata maladiei mai prelungită, precum și nivelul mai înalt al viremiei ARN-VHC la această categorie, cu toate că diferența nu a fost semnificativă statistic ($p > 0,05$).

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

Odată cu dezvoltarea HVC cronice, apar și modificările hematologice, ca trombocitopenia, leucopenia, anemia. Trombocitopenia este o complicație extrahepatică, care se

datorează mecanismelor autoimune, de medulodepresie, hipersplenism, precum și scăderea producției de trombopoietină sau influența unor preparate terapeutice asupra procesului de trombocitopoieză. Pentru identificarea unor particularități de evoluție a HVC cronică, pacienții au fost divizați în două grupuri conform numărului absolut de trombocite. În primul grup au fost incluși 97 de pacienți cu nivelul trombocitelor mai jos de $180 \times 10^9/l$, iar în al II-lea – 204 pacienți, cu nivelul trombocitelor în limitele normale ($180 \times 10^9/l$). Indicii de bază caracteristici maladiei sunt prezentați în tabelul 3.4.

Analizând datele din tabelul de mai jos, am stabilit că pacienții cu trombocitopenie au avut o vârstă semnificativ mai înaintată, în comparație cu cei cu nivelul normal al trombocitelor ($p < 0,001$). De asemenea, la pacienții din I grup s-a înregistrat proba cu timol majorată ($6,79 \pm 0,38$ U), spre deosebire de cei din grupul II ($4,70 \pm 0,20$ U), diferența fiind veridică statistic ($p < 0,001$). Vârsta mai înaintată și proba cu timol peste limitele normei au corelat cu gradul de fibroză mai avansat în același grup de pacienți ($2,40 \pm 0,08$), versus ($1,89 \pm 0,06$) – la pacienții cu nivel normal al trombocitelor ($p < 0,001$).

Tabelul 3.4. Indicii clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică în funcție de numărul de trombocite

Indicii (M $\pm$ SE)	Trombocite, $\times 10^9/l$		p
	<180	>180	
	n=97	n=204	
	1	2	
Vârsta, ani	55,43 $\pm$ 1,12	48,79 $\pm$ 1,00	<0,001
Sex masculin, n/(%)	40 (41,20)	117 (57,40)	<0,05
Feminin, n/(%)	57 (58,80)	87 (42,60)	<0,05
Durata maladiei, ani	10,96 $\pm$ 0,84	10,45 $\pm$ 0,51	>0,05
Manifestări extrahepatice, n/(%)	54 (55,60)	123 (60,3)	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	54 (55,60)	94 (46,1)	>0,05
Leucocite, $\times 10^9/l$	5,39 $\pm$ 0,20	6,66 $\pm$ 0,41	<0,01
Limfocite, %	34,58 $\pm$ 1,14	34,45 $\pm$ 0,67	>0,05
ALT, UI/l	129,28 $\pm$ 19,36	97,72 $\pm$ 7,93	>0,05
AST, UI/l	101,42 $\pm$ 8,92	76,53 $\pm$ 5,80	<0,05
Bilirubina totală, mcmmoli/l	18,18 $\pm$ 1,13	15,47 $\pm$ 0,56	<0,05
Proba cu timol, U	6,79 $\pm$ 0,38	4,70 $\pm$ 0,20	<0,001
ARN-VHC, copii/ml	7.105.392 $\pm$ 959.120	6.851.421 $\pm$ 887.674	>0,05
Fibroza, grad	2,40 $\pm$ 0,08	1,89 $\pm$ 0,06	<0,001

În grupul bolnavilor cu trombocitopenie, în care au predominat femeile (58,80%), am stabilit și unele modificări biochimice. Nivelul AST (101,42 $\pm$ 8,92 UI/l) și al bilirubinei totale (18,18 $\pm$ 1,13 mcmmoli/l) a fost semnificativ mai mare, în comparație cu grupul pacienților cu nivel normal al trombocitelor ($p < 0,05$), precum și numărul absolut al leucocitelor a fost mai mic la pacienții din I grup, datele având o diferență veridică statistică ($p < 0,01$).

Merită atenție și faptul că maladiile concomitente ale tractului digestiv s-au înregistrat mai frecvent la pacienții din grupul cu trombocitopenie, deși durata maladiei în ambele grupuri a fost aproximativ aceeași. De asemenea, nivelul ALT ($129,28 \pm 19,36$ UI/l) și al viremiei ARN-VHC a fost mai avansat la pacienții din I grup, cu toate că diferența nu era veridică ($p > 0,05$).

Deseori nivelul trombocitelor la pacienții cu HVC cronică corelează cu numărul de leucocite. Datele despre valorile indicilor clinici și de laborator la bolnavii cu HVC cronică, care aveau diferite niveluri ale leucocitelor, sunt prezentate în tabelul 3.5.

Analizând indicii din tabelul de mai jos, am stabilit că majoritatea pacienților din lotul de studiu 259 (86,00%) au avut nivelul leucocitelor în limitele normei, la 19 (6,30%) dintre ei – s-a stabilit leucopenie și la 23 (7,60%) – leucocitoză moderată. În grupul bolnavilor cu leucopenie s-a înregistrat numărul de trombocite ($176,31 \pm 16,89$) $\times 10^9/l$, semnificativ mai mic în comparație cu pacienții din grupurile II ($p < 0,05$) și III ($p < 0,01$).

**Tabelul 3.5. Indicii clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică
în funcție de numărul de leucocite în sângele periferic**

Indicii (M $\pm$ SE)	Leucocite, $\times 10^9/l$					
	< 4	4-9	>9	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n= 19	n= 259	n= 23			
	1	2	3			
Vârsta, ani	53,00 $\pm$ 2,45	50,54 $\pm$ 0,85	53,23 $\pm$ 3,54	>0,05	>0,05	>0,05
Sex masculin, n/(%)	5 (26,30)	134 (51,70)	18 (78,30)	>0,05	<0,01	>0,05
Feminin, n/ (%)	14 (73,70)	125 (48,30)	5 (21,70)	>0,05	<0,01	<0,05
Durata maladiei, ani	11,25 $\pm$ 1,63	10,31 $\pm$ 0,46	13,82 $\pm$ 1,99	>0,05	>0,05	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	13 (68,40)	151 (58,30)	13 (56,50)	>0,05	>0,05	>0,05
Manifestări extrahepatice, n/(%)	9 (47,40)	127 (49,00)	12 (52,20)	>0,05	>0,05	>0,05
Trombocite, $\times 10^9/l$	176,31 $\pm$ 16,89	211,80 $\pm$ 4,18	249,47 $\pm$ 20,23	<0,05	<0,01	>0,05
Limfocite, %	37,18 $\pm$ 3,74	34,40 $\pm$ 0,58	33,17 $\pm$ 2,47	>0,05	>0,05	>0,05
ALT, UI/l	88,98 $\pm$ 22,91	109,79 $\pm$ 9,24	98,80 $\pm$ 14,84	>0,05	>0,05	>0,05
AST, UI/l	80,61 $\pm$ 15,84	85,43 $\pm$ 5,50	75,34 $\pm$ 9,77	>0,05	>0,05	>0,05
Bilirubina totală, mcmmoli/l	16,46 $\pm$ 2,20	16,42 $\pm$ 0,57	14,90 $\pm$ 1,79	>0,05	>0,05	>0,05
Proba cu timol, U	5,43 $\pm$ 0,78	5,36 $\pm$ 0,20	5,32 $\pm$ 0,80	>0,05	>0,05	>0,05
ARN-VHC, copii/ml	5.818.171 $\pm$ 2.489.497	7.125.799 $\pm$ 755.394	5.535.242 $\pm$ 1.121.050	>0,05	>0,05	>0,05
Fibroza, grad	2,15 $\pm$ 0,22	2,07 $\pm$ 0,05	1,80 $\pm$ 0,18	>0,05	>0,05	>0,05

De asemenea, numărul femeilor din grupul I, care au dezvoltat leucopenie și trombocitopenie, a fost semnificativ mai mare decât în grupurile cu numărul leucocitelor în normă și cu cei care au înregistrat o leucocitoză moderată, datele fiind concludente statistic

($p < 0,01$). Nu s-au depistat diferențe majore conform vârstei pacienților, duratei maladiei, numărului de limfocite și probei cu timol. De menționat, că în grupul pacienților cu leucopenie, la 68,4% dintre ei s-au înregistrat maladii concomitente ale tractului digestiv și gradul de fibroză a fost mai avansat ($2,15 \pm 0,22$) decât în grupurile II și III, iar la bolnavii din grupul III mai frecvent s-au stabilit manifestări extrahepatice (64,70%), chiar dacă diferențele nu au fost veridice ($p > 0,05$). Totodată, am stabilit că sindromul citolitic a fost mai exprimat la pacienții cu vârsta mai mică ($50,54 \pm 0,85$ ani), cu nivelul leucocitelor în limitele normei și cantitatea ARN-VHC mai mare decât în celelalte grupuri, deși ($p > 0,05$).

O mare parte din pacienții cu HVC cronică au evoluție asimptomatică sau prezintă simptome ușoare, nespecifice, până la dezvoltarea cirozei. De la 30 până la 60% dintre pacienții cu VHC pozitiv au valori normale ale enzimelor hepatice, iar testele de fibroză la această categorie de pacienți demonstrează prezența leziunilor hepatice inflamatorii minore sau moderate. Ne-am propus să studiem evoluția unui șir de indici biochimici la pacienții cu HVC luați în studiu.

**Tabelul 3.6. Indicii clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică
în funcție de nivelul ALT**

Indicii (M $\pm$ SE)	ALT, UI/l					
	≤ 49 (norma)	50-98 (până la 2 ori peste normă)	> 99 (peste 2 ori mai mare decât norma)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n= 86	n= 100	n= 115			
	1	2	3			
Vârsta, ani	48,72 $\pm$ 1,70	52,86 $\pm$ 1,28	50,23 $\pm$ 1,24	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Sex masculin, n/(%)	38 (44,20)	52 (52,00)	67 (58,20)	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
Feminin, n/(%)	48 (55,80)	48 (48,00)	48 (41,80)	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
Durata maladiei, ani	9,36 $\pm$ 0,88	11,91 $\pm$ 0,72	10,02 $\pm$ 0,68	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	41 (47,70)	64 (64,00)	72 (62,60)	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Manifestări extra- hepatice, n/(%)	38 (44,20)	60 (60,00)	50 (43,50)	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
Trombocite, $\times 10^9/l$	218,7 $\pm$ 8,19	219,86 $\pm$ 6,78	199,80 $\pm$ 6,49	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
Leucocite, $\times 10^9/l$	6,02 $\pm$ 0,22	6,07 $\pm$ 0,18	6,56 $\pm$ 0,72	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Limfocite, %	34,75 $\pm$ 1,27	34,35 $\pm$ 0,99	34,39 $\pm$ 0,89	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
AST, UI/l	37,47 $\pm$ 2,36	61,70 $\pm$ 2,21	135,96 $\pm$ 10,29	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Bilirubina totală, mcmmoli/l	16,01 $\pm$ 0,93	15,68 $\pm$ 0,93	17,07 $\pm$ 0,85	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Proba cu timol, U	4,69 $\pm$ 0,36	4,74 $\pm$ 0,26	6,33 $\pm$ 0,34	$>0,05$	$<0,001$	$<0,001$
ARN-VHC, copii/ml	10.609.922 $\pm$ 2.052.233	5.770.850 $\pm$ 834.872	5.699.882 $\pm$ 797.173	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$
Fibroza, grad	2,02 $\pm$ 0,10	2,03 $\pm$ 0,08	2,07 $\pm$ 0,08	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Bolnavii cu HVC cronică în funcție de nivelul de ALT au fost repartizați în trei grupuri: I grup – cu nivel ALT în normă, grupul II – care depășeau de până la 2 ori nivelul superior al normei și grupul III – cu depășirea normei ALT de peste 2 ori (tabelul 3.6.)

Comparând loturile după vârstă, prezența maladiilor concomitente ale tractului digestiv, nivelul de leucocite și limfocite în sângele periferic, nivelul bilirubinei totale și gradul de fibroză hepatică, nu am stabilit diferențe semnificative statistic ($p>0,05$).

Totuși, s-a observat o corelație strânsă între nivelul ALT, AST și proba cu timol. Odată cu creșterea activității ALT, s-a majorat nivelul AST și a crescut mărimea probei cu timol, diferențele fiind statistic veridice ($p<0,001$). La bolnavii care depășeau ALT de până la 2 ori nivelul superior al normei (grupul II) durata maladiei a fost mai mare decât în celelalte grupuri și a atins $11,91\pm0,72$ de ani. Tot în acest grup de pacienți s-au înregistrat mai frecvent manifestările extrahepatice, diferențele fiind semnificative statistic ($p<0,05$). La pacienții din grupul III – cu depășirea normei ALT de peste 2 ori, s-a observat scăderea numărului de trombocite mai mult decât la pacienții cu citoliză minimă (grupul II) ($p<0,05$).

Merită atenție și faptul că la pacienții cu nivel normal al ALT s-a depistat ARN-VHC cantitativ $10.609.922\pm2.052.233$ copii/ml, de 2 ori mai mare decât la bolnavii cu activitate citolitică joasă și moderată, diferențele fiind veridice statistic ($p<0,05$). Aceste date demonstrează încă o dată că nivelul viremiei ARN-VHC nu corelează cu activitatea citolitică.

Repartizarea bolnavilor în funcție de nivelul de AST s-a efectuat în trei grupuri: I grup – cu nivel AST în normă, grupul II – cei care depășeau până la 2 ori nivelul superior al normei și grupul III – cei cu depășirea normei AST de peste 2 ori (tabelul 3.7.)

Analizând datele obținute în tabelul 3.7., am stabilit aceleași corelații între nivelurile de AST, ALT și a probei cu timol, diferențele între cele trei loturi studiate având semnificație statistică ($p<0,001$). Aceste date confirmă legătura strânsă între procesul de citoliză și mecanismul inflamator, care au loc la nivelul hepatocitelor. În grupul pacienților cu nivelul AST, care depășește de peste 2 ori limita superioară a normei, s-a înregistrat bilirubina totală mai mare, iar numărul de trombocite mai mic în comparație cu celelalte grupuri, datele fiind semnificative statistic ($p<0,05$). La pacienții cu nivel normal de AST s-a depistat ARN-VHC cantitativ $10.889.033\pm1.854.247$ copii/ml, de 2,5 ori mai mare decât la bolnavii cu activitate citolitică joasă, diferența fiind statistic veridică ($p<0,05$). Totodată, trebuie de menționat că la pacienții cu activitate citolitică medie și înaltă gradul de fibroză a fost $2,21\pm0,10$, mai înalt în comparație cu celelalte grupuri, deși ($p>0,05$). Pacienții din lotul cu nivelul AST de 2 ori mai mare decât norma au avut o vârstă de $53,60\pm1,37$ de ani, semnificativ mai înaltă decât în celelalte loturi ($p<0,05$).

**Tabelul 3.7. Indicii clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică,
în funcție de nivelul AST**

Indicii (M±SE)	AST, UI/l					
	≤ 46 (norma)	47-92 (până la 2 ori peste normă)	> 92 (peste 2 ori mai mare decât norma)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n= 91	n= 128	n=82			
	1	2	3			
Vârsta, ani	50,72±1,68	49,37±1,14	53,60±1,37	>0,05	>0,05	<0,05
Sex masculin,n/(%)	45 (49,50)	72 (56,20)	40 (48,70)	>0,05	>0,05	>0,05
feminin,n/(%)	46 (50,50)	56 (43,80)	42 (51,30)	>0,05	>0,05	>0,05
Durata maladiei,ani	11,27±0,88	10,37±0,63	10,22±0,84	>0,05	>0,05	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	46 (50,50)	82 (64,10)	49 (59,80)	>0,05	>0,05	>0,05
Manifestări extra- hepatice, n/(%)	44 (48,40)	65 (50,80)	39 (47,60)	>0,05	>0,05	>0,05
Trombocite, x10 ⁹ /l	222,27±7,50	215,21±5,80	195,51±8,47	>0,05	<0,05	>0,05
Leucocite, x10 ⁹ /l	6,31±0,19	6,01±0,16	6,64±1,04	>0,05	>0,05	>0,05
Limfocite, %	34,53±1,07	34,39±0,89	34,43±1,11	>0,05	>0,05	>0,05
ALT, UI/l	44,31±2,92	87,23±3,62	209,66±25,92	<0,001	<0,001	<0,001
Bilirubina totală, mcmoli/l	15,23±0,82	16,20±0,87	17,87±0,96	>0,05	<0,05	>0,05
Proba cu timol, U	4,41±0,29	4,96±0,27	7,02±0,41	>0,05	<0,001	<0,001
ARN-VHC, copii/ml	10.889.033± 1.854.247	4.689.771± 623.105	6.681.039± 1.106.924	<0,01	>0,05	>0,05
Fibroza, grad	2,00±0,10	2,02±0,07	2,21±0,10	>0,05	>0,05	>0,05

Făcând o comparație în funcție de sex, durata maladiei, numărul de leucocite și de limfocite la pacienții din diferite loturi, nu am stabilit diferențe semnificative statistic ($p>0,05$). Atât maladiile concomitente ale tractului digestiv (64,10%), cât și manifestările extrahepatice (56,52%) s-au înregistrat mai frecvent la pacienții cu o activitate citolitică joasă, deși datele nu sunt statistic veridice ($p>0,05$).

Pe lângă nivelurile normale ale enzimelor hepatice, la majoritatea pacienților asimptomatici cu HVC cronică nivelul bilirubinei totale rămâne în limita normei. Aceste date sunt confirmate și prin rezultatele obținute în studiul nostru. Indicii clinici și paraclinici la bolnavii cu diferite niveluri ale bilirubinei totale sunt prezentate în tabelul 3.8.

Pacienții luați în studiu au fost divizați în două grupuri: I – cu nivelul bilirubinei totale ≤ 18 mcmoli/l, care a inclus 206 (68,40%) pacienți, și II – 95 (31,60%) de bolnavi. Conform vârstei, duratei maladiei, prezenței maladiilor concomitente ale tractului digestiv și manifestărilor extrahepatice, precum și a nivelului de limfocite și leucocite, indicii s-au repartizat uniform în ambele loturi ($p>0,05$). Nivelul trombocitelor la bolnavii cu valori majorate ale

bilirubinei totale a fost $189,60 \pm 6,70 \times 10^9/l$, semnificativ mai mic decât la cei cu valori normale – de $222,52 \pm 4,96 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$).

Tabelul 3.8. Indicii clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică, în funcție de nivelul bilirubinei totale

Indicii (M±SE)	Bilirubina totală, mcmmoli/l		
	≤ 18 (norma)	>18	p
	n= 206	n= 95	
	1	2	
Vârsta, ani	50,51±0,92	51,46±1,54	>0,05
Sex masculin, n/(%)	103 (50,00)	54 (56,80)	>0,05
Feminin, n/(%)	103 (50,00)	41 (43,20)	>0,05
Durata maladiei, ani	10,24±0,52	11,45±0,81	>0,05
Manifestări extrahepatice, n/(%)	103 (50,00)	45 (47,40)	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	122 (59,20)	55 (57,90)	>0,05
Trombocite, $\times 10^9/l$	222,52±4,96	189,60±6,70	<0,001
Leucocite, $\times 10^9/l$	6,47±0,41	5,83±0,19	>0,05
Limfocite, %	34,01±0,69	35,35±1,08	>0,05
ALT, UI/l	101,18±8,2	123,98±19,09	>0,05
AST, UI/l	79,07±5,93	95,90±8,73	>0,05
Proba cu timol, U	5,26±0,22	5,63±0,39	>0,05
ARN-VHC, copii/ml	6.295.262±826.168	8.336.885±1.173.603	>0,05
Fibroza, grad	1,97±0,06	2,26±0,09	<0,01

Totodată, la bolnavii cu valori ridicate ale bilirubinei totale s-a înregistrat gradul de fibroză hepatică $2,26 \pm 0,09$, mai mare decât la cei cu valori normale $1,97 \pm 0,06$, diferențele având semnificație statistică ($p < 0,01$). Aceste date explică corelația directă între nivelul bilirubinei totale și leziunile morfologice, la nivelul țesutului hepatic. Merită atenție și faptul că, în lotul bolnavilor cu nivel ridicat al bilirubinei totale, 56,80% erau bărbați și doar 43,20% - femei, iar activitatea enzimelor hepatice și a probei cu timol a fost mai înaltă în comparație cu cei la care nivelul bilirubinei era în limitele normale, deși ($p > 0,05$).

Proba cu timol este indicele de inflamație mezenchimală. Pentru a stabili corelația dintre nivelul probei cu timol și alți indici clinici și paraclinici, bolnavii cu HVC cronică au fost repartizați în trei grupuri. Pacienții din I grup aveau nivelul probei cu timol în limitele normei. La cei din grupul II – proba cu timol depășea de până la 2 ori limita normei (4,10-8,00 U), iar la cei din grupul III – de peste 2 ori ($> 8,00$ U) (tabelul 3.9.).

Analizând datele din tabelul 3.9., am observat un sir de diferențe semnificative între I grup - cu nivel normal al probei cu timol și cei din grupurile II și III, cu niveluri ridicate. Dacă în lotul de pacienți cu nivel normal al probei cu timol au predominat bărbații (66%), în lotul II și III au fost mai multe femei (câte 60%), respectiv, diferența fiind statistic veridică ($p < 0,001$).

**Tabelul 3.9. Indicii clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică
cu diferite niveluri ale probei cu timol**

Indicii (M±SE)	Proba cu timol, U					
	0-4 (Norma)	4,1-8	>8	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n= 141	n= 110	n= 50			
	1	2	3			
Vârsta, ani	48,20±1,40	52,79±1,17	53,92±1,25	<0,05	<0,01	>0,05
Sex masculin, n/(%)	93 (66,00)	44 (40,00)	20 (40,00)	<0,001	<0,001	>0,05
Feminin, n/(%)	48 (34,00)	66 (60,00)	30 (60,00)	<0,001	<0,001	>0,05
Durata maladiei, ani	10,74±0,68	10,16±0,62	11,73±1,25	>0,05	>0,05	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	78 (55,30)	73 (66,40)	26 (52,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Manifestări extrahepatice, n/(%)	65 (46,00)	58 (52,70)	25 (50,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Trombocite, x10 ⁹ /l	229,63±6,38	205,45±5,88	191,19±10,80	<0,01	<0,01	>0,05
Leucocite, x10 ⁹ /l	6,06±0,17	6,01±0,16	7,52±1,65	>0,05	>0,05	>0,05
Limfocite, %	34,28±0,89	35,50±0,87	31,85±1,42	>0,05	>0,05	<0,05
ALT, UI/l	92,17±14,47	110,27±12,14	133,30±14,66	>0,05	<0,05	>0,05
AST, UI/l	65,82±5,47	88,40±8,63	117,46±12,27	<0,05	<0,001	>0,05
Bilirubina totală, mcmoli/l	15,15±0,64	17,03±0,91	16,91±1,42	>0,05	>0,05	>0,05
ARN-VHC, copii/ml	7.177.897± 1.147.447	6.975.564± 955.688	6.519.200± 1.782.730	>0,05	>0,05	>0,05
Fibroza, grad	1,91±0,07	2,09±0,08	2,33±0,13	>0,05	<0,01	>0,05

Cu cât proba cu timol a fost mai mare, cu atât vârsta bolnavilor a fost mai înaintată. Conform vârstei pacienților din cele trei loturi, diferențele au fost semnificative statistic ($p_{1-2} < 0,05$) și ($p_{1-3} < 0,01$). Odată cu majorarea probei cu timol s-a înregistrat o scădere a numărului absolut de trombocite. Dacă în I grup nivelul trombocitelor a fost de $229,63 \pm 6,38 \times 10^9/l$, atunci la bolnavii din grupul II și III nivelul lor s-a redus la $205,45 \pm 5,88 \times 10^9/l$ și la $191,19 \pm 10,8 \times 10^9/l$, respectiv, diferența având semnificație statistică ($p < 0,01$). Am stabilit și o corelație între nivelul probei cu timol și sindromul citolitic. La pacienții cu nivelul probei cu timol, care depășea de peste 2 ori limita superioară a normei, s-a înregistrat AST $117,46 \pm 12,27$ UI/l, semnificativ mai mare decât la cei cu nivel normal $65,82 \pm 5,47$ UI/l ($p < 0,001$), precum și la cei care aveau proba cu timol majorată până la de 2 ori - $88,40 \pm 8,63$ UI/l ($p < 0,05$). Aceeași diferență s-a observat și pentru ALT. Dacă în I grup activitatea ALT a constituit $92,17 \pm 14,40$ UI/l, în grupul al III-lea ea era de $133,30 \pm 14,66$ UI/l, diferența fiind veridică ($p < 0,05$).

Gradul de inflamație mezenchimală a corelat și cu gradul de fibroză hepatică, astfel, la pacienții din grupul III, care au avut proba cu timol depășită de peste 2 ori, limita superioară a normei, au înregistrat un grad de fibroză mai avansat, de $2,33 \pm 0,13$, în comparație cu cei din I grup - $1,91 \pm 0,07$, diferența având semnificație statistică ($p < 0,01$). De asemenea, am stabilit că la

pacienții din grupul III nivelul limfocitelor a fost semnificativ mai mic decât la cei din grupul II ($p < 0,05$). Conform duratei maladiei, prezenței bolilor concomitente ale tractului digestiv, numărului de leucocite, nivelului bilirubinei totale și al viremiei, grupurile au fost similare ($p > 0,05$).

În tabelul 3.10. este prezentată caracteristica HVC cronice la bolnavii cu diferite niveluri ale ARN-VHC în ser. Pacienții au fost repartizați în trei grupuri: I grup – 52 de bolnavi, cu nivelul ARN-HCV sub 1 mln copii/ml, al II-lea grup – 129 de pacienți, cu nivelul ARN-HCV 1-5 mln copii/ml și grupul III – 120 de pacienți, cu valorile ARN-HCV peste 5 mln copii/ml.

Analizând datele din tabelul de mai jos, am observat că la pacienții din toate grupurile nu s-au depistat diferențe privitor la vârstă, sex, durata maladiei, prezența patologiilor concomitente ale tractului digestiv. Indicii hematologici, cum sunt concentrația de leucocite și limfocite în sângele periferic, precum și nivelul probei cu timol, nu variaua în cele 3 grupuri ($p > 0,05$). Totodată, am stabilit legătura între nivelul viremiei ARN-VHC, gradul de fibroză hepatică, numărul trombocitelor și nivelul bilirubinei totale.

Tabelul 3.10. Caracteristica HVC cronice la pacienții cu diferite niveluri ale ARN-VHC

Indicii (M±SE)	ARN-VHC, copii/ml					
	<1 mln	1-5 mln	>5 mln	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n= 52	n= 129	n= 120			
	1	2	3			
Vârsta, ani	48,84±1,58	50,32±1,27	52,48±1,27	>0,05	>0,05	>0,05
Sex masculin, n/(%)	29 (55,80)	68 (52,70)	60 (50,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Feminin, n/ (%)	23 (44,20)	61 (47,30)	60 (50,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Durata maladiei, ani	10,63±0,90	10,06±0,66	11,23±0,74	>0,05	>0,05	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	28 (53,80)	78 (60,50)	71 (59,20)	>0,05	>0,05	>0,05
Manifestări extrahepatice, n/(%)	26 (50,00)	61 (47,30)	61 (50,80)	>0,05	>0,05	>0,05
Trombocite, x10 ⁹ /l	228,47±10,97	215,38±5,75	200,77±6,58	>0,05	<0,05	>0,05
Leucocite, x10 ⁹ /l	7,66±1,53	5,91±0,15	6,01±0,19	>0,05	>0,05	>0,05
Limfocite, %	35,36±1,53	34,20±0,84	34,43±0,96	>0,05	>0,05	>0,05
ALT, UI/l	99,00±10,87	115,63±14,05	102,68±13,28	>0,05	>0,05	>0,05
AST, UI/l	78,20±8,08	88,27±7,00	82,87±9,29	>0,05	>0,05	>0,05
Bilirubina totală, mcmmoli/l	15,56±1,55	15,45±0,66	17,65±0,89	>0,05	>0,05	<0,05
Proba cu timol, U	5,69±0,48	5,45±0,29	5,11±0,30	>0,05	>0,05	>0,05
Fibroza, grad	1,83±0,12	2,14±0,08	2,06±0,08	<0,05	>0,05	>0,05

Astfel, bolnavii cu nivelul ARN-VHC 1-5 mln copii/ml au înregistrat gradul de fibroză mai avansat (2,14±0,08), în comparație cu cei la care ARN-VHC a fost sub 1 mln copii/ml, datele având semnificație statistică ($p < 0,05$). Odată cu creșterea nivelului ARN-VHC, scade numărul de trombocite. Cele mai joase valori ale trombocitelor (200,77±6,58) x10⁹/l s-au

înregistrat la bolnavii din grupul III, iar cele mai ridicate valori ale trombocitelor s-au depistat la subiecții din grupul I, diferența fiind veridică ($p < 0,05$). Diferențe asemănătoare s-au observat și în cazul bilirubinei totale. La pacienții din lotul III – cu ARN-VHC peste 5 mln copii/ml s-a înregistrat nivelul bilirubinei ($17,65 \pm 0,89$ mcmoli/l), semnificativ mai mare decât la cei din lotul II ($15,45 \pm 0,66$ mcmoli/l) – cu viremia ARN-VHC între 1-5 mln copii/ml ($p < 0,05$). Totodată, majorarea încărcăturii virale nu a corelat cu frecvența manifestărilor extrahepatice și a activității citolitice.

Pentru a stabili legătura între gradul de fibroză și alți indici generali, clinici și paraclinici, pacienții au fost repartizați în trei grupuri: I grup – pacienții la care s-a constatat gradul de fibroză 0-1, grupul II – cei cu F2, și grupul III – cei cu F3 (tabelul 3.11).

În rezultatul cercetărilor, nu au fost depistate diferențe după sex, numărul absolut de leucocite și cel relativ de limfocite între bolnavii cu grad diferit de fibroză hepatică. Deosebit de concludente sunt datele privitor la vârsta pacienților, nivelul trombocitelor și a probei cu timol.

Tabelul 3.11. Indicii generali, clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică, în funcție de gradul de fibroză

Indicii (M $\pm$ SE)	Fibroza, grad					
	0-1	2	3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n= 97	n= 82	n= 96			
	1	2	3			
Vârsta, ani	48,22 $\pm$ 1,44	51,87 $\pm$ 1,61	55,37 $\pm$ 1,29	>0,05	<0,001	>0,05
Sex masculin, n/(%)	48 (49,50)	41 (50,00)	48 (50,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Feminin, n/(%)	49 (50,50)	41 (50,00)	48 (50,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Durata maladiei, ani	10,6 $\pm$ 0,91	10,66 $\pm$ 0,77	12,33 $\pm$ 0,76	>0,05	>0,05	>0,05
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	52 (53,60)	48 (58,50)	63 (65,60)	>0,05	>0,05	>0,05
Manifestări extra-hepatice, n/(%)	36 (37,10)	38 (46,30)	48 (50,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Trombocite, x10 ⁹ /l	231,72 $\pm$ 7,64	215,10 $\pm$ 7,25	188,87 $\pm$ 6,55	>0,05	<0,001	<0,01
Leucocite, x10 ⁹ /l	6,22 $\pm$ 0,21	6,19 $\pm$ 0,23	6,43 $\pm$ 0,82	>0,05	>0,05	>0,05
Limfocite, %	35,05 $\pm$ 1,13	34,17 $\pm$ 1,16	33,86 $\pm$ 0,89	>0,05	>0,05	>0,05
ALT, UI/l	117,95 $\pm$ 17,10	109,90 $\pm$ 22,9	106,61 $\pm$ 8,63	>0,05	>0,05	>0,05
AST, UI/l	84,20 $\pm$ 11,80	76,35 $\pm$ 8,90	91,35 $\pm$ 7,38	>0,05	>0,05	>0,05
Bilirubina totală, mcmoli/l	15,00 $\pm$ 0,86	15,40 $\pm$ 0,85	17,77 $\pm$ 1,13	>0,05	>0,05	>0,05
Proba cu timol, U	4,90 $\pm$ 0,31	4,53 $\pm$ 0,36	6,26 $\pm$ 0,35	>0,05	<0,01	<0,001
ARN-VHC, copii/ml	5.797.522 $\pm$ 886.425	6.290.205 $\pm$ 1.010.891	6.762.468 $\pm$ 1.196.655	>0,05	>0,05	>0,05

Vârsta pacienților cu gradul de fibroză F3 a fost (55,37 $\pm$ 1,29 ani) mai înaintată decât a celor cu F0-1 (48,22 $\pm$ 1,44 ani) ($p < 0,001$). Odată cu avansarea gradului de fibroză hepatică, nivelul trombocitelor a diminuat, media lor fiind 188,87 $\pm$ 6,55 x10⁹/l în lotul III, în comparație cu

$231,72 \pm 7,64 \times 10^9/l$ – în lotul I și $215,10 \pm 7,25 \times 10^9/l$ – în lotul II, diferențele au avut semnificație statistică ($p_{1-3} < 0,001$) și ($p_{2-3} < 0,01$), respectiv. Diferențe substanțiale s-au depistat la proba cu timol, care caracterizează sindromul de inflamație mezenchimală și care a corelat direct cu gradul de fibroză hepatică. Grupul bolnavilor cu F3 a atins proba cu timol $6,26 \pm 0,35$ U, spre deosebire de cei cu F2 - $4,53 \pm 0,36$ U și $4,90 \pm 0,31$ U – la subiecții cu F0-1, diferența fiind veridică ($p_{2-3} < 0,001$) și ($p_{1-3} < 0,01$), respectiv.

De menționat, că durata maladiei la pacienții cu grad de fibroză avansat (F3) a fost $12,33 \pm 0,76$ ani, mai mare decât la cei cu F0-1 și F2. Tot în lotul bolnavilor cu gradul de fibroză F3 la 65,6% s-au înregistrat maladii concomitente ale tractului digestiv și la 50% - manifestări extrahepatice, mai frecvent decât în celelalte grupuri, deși diferențele nu au fost veridice ($p > 0,05$).

Nu am stabilit diferențe semnificative nici privitor la indicii biochimici. Dacă activitatea AST a atins media de $91,35 \pm 7,38$ UI/l la bolnavii cu gradul de fibroză F3, fiind mai înaltă decât în celelalte grupuri, activitatea ALT a fost mai înaltă la pacienții cu fibroză hepatică F0-1, având media de $117,95 \pm 17,10$ UI/l. Nivelul bilirubinei totale a fost $17,77 \pm 1,13$ mcmmoli/l, mai mare la pacienții cu grad de fibroză F3, spre deosebire de cei cu F0-1 și F2, deși diferența nu era veridică statistic ($p > 0,05$).

Alfafetoproteina este, în special, markerul de screening al carcinomului hepatocelular, dar poate fi depistat în cazul hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice fără semnificație oncogenă. Ne-am propus să analizăm legătura între prezența AFP și indicii clinici și de laborator la pacienții cu HVC cronică. AFP a fost evaluată la 120 pacienți, dintre care la 22 (18,30%) a fost pozitivă și la 98 (81,70%) – negativă. Caracteristica HVC cronice în funcție de prezența AFP este prezentată în tabelul 3.12.

Reieșind din datele prezentate în tabelul 3.12., am observat că majoritatea indicilor generali, clinici și de laborator nu au corelat cu prezența AFP. Conform vârstei, duratei maladiei, indicilor hematologici, biochimici și a încărcăturii ARN-VHC, precum și a prezenței maladiilor concomitente ale tractului digestiv și a manifestărilor extrahepatice, indicii au fost similari în ambele grupuri de bolnavi.

Totodată, am stabilit că gradul de fibroză hepatică a fost în legătură strânsă cu prezența AFP. La pacienții care au înregistrat AFP pozitivă gradul de fibroză a fost $2,45 \pm 0,15$, mai înalt decât la pacienții cu AFP negativă, diferența fiind semnificativă statistic ($p < 0,001$). În grupul pacienților cu AFP pozitivă au fost mai multe femei (59,10%), iar bărbați - 40,90%, activitatea ALT ($122,20 \pm 13,60$ UI/l) și AST ($105,14 \pm 14,56$ UI/l) a fost mai înaltă, decât în grupul cu AFP

negativă, și numărul de trombocite ($198,27 \pm 15,39$) $\times 10^9/l$ a fost mai redus, deși diferențele nu au avut semnificație statistică ($p > 0,05$).

Tabelul 3.12. Caracteristica HVC cronice în funcție de prezența AFP

Indicii ($M \pm SE$)	AFP		
	Pozitivă N= 22	Negativă, N= 98	p
Vârsta, ani	$53,72 \pm 2,55$	$49,78 \pm 1,26$	$>0,05$
Sex masculin, n/(%)	9 (40,90)	50 (51,00)	$>0,05$
Feminin, n/ (%)	13 (59,10)	48 (49,00)	$>0,05$
Durata maladiei, ani	$9,59 \pm 1,25$	$11,16 \pm 0,71$	$>0,05$
Boli concomitente ale tractului digestiv, n/(%)	13 (59,10)	62 (63,26)	$>0,05$
Manifestări extrahepatice, n/(%)	12 (54,54)	58 (59,18)	$>0,05$
Trombocite, $\times 10^9/l$	$198,27 \pm 15,39$	$213,53 \pm 6,53$	$>0,05$
Leucocite, $\times 10^9/l$	$6,04 \pm 0,45$	$6,06 \pm 0,16$	$>0,05$
Limfocite, %	$34,45 \pm 1,63$	$34,72 \pm 0,92$	$>0,05$
ALT, UI/l	$122,20 \pm 13,60$	$97,68 \pm 7,31$	$>0,05$
AST, UI/l	$105,14 \pm 14,56$	$74,61 \pm 5,39$	$>0,05$
Bilirubina totală, mcmmoli/l	$16,81 \pm 1,95$	$15,71 \pm 0,88$	$>0,05$
Proba cu timol, U	$5,45 \pm 0,76$	$5,13 \pm 0,30$	$>0,05$
ARN-VHC, copii/ml	$4.854.284 \pm 924.751$	$4.796.683 \pm 655.702$	$>0,05$
Fibroza, grad	$2,45 \pm 0,15$	$1,81 \pm 0,08$	$<0,001$

3.3. Concluzii la Capitolul 3

1. 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% din pacienți au prezentat manifestări clinice minore cu activitate citolitică joasă.
2. HVC cronică a fost răspândită în mod egal, atât la femei, cât și la bărbați. Femeile luate în studiu au avut o vârstă medie 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 de manifestări extrahepatice.
3. După categoriile de vârstă s-au înregistrat diferențe substanțiale, statistic veridice, precum pacienții cu vârsta de peste 50 de ani au avut durată mai mare a maladiei, gradul de fibroză hepatică mai avansat, nivelul trombocitelor și a leucocitelor mai scăzut și mai frecvent s-au înregistrat manifestările extrahepatice, în comparație cu bolnavii cu vârsta sub 50 de ani ($p < 0,001$).
4. 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 cu modificările hematologice. Odată cu majorarea nivelului ALT și AST a crescut și mărimea probei cu timol ($p<0,001$), iar la pacienții cu ALT de peste 2 ori mai mare decât norma s-a redus substanțial numărul trombocitelor și s-au înregistrat mai frecvent manifestările extrahepatice ($p<0,05$).

5. Sindromul mezenchimal-inflamator a corelat cu gradul de fibroză hepatică, cu 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 de 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 des decât bărbații ($p<0,001$).
6. 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 de 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 ($p<0,05$).
7. 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 ($p<0,05$).
8. S-a stabilit că gradul de fibroză hepatică a fost în legătură strânsă cu depistarea AFP pozitive. 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, diferența fiind semnificativă statistic ($p<0,001$).

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

Toți pacienții cu HVC cronică din cele trei loturi au fost examinați, după un șir de indici clinici, la inițierea tratamentului, pe parcursul tratamentului și după finalizarea lui. Caracteristica manifestărilor clinice la inițierea tratamentului este prezentată 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 ₁₋₂	95%ÎÎ P ₁₋₃
	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 (0,50-1,66) 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

La inițierea tratamentului antiviral, 2/3 dintre pacienții cu HVC cronică au înregistrat sindromul asteno-vegetativ, manifestat prin slăbiciune generală, fatigabilitate, productivitate scăzută, durere sau greutate în rebordul costal drept.

Sindromul dispeptic manifestat prin greață, vomă, anorexie, dureri în abdomen, amărăciune în cavitatea bucală a fost prezent la peste jumătate din pacienți din toate loturile. Icterul sclero-tegmentar a fost depistat la 1/3 din bolnavi, iar hepatomegalia de diferit grad a fost confirmată aproape la toți pacienții din cele trei loturi examinate. Manifestările clinice menționate au fost similare în toate loturile de studiu, diferențele nefiind statistic veridice ($p > 0,05$).

1/3 din pacienții din lotul I și lotul II au prezentat splenomegalie, însă la bolnavii din lotul III – ea a fost prezentă doar la 8 subiecți (8,42%), diferența fiind de o semnificație statistică ($p=0,0002$).

La 16 pacienți (15,53%) din lotul I și la 18 (17,47%) – din lotul II au fost înregistrate manifestări cutanate ca: vasculită necrotizantă, vitiligo, lichen plan, eritem nodos, urticarie, prurit. Mai puține manifestări cutanate au fost depistate la pacienții din lotul III - în 9 (9,50%) cazuri, diferențele fiind statistic veridice ($p=0,20$). Manifestările cutanate în HVC cronică sunt considerate manifestări extrahepatice și progresează odată cu avansarea maladiei. Rata mai mică a manifestărilor cutanate și a splenomegaliei la pacienții din lotul III poate fi explicată prin durata mai scurtă a maladiei la bolnavii din acest grup.

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.

Evoluția manifestărilor clinice la pacienții tratați cu preparate antivirale este prezentată în figura 4.1.

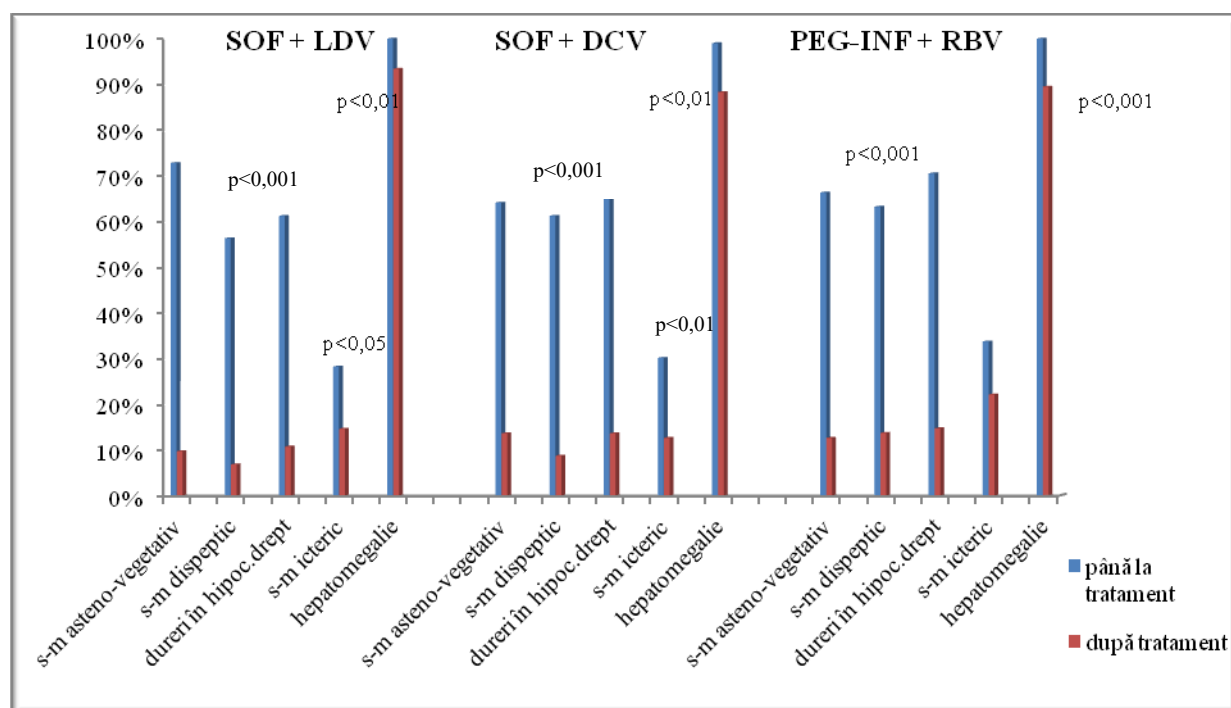


Fig. 4.1. Dinamica manifestărilor clinice la pacienții cu HVC cronică, tratați cu preparate antivirale

Analizând datele la inițierea tratamentului antiviral și imediat după finalizarea lui, am constatat o diminuare substanțială a sindromului asteno-vegetativ, a sindromului dispeptic, precum și a durerilor în hipocondrul drept, în toate trei loturi 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 ($p < 0,01$). Totodată, sindromul icteric prezent la 32 (33,70%) de bolnavi din lotul martor, la inițierea tratamentului antiviral, a persistat la 21 (22,10%) pacienți după finalizarea lui ($p = 0,08$), iar dimensiunile ficatului la bolnavii din acest grup au regresat un număr mai mare de pacienți, spre deosebire de loturile I și II ($p < 0,001$).

Un număr nesemnificativ de pacienți ($p > 0,05$) din toate loturile luate în studiu au regresat dimensiunile splinei și manifestările cutanate. Trei pacienți, după finalizarea tratamentului antiviral, au menționat regresia semnelor de vasculita cutanată, fiind prezentă o pigmentație ușoară a tegumentelor membrelor inferioare. Un pacient din primul grup a relatat despre diminuarea manifestărilor cutanate de vitiligo. Alt pacient din lotul II, care prezenta acuze de prurit cutanat de mai mulți ani, a menționat dispariția pruritului, după finalizarea curei de tratament.

Din 301 bolnavi cu HVC cronică luați în studiu, 272 (90,40%) erau naivi, adică nu primiseră anterior tratamente antivirale, și 29 (9,60%) au fost experimentați în tratamente antivirale anterior, cu Interferoni și Ribavirină, Boceprevir sau Telaprevir. Ne-am propus să analizăm dacă pacienții din aceste grupuri au unele particularități clinice ale maladiei, care ar putea influența răspunsul la tratamentul antiviral. După vârstă, sex, durata maladiei, ambele grupuri au fost similare, diferențele nefiind semnificative.

Analizând maladiile concomitente la pacienții naivi și experimentați, am constatat că majoritatea maladiilor au fost similare în ambele loturi. Doar manifestările de gastroduodenopatie au fost înregistrate mai frecvent la pacienții naivi - 70 (25,70%), decât la cei experimentați - 2 (6,90%). Atât hepatomegalia, splenomegalia, cât și gradul de obezitate a fost aproximativ același la pacienții naivi și la cei experimentați în tratamente antivirale. Ținând cont de faptul că grupul pacienților experimentați este prea mic față de cel a pacienților naivi, nu putem trage concluzii veridice despre deosebirile între aceste două categorii de pacienți.

Analizând răspunsul la tratamentul antiviral cu Sofosbuvir + Ledipasvir, în funcție de unii factori generali, am stabilit că durata maladiei nu a influențat obținerea răspunsului virusologic 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
Durata maladiei					
1-5 ani	23	25	92,00	1,00	
6-10 ani	20	24	83,30	0,43 (0,07-2,63)	0,36
>10 ani	50	54	92,60	1,08 (0,19- 6,37)	0,92
Maladii concomitente ale tractului digestiv					
Absente	37	39	94,90	1,00	
Prezente	56	64	87,50	0,38 (0,08- 1,88)	0,24
Manifestări extrahepatice					
Absente	39	47	83,00	1,00	
Prezente	54	56	96,40	5,54 (1,11- 27,52)	0,03

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 maladiei, 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% ÎI	P
Durata maladiei					
1-5 ani	21	25	84,00	1,00	
6-10 ani	31	37	83,80	0,98(0,25-3,92)	0,98
>10 ani	37	41	90,20	1,76(0,40-7,78)	0,46
Maladii concomitente ale tractului digestiv					
Absente	39	43	90,70	1,00	
Prezente	50	60	83,30	0,51(0,15-1,76)	0,28
Manifestări extrahepatice					
Absente	31	43	72,10	1,00	
Prezente	58	60	96,70	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% ÎI	P
Durata maladiei					
1-5 ani	36	59	61,00	1,00	
6-10 ani	7	16	43,70	0,50(0,16-1,52)	0,22
>10 ani	12	20	60,00	0,96(0,34-2,70)	0,93
Maladii concomitente ale tractului digestiv					
Absente	21	42	50,00	1,00	
Prezente	34	53	64,20	1,79(0,78-4,08)	0,17
Manifestări extrahepatice					
Absente	31	63	49,20	1,00	
Prezente	24	32	75,00	3,09(1,21-7,93)	0,01

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

La inițierea tratamentului antiviral, bolnavii luați în studiu aveau valorile medii a majorității indicilor hemoleucogramei în limitele normei și nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele trei loturi ($p > 0,05$). Nivelul mediu al hemoglobinei pacienților din primele două loturi a fost, respectiv, $138,26 \pm 1,55$ și $138,91 \pm 1,34$, iar al celor din lotul-martor – $141,69 \pm 1,59$ g/l. Numărul mediu al eritrocitelor pacienților din primele două loturi a fost, respectiv, $4,52 \pm 0,41$ și $4,53 \pm 0,33$, iar al celor din lotul-martor – $4,63 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$. Totodată, am stabilit că nivelul mediu al trombocitelor, chiar dacă a fost în limitele normei, la bolnavii din lotul II a fost $197,72 \pm 5,82 \times 10^9/l$, semnificativ mai mic decât al celor din primul lot – $222,55 \pm 6,43 \times 10^9/l$, precum și al pacienților din lotul-martor – $223,51 \pm 7,06 \times 10^9/l$ ($p < 0,01$). Nivelul mediu al leucocitelor pacienților din toate loturile a fost în limitele normei, până la inițierea tratamentului antiviral, respectiv, $6,1 \pm 0,17 \times 10^9/l$ – la pacienții din I lot, $6,60 \pm 0,67 \times 10^9/l$ – la cei din lotul II și $6,09 \pm 0,20 \times 10^9/l$ – la pacienții din lotul-martor. De asemenea, am constatat că viteza de sedimentare a hematiilor la pacienții din toate loturile luate în studiu nu a depășit limitele normei, fiind de $10,11 \pm 0,96$ mm/h la pacienții din I lot, $12,61 \pm 1,10$ mm/h – la cei din lotul II și $9,77 \pm 0,86$ mm/h – la pacienții din lotul-martor.

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 cu PEG-INF+RBV. Astfel, nivelul mediu al 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 de 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 $164,05 \pm 9,00 \times 10^9/\text{l}$ 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.

Totodată, a fost înregistrată majorarea vitezei de sedimentare a hematiilor, de la $9,77 \pm 0,86 \text{ mm/h}$, la inițierea tratamentului, până la $20,76 \pm 1,61 \text{ mm/h}$, către 48 săptămâni de tratament. Astfel, s-au înregistrat diferențe semnificativ statistice între indicii menționați la inițierea și pe parcursul tratamentului antiviral ($p < 0,001$). Datele obținute în studiul nostru au demonstrat că anemia, trombocitopenia și leucopenia sunt reacții adverse, care au apărut la pacienții tratați 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 tuturor pacienților 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 (6,80%) bolnavi și practic nu a suferit modificări după administrarea tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă. Totodată, s-a constatat că rata cazurilor de anemie pe parcursul administrării PEG-INF și RBV a crescut substanțial, de la 5 (5,30%) bolnavi, la inițierea tratamentului, până la 57 (60,0%) subiecți, către 12 săptămâni de tratament, și s-a menținut până la finalizarea tratamentului ($p < 0,0001$). Majoritatea pacienților din toate loturile au dezvoltat anemie de gradul I ($\text{Hb} = 91-115 \text{ g/l}$), câte un pacient din fiecare lot au avut anemie de gradul II ($\text{Hb} = 71-90 \text{ g/l}$) și un singur pacient din lotul-martor a dezvoltat anemie de gradul III ($\text{Hb} < 71 \text{ g/l}$). Această reacție adversă se datorează în mare parte Ribavirinei.

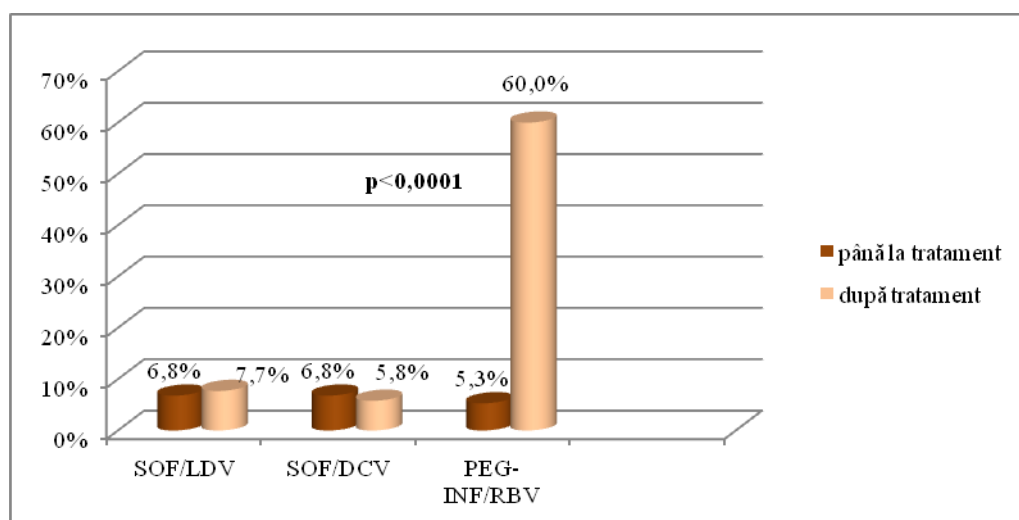


Fig. 4.2. Frecvența cazurilor de anemie la pacienții tratați cu preparate antivirale

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%ÎÎ, P
SOF+LDV	7	96	103	0,048 (0,02 – 0,15) p<0,0001
PEG-INF+RBV	57	38	95	
Total	64	136	198	

$$REE=7/103=0,07; REC=57/95=0,6; RR=0,07/0,6=0,12; RRR=1-0,12=0,88$$

$$RAR=1-0,07=0,93; PEC=57/38=1,5; PEE=7/96=0,07; PR=0,07/1,5=0,046.$$

Pornind de la faptul că $RR=0,12$, $PR=0,046$ și $95\%ÎÎ=0,048(0,02-0,15)$ sunt considerați factori puternici de protecție, probabilitatea de dezvoltare a anemiei la pacienții tratați cu preparate antivirale cu acțiune directă este foarte redusă ($p<0,0001$).

Un indice important a hemoleucogramei în evoluția HVC cronice este concentrația trombocitelor, care este un marker al progresiei hepatitei cronice către ciroza hepatică.

Datele figurii 4.3. ne demonstrează că la inițierea tratamentului antiviral 24 (23,30%) bolnavi din I lot au înregistrat trombocitopenie, semnificativ mai puțini decât cei din lotul II – 42 (40,70%) ($p=0,008$), 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 (27,30%) bolnavi, la inițierea tratamentului, până la 59 (62,10%), către 12 săptămâni de tratament, și s-a menținut până la finalizarea tratamentului, diferența fiind

veridică statistic ($p < 0,0001$). Trombocitopenia este considerată ca reacție adversă la administrarea PEG-INF.

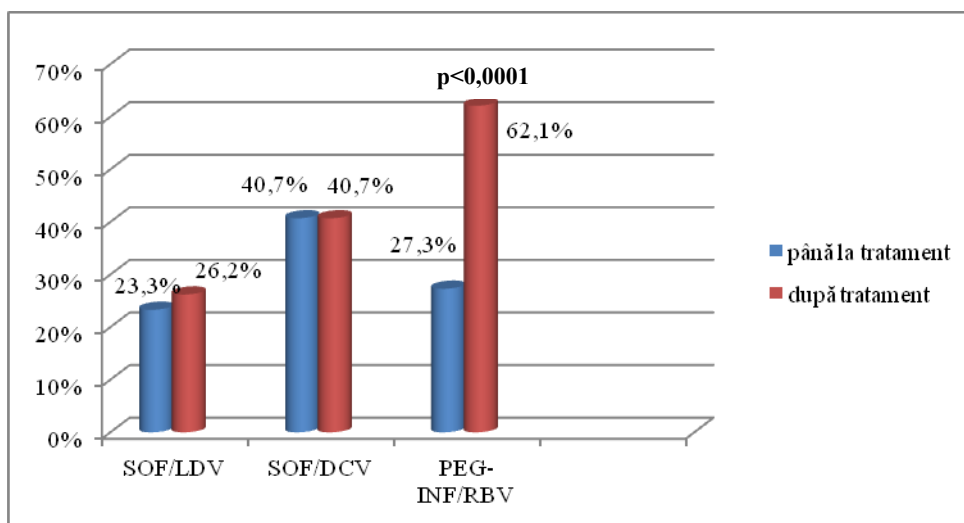


Fig. 4.3. Frecvența cazurilor de trombocitopenie la pacienții tratați cu preparate antivirale

Pentru a determina riscul de dezvoltare a trombocitopeniei pacienților care au administrat tratament cu PAAD raportat pacienților 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%ÎÎ, P
SOF+LDV	24	79	103	0,18 (0,10-0,34) p<0,0001
PEG-INF+RBV	59	36	95	
Total	83	115	198	

$$REE=24/103=0,23; REC=59/95=0,62; RR=0,23/0,62=0,37; RRR=1-0,37=0,63$$

$$RAR=I \ 0,23-0,62 \ I = 0,22; PEC=59/36=1,64; PEE=24/79=0,30; PR=0,30/1,64=0,18.$$

Pornind de la faptul că $RR=0,37$, $PR=0,18$ și $95\%ÎÎ=0,18(0,10-0,34)$ 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(8,70%) bolnavi din primul lot și 3 (2,90%) 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 (3,90%) bolnavi din I lot și la 1 (1,00%) pacient din lotul II. Totodată, în lotul pacienților tratați cu PEG-INF și RBV rata leucopeniilor a crescut substanțial,

de la 7 (7,40%) până la 80 (84,20%) 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 (58,30%) de bolnavi din I lot și la 62 (60,20%) 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 (37,80%) bolnavi din I lot și la 40 (38,80%) din lotul II, diferențele fiind veridice ($p<0,01$).

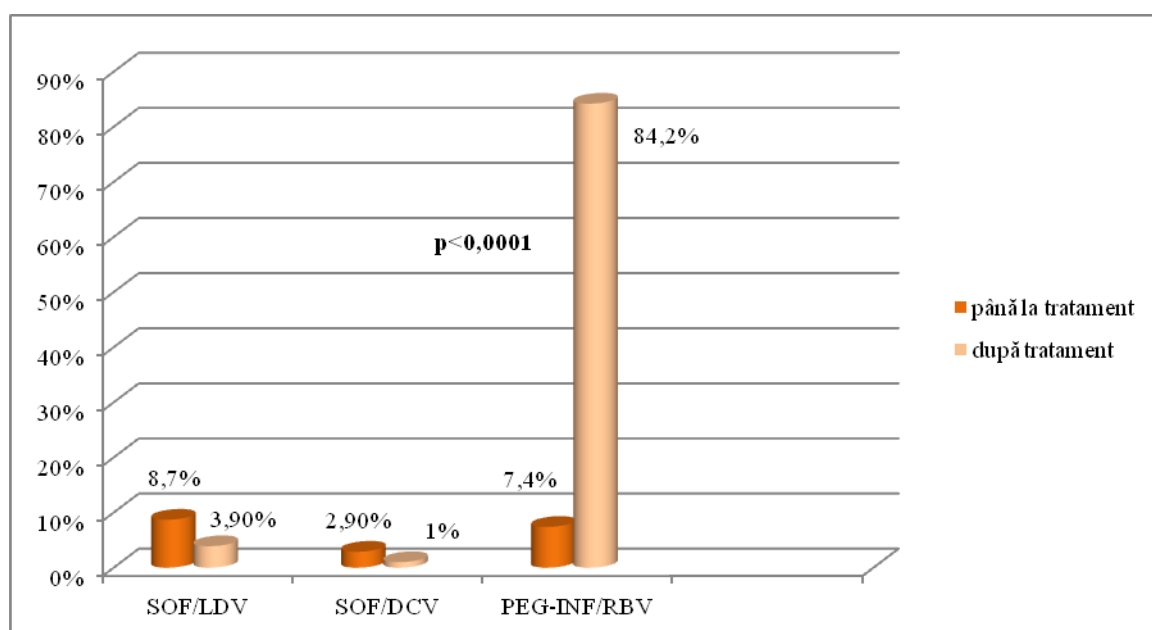


Fig. 4.4. Frecvența cazurilor de leucopenie la pacienții tratați cu preparate antivirale

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	

$$REE=4/103=0,04; REC=80/95=0,84; RR=0,04/0,84=0,05; RRR=1-0,05=0,95$$

$$RAR=I\ 0,04-0,84\ I = 0,8; PEC=80/15=5,33; PEE=4/99=0,04; PR=0,04/5,33=0,008.$$

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

Totodată, în lotul pacienților tratați cu PEG-INF și RBV rata pacienților cu deviere spre stânga nu s-a modificat substanțial pe parcursul tratamentului, fiind prezentă în 26 (27,30%) de cazuri, la inițierea tratamentului, și în 27 (28,40%) de cazuri, la 12 și 48 săptămâni de tratament antiviral. Ponderea pacienților cu VSH majorat a crescut de la 20 (21,00%) până la 53 (55,80%), diferența fiind semnificativă statistic ($p<0,001$), iar pacienții din loturile I și II nu au înregistrat modificări a VSH, pe parcursul tratamentului cu PAAD.

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

Pentru a evalua eficacitatea diferitelor scheme de tratament antiviral la pacienții luați în studiu, am investigat un șir de indici biochimici, la inițiere, la 4, 8, 12, 24, 48 de săptămâni de tratament. Analizând datele obținute, am constatat că valorile medii ale indicilor biochimici în majoritatea cazurilor au fost similare în cele trei grupuri de bolnavi. 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, $108,23\pm12,22$ UI/l și $118,80\pm14,78$ UI/l, iar la pacienții din lotul III s-a înregistrat AlAT majorat de până la 2 ori peste limita superioară a normei – $97,20\pm10,70$ UI/l. În toate trei loturi nivelul mediu al AsAT a fost mai mic decât nivelul AlAT. La pacienții din primele două loturi nivelul AsAT a fost, respectiv, $81,80\pm8,44$ UI/l și $90,38\pm7,49$ UI/l, iar la cei din lotul-martor – $81,30\pm8,09$ UI/l. Nivelurile medii ale bilirubinei totale, fosfatazei alcaline, β -LP, protrombinei și amilazei nu au depășit valorile normei. Diferențele indicilor menționați în cele trei loturi nu au avut semnificație statistică ($p>0,05$).

Depășiri neînsemnate ale nivelului glucozei am înregistrat la pacienții din primele 2 loturi. Tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă nu are contraindicație în cazul diabetului zaharat. Deci, toți pacienții cu diferite patologii concomitente, inclusiv cei cu diabet zaharat, au fost luați la tratament cu PAAD. În lotul III nivelul glicemiei a fost în limitele normei, pacienții cu diabet sever fiind excluși din tratamentul cu PEG-INF+RBV. De asemenea, am stabilit depășiri moderate ale nivelului probei cu timol în toate loturile examinate.

Pe parcursul tratamentului antiviral s-a înregistrat ameliorarea unui șir de indici biochimici, în special diminuarea semnificativă a sindromului citolitic, în toate loturile examinate, diferența fiind veridică statistic ($p<0,001$). Dacă la pacienții din primele două loturi

nivelul mediu al AlAT a atins limitele normei, respectiv, $27,73 \pm 1,20$ UI/l și $32,42 \pm 1,89$ UI/l, la pacienții din lotul-martor nivelul mediu al AlAT a depășit ușor limita superioară a normei, fiind $52,88 \pm 1,85$ UI/l.

Dinamica activității AsAT pe parcursul tratamentului antiviral în loturile cercetate este prezentată în figura 4.5.

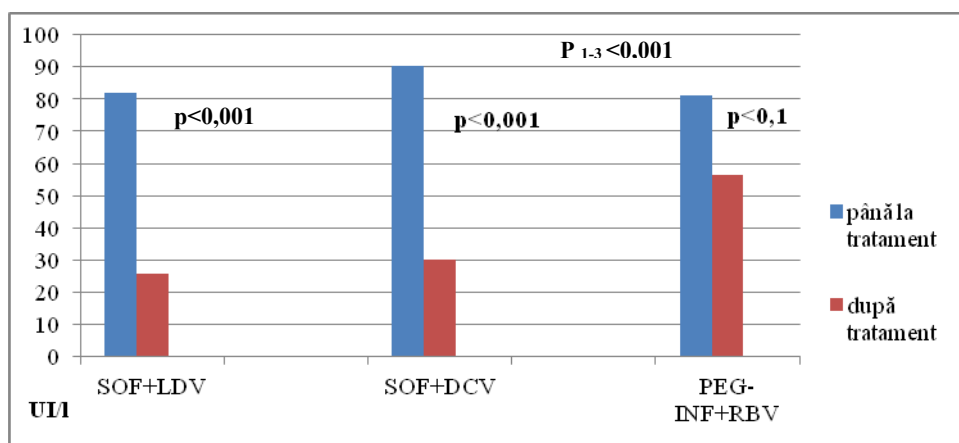


Fig. 4.5. Dinamica activității AsAT la bolnavii cu HVC cronică pe parcursul tratamentului antiviral

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 ($p > 0,05$).

Merită atenție și majorarea indicilor β -LP la pacienții din primele două loturi, în care valorile până la tratament au fost de, respectiv, $32,45 \pm 0,66$ U și $38,19 \pm 1,15$ U, semnificativ mai mici decât după tratament - $38,16 \pm 0,56$ și $44,16 \pm 1,56$ ($p < 0,001$) și ($p < 0,01$), corespunzător.

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 ($p > 0,05$).

Alți indici biochimici, precum proba cu timol, indicele protrombinei, ureea și creatinina, examinate la pacienții din cele trei loturi, nu au suferit modificări substanțiale la administrarea tratamentului antiviral ($p > 0,05$).

Rezultatele testelor biochimice au fost analizate la inițierea tratamentului, la 4, 8, 12, 24 săptămâni, la toți pacienții care au administrat preparate antivirale, și la 48 și 72 săptămâni, la cei care au continuat tratamentul cu PEG-INF și RBV. Dinamica activității AlAT este elucidată în figura 4.6.

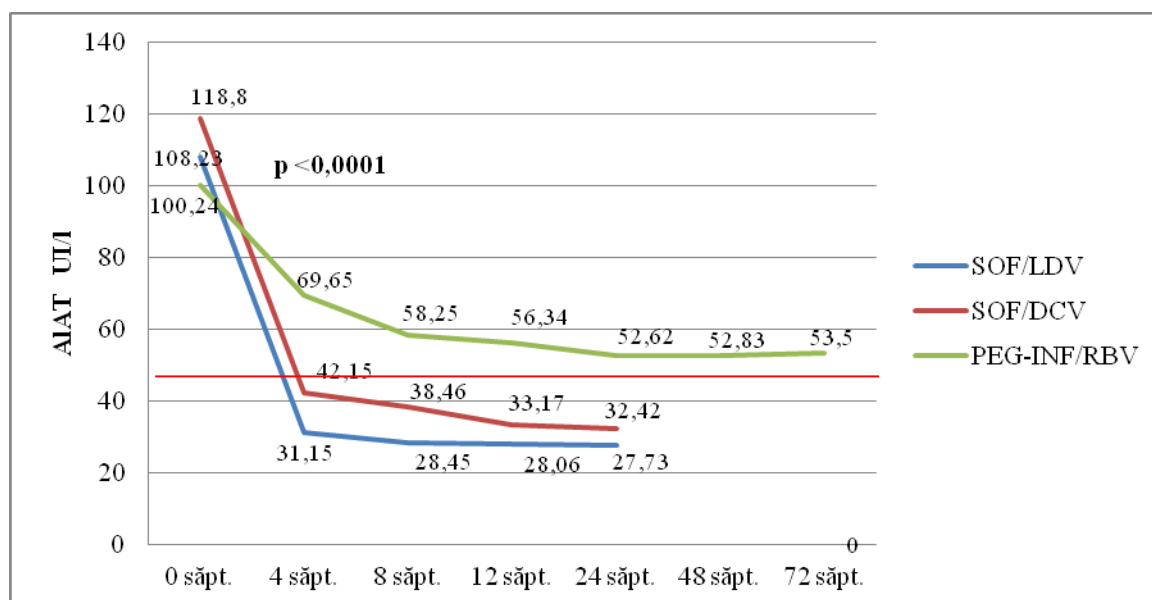


Fig. 4.6. Dinamica activității AlAT la pacienții cu HVC cronică tratați cu preparate antivirale

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 parametri 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 care au fost tratați cu PEG-INF+RBV, din 79 (83,10%) subiecți care au avut transaminazele normale la 12 săptămâni de tratament, 77 (81,10%) - le-au menținut la valori normale, către 48 și 72 de 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 ($p<0,001$).

Analizând activitatea citolică la pacienții luați în studiu (figura 4.7.), am constatat că HVC cronică a evoluat cu activitate citolică la 81 (78,64%) de bolnavi din I lot și la 85 (82,52%) – din lotul II, semnificativ mai frecvent decât în lotul III – la 50 (52,60%) de pacienți ($p<0,001$).

După finalizarea curei, cel mai bine au răspuns la tratament pacienții care au urmat SOF+LDV, din care doar 5 (4,85%) subiecți au menținut activitatea procesului. Din lotul de pacienți care au luat SOF+DCV - 11 (10,64%) bolnavi au avut AlAT majorat, la finele tratamentului. Aceste date ne confirmă că pacienții din ambele loturi, care au administrat tratament cu PAAD, au îmbunătățit semnificativ activitatea citolică ($p<0,001$), însă diferența dintre aceste grupuri nu a avut semnificație statistică ($p>0,05$). În lotul de control, din 50 (52,60%) de pacienți tratați cu PEG-INF+RBV, care au prezentat AlAT majorat, la inițierea tratamentului, 18 (18,95%) au menținut activitate citolică după finalizarea lui. Deși numărul pacienților cu răspuns biochimic în acest grup a fost mai mic, diferența în cadrul grupului a fost semnificativă ($p<0,001$).

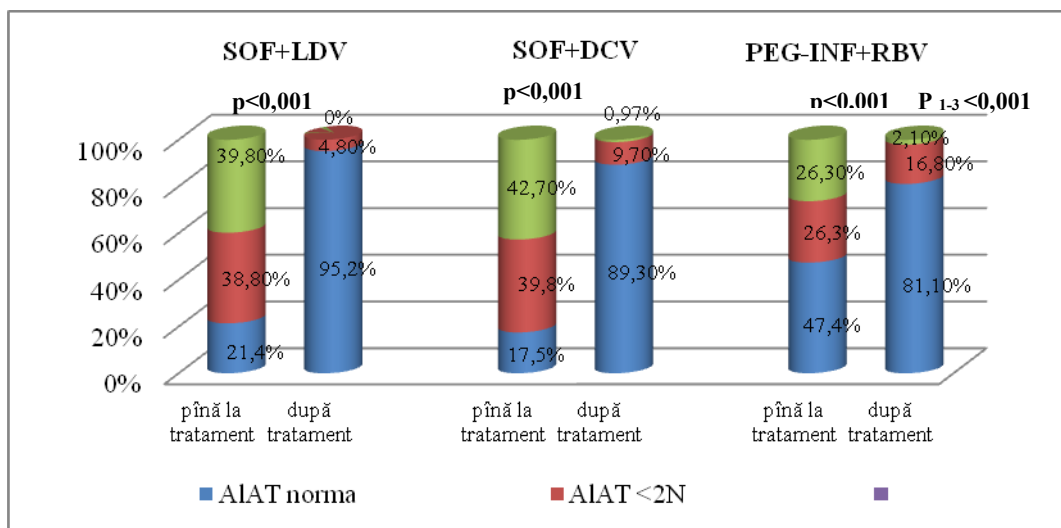


Fig.4.7. Activitatea citolică la pacienții tratați cu diferite scheme de preparate antivirale

Pentru a evalua eficacitatea diferitelor scheme terapeutice, ne-am propus să analizăm gradele activității citolitice și dinamica lor, după administrarea tratamentului antiviral. Analizând figura 4.7., am stabilit că, pînă la tratament, în toate loturile de pacienți, rata bolnavilor cu activitate joasă și moderată a fost similară, însă ponderea celor care au avut activitate citolică a fost mai mare la subiecții care au urmat SOF/LDV și SOF/DCV – 78,60% și 82,50%,

corespunzător, în comparație cu 52,60% - la cei care au urmat PEG-INF și RBV ($p<0,001$). După finalizarea curei de tratament antiviral, răspunsul biochimic s-a realizat în toate loturile. Activitate citolitică joasă au menținut doar 5 (4,80%) bolnavi din I lot, spre deosebire de 7 (17,10%) pacienți din lotul III ($p<0,05$). Comparând ameliorarea sindromului citolitic între loturile studiate, am stabilit că pacienții tratați cu PAAD au redus activitatea AlAT mai bine decât pacienții tratați cu PEG-INF+RBV ($p_{1-3}<0,001$). De asemenea, am stabilit că în lotul III semnificativ mai mulți bolnavi au menținut AsAT majorat, după finalizarea curei de tratament - 27 (28,40%), comparativ cu cei din primele două loturi - 5 (4,85%) și 10 (9,70%), corespunzător, ($p_{1-3}<0,001$).

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.4.8.).

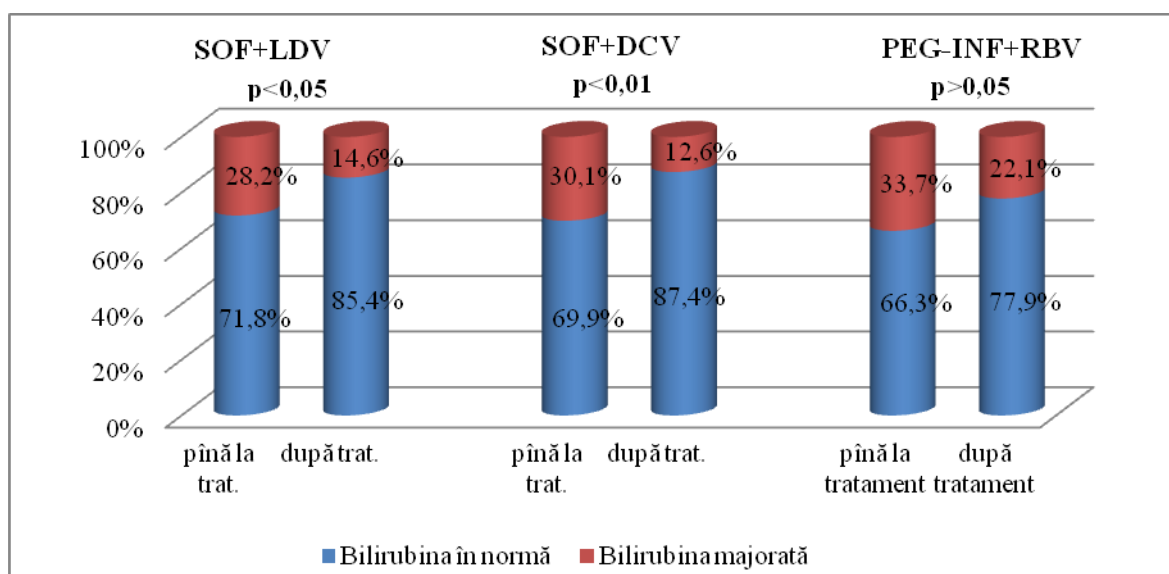


Fig.4.8. Dinamica bilirubinei la pacienții tratați cu diferite scheme de preparate antivirale

Ameliorarea indicilor GGTP a fost stabilită la pacienții din toate loturile examinate (figura 4.9). Diferențe semnificative între loturi nu au fost înregistrate ($p<0,05$).

Alt indice biochimic, ca fosfataza alcalină, s-a ameliorat substanțial la pacienții care au administrat tratament 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 16,50% amilaza serică a atins limita normei ($p < 0,001$), la 12,60% din cei tratați cu Sofosbuvir + Daclatasvir ($p < 0,05$) și la 12,60% subiecți din lotul-martor ($p < 0,01$).

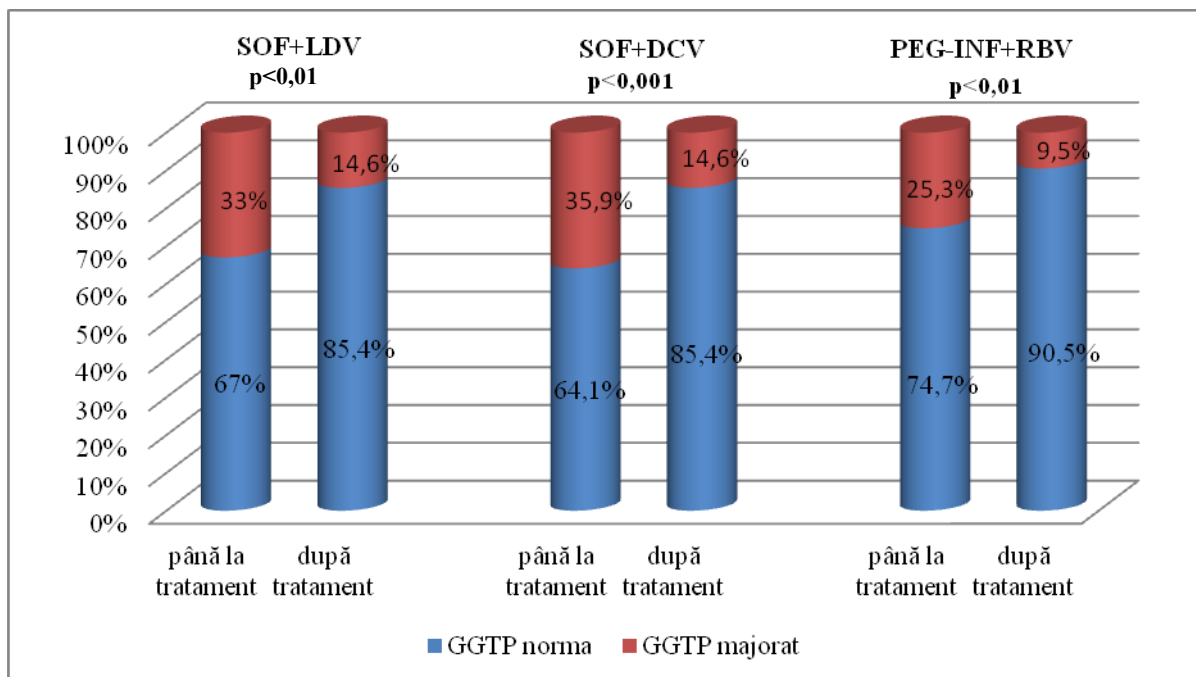


Fig. 4.9. Dinamica GGTP la pacienții cu HVC cronică tratați cu preparate antivirale

Nivelul protrombinei serice la majoritatea pacienților cu HVC cronică examinați a fost în limitele normei. După administrarea tratamentului cu cele trei scheme utilizate, nu s-au înregistrat ameliorări semnificative la pacienții cu nivel redus al protrombinei.

Proba cu timol a fost majorată la peste 50% din pacienți din toate loturile examinate, dar după aplicarea tratamentului nu s-a stabilit reducerea semnificativă a probei cu timol în nici o grupă de pacienți luați în studiu. La 12,60% din pacienții din I lot și la 9,70% din lotul II s-a identificat nivelul ureei serice peste limitele normei, iar după administrarea tratamentului cu PAAD s-a stabilit normalizarea indicilor la 7,80% și 6,80%, corespunzător, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). La pacienții din lotul-martor normalizarea ureei serice a fost nesemnificativă ($p > 0,05$).

Deși nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$), la câte 3 pacienți din loturile I și II, după tratamentul antiviral cu PAAD, s-a normalizat nivelul glicemiei, peste 4 săptămâni de la inițierea tratamentului, care s-a menținut și după finalizarea tratamentului.

Analiza comparativă a indicilor biochimici la pacienții naivi și experimentați luați la tratament antiviral nu a constatat diferențe majore între grupele studiate.

După tratamentul administrat, s-a observat normalizarea ALT, AST, β -LP, amilazei serice, în ambele loturi examinate. S-a îmbunătățit ușor indicele protrombinei, ureea, creatinina, glucoza, la pacienții din ambele loturi, însă diferențele nu au fost statistic veridice ($p>0,05$).

Totodată, putem menționa că până la inițierea tratamentului antiviral activitatea AlAT la bolnavii naivi a fost mai înaltă ($111,59\pm9,18$ UI/l) decât a pacienților experimentați ($78,35\pm9,58$ UI/l, $p<0,05$), însă după finalizarea tratamentului răspunsul biochimic a fost similar în ambele loturi. La pacienții naivi, după administrarea tratamentului antiviral, s-a stabilit o ameliorare esențială a bilirubinei totale, a fosfatazei alcaline, GGTP, a probei cu timol ($p<0,05$), comparativ cu pacienții experimentați, la care diferențele acestor indici după tratament au fost nesemnificative ($p>0,05$).

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. 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. Deși nivelul viremiei medii la pacienții care au administrat PEG-INF și RBV a fost de $10.490.619\pm2.498.598$ copii/ml, mai înalt decât la cei care au inițiat tratamentul cu SOF/LDV ($6.231.148\pm 745.259$ copii/ml) și SOF/DCV ($6.595.385\pm1.45.617$ copii/ml), diferențele nu au avut semnificație statistică ($p>0,05$).

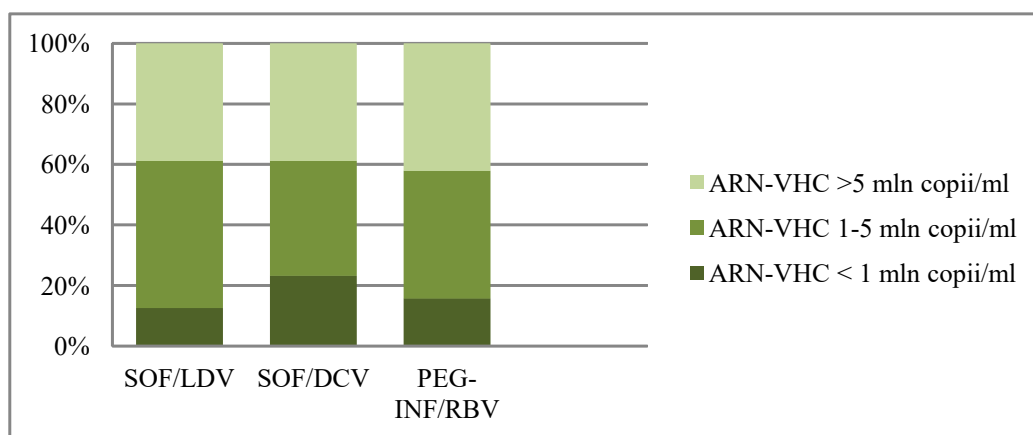


Fig.4.10. Gradele viremiei ARN-VHC la inițierea tratamentului antiviral

Repartizarea gradelor viremiei ARN-VHC la inițierea tratamentului este elucidată în figura 4.10. Examinând figura dată, observăm repartizarea uniformă a gradelor viremiei în cele trei loturi studiate. La majoritatea pacienților din toate loturile, la inițierea tratamentului antiviral, s-a depistat viremia moderată (ARN-VHC 1-5 mln copii/ml) sau viremia înaltă (ARN-VHC >5 mln copii/ml). Diferențele au fost nesemnificative ($p>0,05$), deci conform nivelului viremiei VHC, loturile de pacienți au fost comparabile.

După finalizarea curei de tratament (12 săptămâni), la pacienții din primele două loturi a fost investigat nivelul ARN-VHC cantitativ. La 95 (92,20%) de bolnavi, care au urmat tratamentul cu SOF/LDV, și la 90(87,40%) din cei care au primit SOF/DCV, ARN-VHC a fost nedetectabil. Eșec virusologic la sfârșitul tratamentului a fost înregistrat la 8 (7,80%) subiecți din I lot și la 13(12,60%) – din lotul II. Peste 24 de săptămâni de la finalizarea tratamentului antiviral, a fost evaluat răspunsul virusologic susținut. ARN-VHC nedetectabil s-a menținut la 93(90,30%) de persoane din I lot și la 89(86,40%) – din lotul II. Deși rata RVS₂₄ la bolnavii care au urmat SOF/LDV a fost mai înaltă decât la cei care au administrat 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 (63,20%) 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 (36,80%) 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 (62,10%) pacienți, iar peste 24 săptămâni după finalizarea tratamentului răspunsul virusologic susținut s-a menținut la doar 55 (57,90%) de subiecți, semnificativ mai puțini decât în loturile care au administrat preparate antivirale cu acțiune directă ($p<0,001$) (figura 4.11).

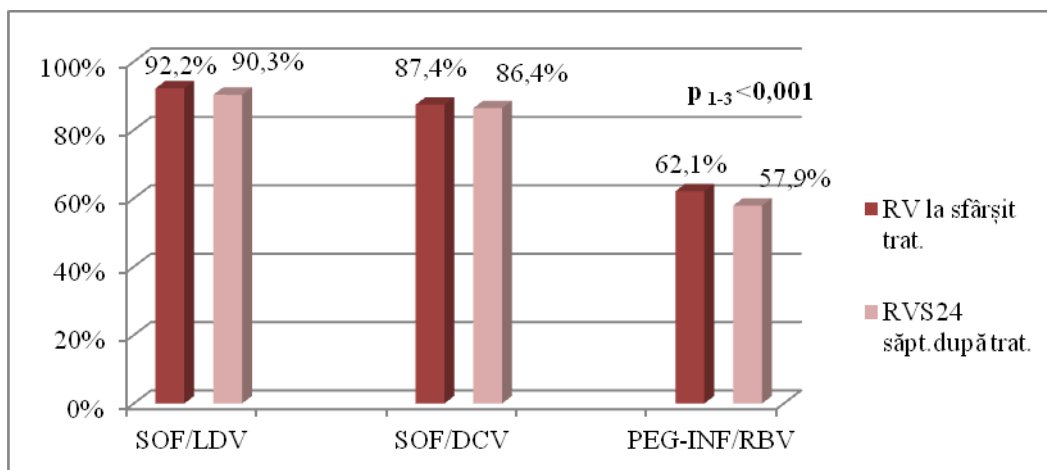


Fig. 4.11. Răspunsul la tratamentul antiviral al pacienților cu HVC cronică

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%ÎÎ, 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	

REE=10/103 = 0,09; REC = 40/95 = 0,42; RR = 0,09/0,42 = 0,21; RRR = 1-0,21=0,79;
RAR = |0,09-0,42| = 0,33; PEC = 40/55 = 0,73; PEE = 10/93=0,11; PR = 0,11/0,73=0,15
95% ÎÎ = 0,15 (0,068-0,32), p<0,0001

Pornind de la faptul că RR = 0,21, PR = 0,15 și 95% ÎÎ = 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%ÎÎ, 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	

REE= 14/103=0,14; REC= 40/95= 0,42; RR = 0,14/0,42 = 0,33; RRR = 1-0,33= 0,67;
RAR = |0,14-0,42| = 0,28; PEC = 40/55 = 0,73; PEE = 14/89 = 0,16; PR = 0,16/0,73 = 0,22;
95%ÎÎ = 0,22 (0,11-0,43), p<0,0001.

Ținând cont de faptul că RR = 0,33, PR = 0,22 și 95% ÎÎ = 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. Pornind de la datele prezentate în tabelul 4.10, am constatat că grupul pacienților cu ARN-VHC > 5 mln copii/ml la inițierea tratamentului a înregistrat semnificativ mai rar (40,00%) RVS, spre deosebire de cei cu o viremie mai joasă de 1 mln copii/ml (73,30%) și de cei cu viremia 1-5 mln copii/ml (70,00%), $95\% \text{Î} = 0,24(0,07-0,9)$, $p=0,03$.

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

Factorii	RVS n=55	Total n=95	%	95% Î	P
Vârsta					
≤40 ani	17	25	68,00	1,00	
41-60 ani	36	63	57,10	0,63(0,24-1,67)	0,35
≥60 ani	2	7	28,60	0,19(0,03-1,19)	0,07
Sex					
Bărbați	29	53	54,70	1,00	
Femei	26	42	61,90	1,34(0,59-3,07)	0,48
AlAT					
norma	27	45	60,00	1,00	
> norma	28	50	56,00	0,85(0,37-1,92)	0,69
ARN-VHC					
< 1 mln copii/ml	11	15	73,30	1,00	
1-5 mln copii/ml	28	40	70,00	0,85(0,22-3,21)	0,81
>5 mln copii ml	16	40	40,00	0,24(0,07-0,9)	0,03
Gradul de fibroză					
0-1	14	27	51,90	1,00	
2-3	27	42	64,30	1,67(0,62-4,47)	0,31
Genotip					
1	50	84	59,50	1,00	
neidentificat	5	11	45,50	0,57(0,16-2,01)	0,38

Deci, nivelul viremiei la pacienții tratați cu PEG-INF și Ribavirină poate fi considerat un factor predictiv important al răspunsului la tratament. Alți indici, cum ar fi vârsta, sexul, nivelul inițial al AlAT, gradul de fibroză hepatică sau genotipul VHC nu s-au dovedit a fi factori predictivi ai răspunsului virusologic susținut la tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină.

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 au fost în limitele normei. De asemenea, au înregistrat RVS mai frecvent pacienții de vârstă mai tânără, în comparație cu cei ≥60 ani, deși diferențele nu au avut semnificație statistică.

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

Factorii	RVS n=93	Total n=103	%	95%Î	P
Vârsta					
≤40 ani	22	24	91,60	1,00	
41-60 ani	51	56	91,10	0,93(0,17-5,15)	0,93
≥60 ani	20	23	86,90	0,61(0,09-4,01)	0,60
Sex					
Bărbați	48	51	94,10	1,00	
Femei	45	52	86,50	0,40(0,10-1,65)	0,21
AIAT					
norma	18	22	81,80	1,00	
> norma	75	81	92,60	2,78(0,71-10,89)	0,14
ARN-VHC					
< 1 mln copii/ml	13	13	100,00	1,00	
1-5 mln copii/ml	43	50	86,00	0,21(0,01-4,01)	0,30
>5 mln copii ml	37	40	92,50	0,40(0,02-8,20)	0,55
Gradul de fibroză					
0-1	49	52	94,20	1,00	
2-3	44	51	86,30	0,38(0,09-1,58)	0,19
Genotip					
1	88	98	89,80	1,00	
2,3,4	1	1	100,00	0,36(0,01-9,31)	0,53
neidentificat	4	4	100,00	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
Vârsta					
≤40 ani	24	27	88,90	1,00	
41-60 ani	47	53	88,70	0,98(0,23-4,26)	0,98
≥60 ani	18	23	78,30	0,45(0,09-2,13)	0,31
Sex					
Bărbați	46	53	86,80	1,00	
Femei	43	50	86,00	0,93(0,30-2,88)	0,91
AIAT					
norma	14	18	77,80	1,00	
> norma	75	85	88,20	2,14(0,59-7,8)	0,25
ARN-VHC					
< 1 mln copii/ml	22	24	91,70	1,00	
1-5 mln copii/ml	33	39	84,60	0,50(0,09-2,70)	0,42
>5 mln copii ml	34	40	85,00	0,52(0,10-2,79)	0,44
Gradul de fibroză					
0-1	15	18	83,30	1,00	
2-3	74	85	87,00	1,35(0,33-5,41)	0,68
Genotip					
1	60	71	84,50	1,00	
2,3,4	17	17	100,00	6,65(0,37-118,64)	0,20
neidentificat	2	15	80,00	0,73(0,17-3,03)	0,66

Totodată, la pacienții care au obținut RVS nivelul inițial al AlAT a fost mai înalt ($117,75 \pm 10,69$ UI/l), în comparație cu cei care au înregistrat eșec virusologic ($79,68 \pm 11,88$ UI/l), diferența având semnificație statistică ($p < 0,05$). 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 tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă. Totodată, la pacienții cu sindrom citolitic mai avansat ar putea să crească șansa de RVS.

Pentru confirmarea datelor expuse, exemplificăm cu 2 cazuri clinice:

Bolnava G., 50 ani (fișa de ambulatoriu Nr.1.047), acuza astenie generală moderată, senzație de greutate în rebordul costal drept, balonarea abdomenului. A fost depistată cu HVC cronică cu 4 ani în urmă. Suferă de colecistită cronică, pancreatită cronică, leiomiom al uterului. Episod de hepatită acută virală C, forma icterică nu a avut. În legătură cu leiomiomul uterin, au fost efectuate un șir de examinări biochimice. După depistarea ALT și AST majorate, a fost diagnosticată primar cu HVC cronică. Până la momentul depistării, nu a suportat intervenții chirurgicale. A avut mai multe vizite la stomatolog, unde i s-au efectuat extracții dentare și tratamente ale cariilor. A fost internată pe 04.03.2016 pentru investigații suplimentare și pentru inițierea tratamentului antiviral cu PEG-INF și Ribavirină. Obiectiv, se depista eritem palmar. Abdomenul era balonat, sensibil la palpare în rebordul costal drept. Ficatul depășea rebordul costal cu 2 cm, elastic, marginea rotunjită. Splina se palpa la nivelul rebordului costal. Diagnosticul de HVC cronică a fost stabilit în baza depistării anti-HCV pozitiv, ARN-VHC din 21.01.2016 – 1.477.000 copii/ml, identificat genotipul 1b. Examinarea Fibroscan din 14.03.2016 – 8,0 kPa, ce corespunde cu gradul de fibroză F1-F2. Alte hepatite virale, HIV-infecția au fost excluse prin AgHBs – negativ, anti-HBcor – negativ, anti-HDV – negativ, anti-HIV – negativ.

Rezultatele investigației hemoleucogramei din 04.03.2016: Hb - 152 g/l, eritrocite – $4,80 \times 10^{12}/l$, IC – 0,95, trombocite – $274 \times 10^9/l$, leucocite – $5,20 \times 10^9/l$, nesegmentate – 4%, segmentate – 48%, eozinofile – 3%, limfocite – 33%, monocite – 12%, VSH – 5 mm/oră. În probele biochimice din 04.03.2016: bilirubina totală – 9,40 mcmoli/l, directă – 1,40 mcmoli/l, indirectă – 8,00 mcmoli/l, ALT – 60,30 UI/l, AST – 51,10 UI/l, indicele protrombinei – 90,00%, proba cu timol – 3,70 U, glucoza – 4,70 mcmoli/l, Fe seric – 18,60 mcmoli/l. Examenul ultrasonor al organelor abdomenului: ficatul 14,10 x 5,90 cm, splina 10,80 x 4,80 cm, vena portă – 1,10 cm, vena splenică – 0,70 cm. Fibromiom uterin. Nodul al glandei tiroide. Markerii tumorali: CEA – norma (1,7 U/ml), CA-19,9 – norma (13 U/ml), CA-125 – norma (11,9 U/ml), AFP – negativă.

Bolnavei i s-a aplicat tratamentul combinat cu PEG-INF 180 mcg/săptămână și Ribavirină (Copegus) 1.200 mg/zi, pe o perioadă de 48 de săptămâni. După primele administrări a PEG-INF, pacienta a acuzat febra până la 38°C, mialgii, astenie mai pronunțată. După a patra administrare a PEG-INF, semnele de intoxicație nu s-au repetat.

Ca rezultat al tratamentului aplicat, la o lună de la inițierea lui, activitatea citolitică s-a normalizat, nivelul ALT fiind de 33,60 UI/l, AST – 34,30 UI/l, și s-a menținut în limitele normei, până la finalizarea tratamentului antiviral. ARN-VHC la 12 săptămâni de tratament (20.05.2016), la 24 de săptămâni (05.08.2016), la 48 de săptămâni (07.02.2017) a fost nedetectabil. ARN-VHC s-a menținut nedetectabil și peste 24 și 48 de săptămâni de la finalizarea tratamentului.

Totodată, pe parcursul tratamentului cu PEG-INF și Ribavirină, au fost înregistrate reacții adverse hematologice prin dezvoltarea anemiei, trombocitopeniei și a leucopeniei severe. Astfel, dacă la 4 săptămâni de tratament s-a observat o tendință ușoară de diminuare a indicilor hematologici: hemoglobina - 142 g/l, eritrocite – $4,50 \times 10^{12}/l$, trombocite – $224 \times 10^9/l$, leucocite – $5,90 \times 10^9/l$, VSH – 11 mm/oră, la 12 săptămâni modificările au progresat vădit: hemoglobina - 88 g/l, eritrocite – $2,70 \times 10^{12}/l$, trombocite – $109 \times 10^9/l$, leucocite – $2,50 \times 10^9/l$, VSH – 60 mm/oră. La 24 săptămâni: hemoglobina - 99 g/l, eritrocite – $3,30 \times 10^{12}/l$, trombocite – $157 \times 10^9/l$, leucocite – $2,40 \times 10^9/l$, VSH – 55 mm/oră. La 48 de săptămâni: hemoglobina - 105 g/l, eritrocite – $3,20 \times 10^{12}/l$, trombocite – $159 \times 10^9/l$, leucocite – $1,90 \times 10^9/l$, VSH – 41 mm/oră. În legătură cu scăderea indicelui hemoglobinei până la 88 g/l, doza Ribavirinei a fost redusă cu 200 mg. Peste 24 de săptămâni de la finalizarea curei de tratament antiviral, indicii hematologici au revenit treptat la parametrii normali.

Asfel, în rezultatul tratamentului combinat cu PEG-INF și Ribavirină, cu durata de 48 de săptămâni, s-a înregistrat răspuns virusologic susținut și normalizarea activității citolitice. Tratamentul antiviral a produs reacțiile adverse hematologice: anemie, trombocitopenie, leucopenie, mărirea VSH, care s-au remediat după finalizarea lui.

Bolnava N., 49 ani (fișa de observație Nr. 1.331), a fost internată în Spitalul Clinic de boli infecțioase "Toma Ciorbă" pe 25.03.16, pentru inițierea tratamentului antiviral cu PEG-INF și Ribavirină. A fost depistată cu HVC cronică cu un an în urmă (2015), după stabilirea activității citolitice, în rezultatul investigațiilor anuale, efectuate în legătură cu pancreatita cronică, gastroduodenita erozivă și glomerulonefrita cronică, de care suferea de mai mulți ani. Intervenții chirurgicale pe parcursul vieții nu a avut. De mai multe ori a efectuat fibrogastroduodenoscopii și

tratamente stomatologice. În momentul internării, prezenta acuze la o stare de oboseală cronică, dureri în regiunea epigastrică cu iradiere în spate și greutate în rebordul costal drept.

Starea generală a fost de gravitate medie. Tegumentele erau de culoare obișnuită, fără erupții. TA era 120/70 mm col. Hg, FCC – 72 bătăi/minut. Abdomenul era moale, sensibil la palpare în regiunea epigastrică și în rebordul costal drept. Ficatul era mărit cu 2 cm., elastic, cu marginea rotunjită. Splina era mărită cu 1 cm.

Diagnosticul de HVC cronică a fost stabilit în baza depistării anti-HCV pozitiv, ARN-VHC din 04.01.2016 – 4.446.524 copii/ml, identificat genotipul 1b. Examinarea Fibroscan a stabilit gradul de fibroză F2 (8,00 kPa). Alte hepatite virale, HIV-infecția au fost excluse prin AgHBs – negativ, anti-HBcor – negativ, anti-HDV – negativ, anti-HIV – negativ.

Rezultatele analizelor biochimice din 25.03.16: bilirubina totală – 15,50 mcmmoli/l, directă – 5,50 mcmmoli/l, indirectă – 10,00 mcmmoli/l, ALT – 142 UI/l, AST – 139 UI/l, indicele protrombinei – 94%, proba cu timol – 1,50 U, glucoza – 5,20 mcmmoli/l, ureea – 12,50 mmol/l, creatinina – 389 mcmmoli/l, amilaza – 154 U/l, Fe seric – 11 mcmmoli/l. Rezultatele hemoleucogramei din 25.03.16: Hb - 138 g/l, eritrocite – $4,50 \times 10^{12}/l$, IC – 0,90, trombocite – $174 \times 10^9/l$, leucocite – $5,20 \times 10^9/l$, nesegmentate – 1%, segmentate – 62%, eozinofile – 0%, limfocite – 30%, monocite – 7%, VSH – 4 mm/oră. AFP – negativă.

Bolnavei i s-a administrat tratamentul combinat cu PEG-INF 180 mcg/săptămână și Ribavirină (Copegus) 1.000 mg/zi, pentru o perioadă de 48 de săptămâni. Primele două injecții cu PEG-INF au fost însoțite de febră până la 38°C, mialgii și artralгии, care ulterior au dispărut. După trei luni de tratament antiviral, pacienta a acuzat astenie constantă, scădere ponderală și căderea părului. Pe lângă reacțiile adverse menționate, monitorizarea indicilor de laborator a scos în evidență dezvoltarea trombocitopeniei și a leucopeniei, precum și majorarea VSH, începând cu a treia lună de tratament, care s-au menținut până la finalizarea lui. Astfel, la 4 săptămâni de tratament: hemoglobina - 130 g/l, eritrocite – $4,00 \times 10^{12}/l$, trombocite – $154 \times 10^9/l$, leucocite – $3,90 \times 10^9/l$, VSH – 12 mm/oră, la 12 săptămâni indicii au regresat substanțial: hemoglobina - 126 g/l, eritrocite – $3,90 \times 10^{12}/l$, trombocite – $81 \times 10^9/l$, leucocite – $2,40 \times 10^9/l$, VSH – 27 mm/oră. La 24 de săptămâni: hemoglobina - 105 g/l, eritrocite – $3,50 \times 10^{12}/l$, trombocite – $80 \times 10^9/l$, leucocite – $2,70 \times 10^9/l$, VSH – 20 mm/oră. La 48 de săptămâni: hemoglobina - 126 g/l, eritrocite – $3,70 \times 10^{12}/l$, trombocite – $94 \times 10^9/l$, leucocite – $2,70 \times 10^9/l$, VSH – 22 mm/oră.

Pe parcursul tratamentului antiviral activitatea citolitică a diminuat la 4 săptămâni: ALT – 60 UI/l, AST – 74 UI/l, s-a normalizat la 12 săptămâni: ALT – 30,60 UI/l, AST 33,40 UI/l, iar către 48 de săptămâni activitatea citolitică a început să crească: ALT – 60 UI/l, AST – 63,90

UI/l. De asemenea, pe parcursul tratamentului antiviral, ureea a crescut la 17,30 mmol/l, creatinina – la 613 mcmol/l, iar amilaza serică – la 179 U/l.

Monitorizarea încărcăturii virale a înregistrat concentrația de ARN-VHC nedetectabilă la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni. Deși, s-a obținut răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului, peste 24 săptămâni de la finalizarea lui concentrația de ARN-VHC a fost de 2.388.000 UI/ml, astfel pacienta noastră a înregistrat eșec virusologic.

Analizând evoluția HCV cronice la bolnavii care au urmat diferite scheme de tratament antiviral, am stabilit că la pacienții care au administrat preparate antivirale cu acțiune directă s-a înregistrat o ameliorare vădită a indicilor clinici și de laborator, comparativ cu cei care au fost tratați cu PEG-INF și Ribavirină. Astfel, la 3 bolnavi (1,50%) care au urmat SOF/LDV sau SOF/DCV au dispărut semnele de vasculită cutanată necrozantă. În lotul pacienților tratați cu PEG-INF și Ribavirină nici un subiect n-a înregistrat ameliorarea vasculitei. Câte un bolnav a menționat diminuarea manifestărilor cutanate de vitiligo și dispariția pruritului cutanat persistent până la inițierea tratamentului antiviral. La 15 pacienți (7,30%) din loturile I și II de tratament cu SOF/LDV sau SOF/DCV și la 2 (2,10%) – cu PEG-INF și Ribavirină s-a stabilit ameliorarea funcției renale, la care indicii ureei au atins limitele normei și s-au menținut la același nivel după finalizarea curei de tratament. La 6 (2,90%) bolnavi cu diabet zaharat din loturile celor tratați cu SOF/LDV sau cu SOF/DCV și la 3 (3,20%) din cei care au urmat PEG-INF și Ribavirină s-au normalizat indicii glicemiei serice, care s-au menținut și după tratament. La 28 (13,60%) de bolnavi cu pancreatită cronică din loturile I și II care au urmat SOF/LDV sau SOF/DCV și la 2 (2,10%) pacienți din cei care au primit PEG-INF și Ribavirină au dispărut semnele clinice de pancreatită și s-au normalizat indicii amilazei serice ($p = 0,0074$).

Pentru confirmarea celor expuse, exemplificăm cu 2 cazuri clinice.

Bolnavul M., 49 ani (fișa de observație Nr.777), a fost internat în Spitalul Clinic de boli infecțioase "Toma Ciorbă" pe 01.02.2017, cu acuze de astenie moderată, xerostomie, greutate în rebordul costal drept, balonarea abdomenului. Suferă de diabet zaharat tip II, pancreatită cronică, gastroduodenopatie eritematoasă cronică, reflux duodenal, hipertensiune arterială, vasculită hemoragică. Investigațiile biochimice efectuate în legătură cu maladiile cronice în anul 2014 au identificat activitate citolitică, ulterior a fost depistată HVC cronică. Tratament antiviral până la momentul examinării nu a primit. Intervenții chirurgicale pe parcursul vieții a negat. A efectuat mai multe fibrogastroduodenoscopii. Starea generală a pacientului a fost de gravitate medie. La inspecția clinică sclerele erau obișnuite, tegumentele ambelor gambe: hiperpigmentate cu erupții hemoragice punctiforme. TA 140/90 mm col. Hg. FCC 74 bătăi/minută. Abdomenul moale,

sensibil la palpare în rebordul costal drept și epigastru. Ficatul era mărit cu 3 cm, semidur, splina nu se palpa.

A fost investigat la 02.02.17: Hb - 165 g/l, eritrocite – $5,00 \times 10^{12}/l$, IC – 0,99, trombocite – $161 \times 10^9/l$, leucocite – $9,30 \times 10^9/l$, nesegmentate – 11%, segmentate – 42%, eozinofile – 5%, limfocite – 30%, monocite – 2%, VSH – 15 mm/oră; bilirubina totală – 9,30 mcmoli/l, directă – 1,10 mcmoli/l, indirectă – 8,20 mcmoli/l, ALT – 133 UI/l, AST – 99 UI/l, indicele protrombinei – 92%, proba cu timol – 6,60 U, glucoza – 8,10 mcmoli/l, amilaza – 89 U/l.

ARN-VHC din 07.04.2016 – 1.035.284 copii/ml, identificat genotipul 1b, evaluat gradul de fibroză – F3 (10,70 kPa). AFP – negativă.

A fost inițiat tratamentul antiviral cu Sofosbuvir 400 mg și Ledipasvir 90 mg, combinate într-o pastilă, o dată pe zi, pentru 12 săptămâni.

Peste 1 lună de tratament antiviral, ALT a atins limitele normei, constituind 36,30 UI/l, AST – 31 UI/l, s-au menținut valorile normale pe toată perioada tratamentului și după finalizarea lui. ARN-VHC testat cantitativ prin PCR a fost negativ la 12 săptămâni de tratament și peste 24 de săptămâni de la finalizarea tratamentului. Evaluarea gradului de fibroză hepatică din 24.10.2017 prin Fibroscan a stabilit reducerea fibrozei până la 8,00 kPa, ce corespunde cu gradul F2. Peste 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului antiviral la pacient au dispărut semnele de vasculită la ambele gambe, fiind prezentă pigmenția ușoară a tegumentelor.

Așadar, tratamentul antiviral cu Sofosbuvir 400 mg și Ledipasvir 90 mg timp de 12 săptămâni a fost eficient la pacientul naiv, a înregistrat răspuns virusologic susținut și biochimic, a redus gradul de fibroză hepatică, a normalizat glicemia serică și a rezolvat vasculita hemoragică, care este o manifestare extrahepatică a hepatitei virale C cronice.

Bolnavul C., 27 ani. (fișa de observație Nr.1.648), a fost internat în Spitalul clinic de boli infecțioase "Toma Ciorbă" pe 10.03.2017, pentru inițierea tratamentului antiviral. A fost depistat ocazional în anul 2010 cu diagnosticul de HVC cronică, activitate moderată. Date epidemiologice concludente nu au fost depistate. Tratament antiviral anterior nu a administrat. Suferă de pancreatită cronică și diabet zaharat. La momentul internării acuze deosebite nu prezenta, starea generală era satisfăcătoare. Tegumentele și sclerele obișnuite, erupții nu avea. Zgomotele cordului ritmice. TA 120/70 mm col. Hg. FCC – 68 bătăi/minută. Abdomenul moale, indolor la palpare. Ficatul depășea rebordul costal drept cu 2 cm, elastic. Splina nu se palpa.

A fost testat la 11.03.17: Hb - 139 g/l, eritrocite – $4,5 \times 10^{12}/l$, IC – 0,93, trombocite – $175 \times 10^9/l$, leucocite – $5,40 \times 10^9/l$, nesegmentate – 3%, segmentate – 44%, eozinofile – 1%, limfocite – 46%, monocite – 6%, VSH – 4 mm/oră; bilirubina totală – 9,70 mcmoli/l, directă –

2,30 mcmmoli/l, indirectă – 7,40 mcmmoli/l, ALT – 143,20 UI/l, AST – 130,40 UI/l, indicele protrombinei – 83,70%, proba cu timol – 3,20 U, glucoza – 7,60 mcmmoli/l, amilaza – 144,40 U/l.

ARN-VHC din 15.12.2016 – 6.011.765 copii/ml, identificat genotipul 1b, evaluat gradul de fibroză – F0 (5,95 kPa). AFP – negativă.

A fost inițiat tratamentul antiviral cu Sofosbuvir 400 mg și Ledipasvir 90 mg, combinate într-o pastilă, o dată pe zi, pentru 12 săptămâni.

Peste 4 săptămâni de tratament antiviral, ALT a atins limitele normei, constituind 27,60 UI/l, AST – 42,80 UI/l, s-au menținut valorile normale pe toată perioada tratamentului și după finalizarea lui. Glicemia s-a redus până la 5,80 mcmmoli/l, iar amilaza - până la 114 U/l, la 1 lună de tratament, iar către sfârșitul curei de tratament au atins valorile normale și au menținut rezultatul obținut după finalizarea tratamentului. ARN-VHC testat cantitativ prin PCR a fost negativ la 12 săptămâni de tratament și peste 24 săptămâni de la finalizarea lui.

Astfel, tratamentul antiviral cu Sofosbuvir 400 mg și Ledipasvir 90 mg timp de 12 săptămâni a fost eficient, a înregistrat răspuns virusologic susținut și biochimic, a normalizat glicemia și amilaza serică, deci după dispariția virusului hepatitic C s-au rezolvat și unele manifestări extrahepatice.

Luând în considerare că 29 (9,60%) de pacienți, care au inițiat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă, au urmat anterior tratamente cu PEG-INF și RBV, ne-am propus să identificăm dacă au fost diferențe semnificative între nivelurile viremiei ARN-VHC și gradele de fibroză hepatică până la inițierea tratamentului la pacienții naivi și experimentați în tratamente antivirale.

În ambele grupuri de pacienți au fost înregistrate niveluri similare ale viremiei ARN-VHC: $6.928.306 \pm 725.617$ copii/ml la pacienții naivi și $6.956.542 \pm 1.166.356$ copii/ml la pacienții experimentați în tratamente antivirale ($p > 0,05$). Pacienții naivi au înregistrat gradul de fibroză $2,05 \pm 0,05$, aproximativ același ca și pacienții experimentați - $2,07 \pm 0,16$ ($p > 0,05$). Din rândul pacienților experimentați 26 (89,60%) au înregistrat răspuns virusologic susținut, iar din cei naivi – 211 (77,60%). Deși mai bine au răspuns la tratament pacienții experimentați, diferențele nu au avut semnificație statistică ($p > 0,05$). Aceste date demonstrează că preparatele antivirale cu acțiune directă au avut eficacitate similară atât la pacienții naivi, cât și la cei care au urmat anterior tratamente din clasa Interferonilor. Răspunsul virusologic susținut mai bun la subiecții experimentați poate fi explicat printr-o aderență mai bună la tratament.

Pentru ilustrarea celor relatate mai sus, exemplificăm cu 2 cazuri clinice:

Bolnava C., 74 ani (fișa de observație Nr. 610), pensionară, a fost internată în Spitalul Clinic de boli infecțioase "Toma Ciorbă" pe 25.01.17, cu acuze de slăbiciune generală moderată, xerostomie, dureri în rebordul costal drept, balonarea abdomenului. A fost depistată primar în anul 2010 cu HVC cronică. Episod de HVC acută, forma icterică nu a suportat. A menționat prezența unor maladii concomitente: diabet zaharat tip II, HTA cu risc înalt, pancreatită cronică. În anul 1997 a suportat o intervenție chirurgicală – colecistectomie. A fost internată pentru inițierea tratamentului antiviral cu PAAD. Anterior, nu a urmat tratamente antivirale.

La internarea în clinică starea generală era relativ satisfăcătoare, tegumentele roz-pale, fără erupții. Zgomotele cordului ritmice, sonore. TA 140/70 mm col. Hg. FCC – 68 bătăi pe minut. Abdomenul moale, sensibil la palpare în rebordul costal drept. Ficatul depășea rebordul costal cu 3 cm, elastic, marginea rotunjită, splina nu se palpa.

Rezultatele investigațiilor din 26.01.17: Hb - 135 g/l, eritrocite – $4,20 \times 10^{12}/l$, IC – 0,96, trombocite – $185 \times 10^9/l$, leucocite – $4,20 \times 10^9/l$, nesegmentate – 2%, segmentate – 41%, eozinofile – 2%, limfocite – 43%, monocite – 12%, VSH – 13 mm/oră; bilirubina totală – 19,30 mcmoli/l, directă – 2,50 mcmoli/l, indirectă – 16,80 mcmoli/l, ALT – 111 UI/l, AST – 116 UI/l, indicele protrombinei – 83%, proba cu timol – 7,80 U, glucoza – 7,00 mcmoli/l, amilaza – 189 U/l, mcmoli/l. La ecografia organelor abdomenului: ficatul - 14,20 x 6,20 cm, splina - 9,40 x 4,00 cm, vena portă – 1,13 cm, vena splenică – 0,74 cm.

ARN-VHC din 09.12.2016 – 36.072.559 copii/ml, identificat genotipul 1b, evaluat gradul de fibroză – F3 (9 kPa).

Din 27.01.17 s-a inițiat tratamentul cu Sofosbuvir 400 mg și Daclatasvir 60 mg, 1 dată pe zi, pentru 12 săptămâni. Tratamentul l-a suportat bine, reacții adverse nu a prezentat.

Peste 4 săptămâni de tratament activitatea ALT a atins valori normale, constituind 37 UI/l, AST – 45 UI/l, indici care s-au menținut la limita normei până la 12 săptămâni și după finalizarea curei de tratament. Pe parcursul tratamentului s-au înregistrat diminuări ale concentrației amilazei până la 98 U/l, a nivelului glicemiei – până la 4,8 mcmoli/l, reducerea probei cu timol – până la 5,80 U. ARN-VHC testat cantitativ prin PCR a fost negativ la 12 săptămâni de tratament și peste 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului. Astfel, tratamentul cu SOF și DCV timp de 12 săptămâni a fost eficient la pacientul naiv, obținând răspuns virusologic susținut. Tratamentul cu PAAD a normalizat indicii citolizei, a ameliorat indicii glicemiei și a amilazei serice. Totodată nu a influențat indicii hemoleucogramei, toți parametrii rămânând la valorile inițiale de până la tratament.

Bolnavul B., 51 ani (fișa de observație Nr. 1.169), a fost internat în Spitalul Clinic de boli infecțioase „Toma Ciorbă” pe 17.02.2017 cu acuze de astenie moderată, greutate în rebordul costal drept, balonări postprandiale. Se consideră bolnav din 2011, când a fost depistată HVC cronică în urma investigațiilor ca donator de sânge. În anul 2015 a urmat tratament antiviral cu PEG-INF și Ribavirină, timp de 48 săptămâni, la care a avut eșec virusologic. Din maladiile concomitente sunt menționate pancreatita cronică, gastroduodenopatia eritematoasă. În ianuarie 2017 a fost operat pentru hernie inghinală.

Starea generală a pacientului la internare în clinică era satisfăcătoare. Tegumentele de culoare obișnuită, fără erupții. TA 120/70 mm col. Hg. FCC – 74 bătăi/minută. Abdomenul moale, indolor la palpare, ficatul depășea rebordul costal drept cu 3 cm, semidur, suprafața netedă. Splina nu se palpa.

A fost investigat la 17.02.2017: Hb - 145 g/l, eritrocite – $4,90 \times 10^{12}/l$, IC – 0,89, trombocite – $175 \times 10^9/l$, leucocite – $7,90 \times 10^9/l$, nesegmentate – 6%, segmentate – 48%, eozinofile – 2%, limfocite – 41%, monocite – 3%, VSH – 3 mm/oră; bilirubina totală – 7,8 mcmmoli/l, directă – 1,00 mcmmoli/l, indirectă – 6,80 mcmmoli/l, ALT – 67,80 UI/l, AST – 36,30 UI/l, indicele protrombinei – 87,70%, proba cu timol – 8,90 U, glucoza – 5,40 mcmmoli/l, amilaza – 101,80 U/l, mcmmoli/l. ARN-VHC din 31.03.2016 – 1.314.718 copii/ml, identificat genotipul 1b, evaluat gradul de fibroză – F3 (11,80 kPa). Ecografia abdomenului din 19.02.2017: semne de hepatită cronică. Colecistită cronică acalculoasă. La FGDS – gastroduodenopatie eritematoasă de tip mixt. Din 18.02.2017 s-a inițiat tratamentul cu Sofosbuvir 400 mg și DCV 60 mg, 1 dată pe zi, pentru 12 săptămâni. În primele 2 săptămâni de tratament antiviral pacientul s-a plâns de grețuri, timp de 30 minute după administrarea pastilelor, care ulterior nu s-au mai repetat. Aceste simptome s-au dovedit a fi tranzitorii și tratamentul antiviral a fost continuat cu succes până la capăt. După o lună de tratament valorile ALT au atins limitele normei (17 UI/l) și s-au menținut până la sfârșitul tratamentului. Modificări în hemoleucogramă pe parcursul tratamentului nu s-au înregistrat. ARN-VHC testat cantitativ prin PCR a fost negativ, la 12 săptămâni de tratament și peste 24 săptămâni de la finalizarea lui. Examinarea repetată a gradului de fibroză prin Fibroscan din 23.08.2017: F3 (9,80 kPa).

Așadar, în rezultatul tratamentului cu SOF 400 mg și DCV 60 mg, 1 dată pe zi, timp de 12 săptămâni, a bolnavului experimentat în tratamente antivirale, s-a înregistrat răspunsul biochimic și virusologic susținut, precum și diminuarea fibrozei hepatice, cu reacții adverse minore, care nu au necesitat întreruperea tratamentului antiviral.

Peste 48 de săptămâni de la finalizarea tratamentului antiviral cu PAAD, 28 de pacienți au prezentat rezultatele investigațiilor FibroScan. La 21 dintre ei s-a înregistrat regresarea

gradului de fibroză, astfel la 13 bolnavi gradul F3 s-a redus la F2 și la 8 pacienți gradul F2 a diminuat la F1. La 7 subiecți după tratament s-a menținut gradul de fibroză de până la inițierea tratamentului.

Tratamentul HVC cronice cu preparate antivirale cu acțiune directă a fost tolerat bine, 28 (13,60%) de pacienți au prezentat reacții adverse minore pe parcursul tratamentului și nici un pacient nu a necesitat întreruperea curei de tratament (tabelul 4.13). Din cei 13 (12,60%) bolnavi cu reacții adverse care au urmat SOF/LDV și 15 (14,60%) - care au primit SOF/DCV, au prezentat astenie 4 (3,90%) și 5 (4,90%), corespunzător, cefalee – 4 (3,90%) și 3 (2,90%), greață – 2 (1,90%) și 4 (3,90%) și insomnie – 3 (2,90%) și 2 (1,90%). Un singur pacient care a urmat SOF/DCV a prezentat crize hipertensive repetate în perioada administrării terapiei antivirale. Schimbarea schemei de tratament antihipertensiv a ameliorat starea generală a pacientului și tratamentul antiviral a fost continuat cu succes până la capăt.

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

Indicii	SOF+ LDV	SOF+ DCV	PEG- INF +RBV	95% ÎI, P ₁₋₂	RR ₁₋₃	95% ÎI, P ₁₋₃
	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 hipertensive, 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 RBV 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%) de bolnavi, astenie – la 56 (58,90%), cefalee – la 46 (48,40%), greață – la 37 (39,90%), insomnie – la 35 (36,80%), erupții cutanate au apărut la 24 (24,50%) de pacienți, stare de depresie – la 21 (22,10%), scăderea masei corporale – la 9 (9,50%) și alopecie – la 7 (7,37%) subiecți.

Monitorizarea indicilor analizei generale a sângelui pe parcursul tratamentului antiviral cu PEG-INF și RBV, la 12 săptămâni, a evidențiat scăderea numărului de eritrocite ($3,85 \pm 0,08 \times 10^{12}/l$, $p < 0,001$) și a valorilor hemoglobinei ($114,75 \pm 2,67 g/l$, $p < 0,001$), în raport cu valorile inițiale, la 52 (54,70%) de bolnavi. Scăderea concentrației leucocitelor ($3,17 \pm 0,20 \times 10^9/l$, $p < 0,001$), în raport cu cantitatea acestora până la inițierea terapiei ($5,82 \pm 0,29 \times 10^9/l$), a fost înregistrată la 73 (76,80%) de pacienți, scădere care a progresat până la 48 de săptămâni ale curei de tratament ($2,97 \pm 0,19 \times 10^9/l$, $p < 0,001$), cu tendință de restabilire timp de 6 luni de la finalizarea tratamentului ($3,26 \pm 0,34 \times 10^9/l$, $p < 0,01$). De asemenea, s-a înregistrat reducerea concentrației trombocitelor la 12 săptămâni de tratament ($164,05 \pm 9,00 \times 10^9/l$, $p < 0,001$), în raport cu cantitatea acestora până la inițierea terapiei ($221,95 \pm 10,93 \times 10^9/l$) la 33 (34,70%) de pacienți, care s-a menținut până la 48 de săptămâni ale curei de tratament ($166,39 \pm 8,17 \times 10^9/l$, $p < 0,001$). Pe parcursul tratamentului cu PEG-INF și RBV, o parte din pacienți au fost internați repetat în staționar pentru acordarea ajutorului medical în cazul reacțiilor adverse, inclusiv ale celor hematologice. La 11 pacienți, care au dezvoltat anemie cu nivelul hemoglobinei cuprinsă între 85 și 100 g/l, doza de Ribavirină a fost redusă până la 600 mg. La 2 pacienți cu Hb 82 g/l RBV a fost stopată după 3 luni de tratament.

4.5. Concluzii la Capitolul 4

1. La 53,80% bolnavi cu HVC cronică s-au înregistrat un șir de patologii ca diabetul zaharat, boala hipertonică, cardiopatia ischemică, tiroidita autoimună, vasculita cutanată necrozantă, care pot fi considerate ca manifestări extrahepatice ale virusului hepatitic C, la persoanele cu o durată mai îndelungată a maladii.
2. HVC cronică la majoritatea pacienților a evoluat cu semne clinice minime exprimate prin sindrom asteno-vegetativ, dispeptic și dureri în rebordul costal drept. Tratamentul antiviral administrat a ameliorat substanțial tabloul clinic la pacienții din toate loturile de studiu.

3. Tratamentul cu PAAD a înregistrat rezultate mai bune la acest capitol față de PEG-INF și RBV. Dispariția icterului, diminuarea hepatomegaliei, dispariția manifestărilor de vasculită și a altor manifestări cutanate s-a produs mai frecvent la administrarea tratamentului cu PAAD în comparație cu PEG-INF și RBV.
4. Valorile medii ale indicilor hemoleucogramei la bolnavii luați în studiu au fost în limitele normei și nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele trei loturi. Dacă tratamentul cu PAAD nu a influențat indicii hematologici, tratamentul cu PEG-INF și RBV a redus substanțial concentrația hemoglobinei, a eritrocitelor, a trombocitelor și a leucocitelor în sângele periferic.
5. Modificările indicilor biochimici în HVC cronică s-au manifestat prin prezența sindromului de citoliză ușoară și moderată la 75,30% din bolnavi, a sindromului de colestază – la 31,50% și a mezenchimal-inflamator – la 58,30%. După administrarea tratamentului antiviral s-a constatat diminuarea sindromului citolitic, reducerea nivelului fosfatazei alcaline, a GGTP, a amilazei serice și a ureei, la pacienții tratați cu PAAD.
6. După finalizarea curei de tratament antiviral, răspuns biochimic s-a realizat în toate grupurile studiate. Sub acțiunea SOF/LDV doar la 4,80% bolnavi s-a menținut activitate citolitică, la 10% - în cazul tratamentului cu SOF/DCV și la 17% - cu PEG-INF și RBV. Diferențele între loturile cercetate nu au fost semnificative.
7. Răspuns virusologic susținut peste 24 săptămâni după finalizarea curei de tratament s-a înregistrat la 90,30% din persoanele care au primit tratament cu SOF/LDV, la 86,40% din cei care au primit SOF/DCV și la 57,90% din cei care au fost tratați cu PEG-INF și RBV, iar la 21 bolnavi s-a înregistrat reducerea gradului de fibroză hepatică.
8. Tratamentul pacienților cu HVC cronică cu PAAD a fost tolerat bine, 13,60% din subiecți au prezentat reacții adverse minore, care nu au necesitat întreruperea curei. Tratamentul cu PEG-INF și RBV la 80% din bolnavi a fost însoțit de reacții adverse severe, inclusiv hematologice, care au impus corecții medicamentoase, iar la 2 pacienți - întreruperea administrării RBV.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În corespundere cu scopul și obiectivele lucrării, au fost studiate particularitățile clinice și evolutive ale HVC cronice. S-a apreciat evoluția indicilor anamnestici, clinici, biochimici, virusologici și s-au stabilit interrelațiile dintre ele. A fost evaluată eficacitatea tratamentului antiviral cu preparatele antivirale cu acțiune directă Sofosbuvir / Ledipasvir și Sofosbuvir / Daclatasvir și a fost comparată cu terapia cu PEG-INF + RBV. S-a analizat frecvența și severitatea reacțiilor adverse la tratamentul antiviral [130,131,132].

Conform datelor Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, în Republica Moldova se constată o creștere continuă a cazurilor de hepatite cronice și ciroze hepatice. Prevalența HVC cronice are o tendință de creștere atingând 473,64 cazuri/100 mii populație, în 2019. De asemenea, incidența s-a majorat ajungând la 35,03 cazuri/100 mii locuitori în anul 2019. Tendința de creștere a morbidității prin HVC se menține atât datorită lipsei profilaxiei specifice, cât și intensificării depistării hepatitelor virale. Totodată, datorită implementării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și Delta, indicele mortalității prin ciroze hepatice, inclusiv de etiologie virală C, s-a diminuat până la 62,70 la 100 mii populație în 2019 [7,113].

Mai multe studii efectuate în Republica Moldova și România au demonstrat prezența genotipului 1, cu predominarea genotipului 1b și un amestec de genotipuri 1a și 1b la peste 95% subiecți cu infecție cu virus hepatitic C [33,7,31,59].

Rezultatele cercetărilor noastre au confirmat ARN-VHC cantitativ detectabil la toți pacienții luați în studiu. Dintre ei, la 254 (84,40%) de bolnavi s-a identificat GT 1, dintre care GT 1b a fost la 247 subiecți, la 10 (3,30%) bolnavi - GT 3 și în cazuri unice - GT 2 și 4. Totodată, la 30 (10%) de bolnavi genotipul a rămas neidentificat, deoarece în Republica Moldova au fost disponibile teste de diagnostic doar pentru genotipurile 1, 2, 3 și 4. Luând în considerare migrația populației și călătoriile în diferite zone geografice, ar putea fi importate cazuri de infecție cu VHC cu alte genotipuri [130,131,132].

Conform rezultatelor mai multor cercetători, majoritatea pacienților cu HVC cronică, în primii 10-20 ani ai maladiei, au evoluție asimptomatică și de la 30 până la 60% dintre ei au valori normale ale enzimelor hepatice, iar testele de fibroză la această categorie de pacienți demonstrează prezența leziunilor hepatice inflamatorii minore sau moderate. Ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular se pot dezvolta peste 20-30 ani de la infectarea primară cu VHC la circa 20-30% dintre persoane [26,78,37].

Studiind interrelațiile dintre diferiți parametri la pacienții luați în studiu, am stabilit indicii ce determină progresia maladiei pentru pronosticul ulterior al procesului hepatic. Odată cu creșterea duratei maladiei, s-au înregistrat valori mai ridicate a gradului de fibroză hepatică. Dacă la pacienții cu durata maladiei de 1-5 ani s-a înregistrat gradul de fibroză $1,92 \pm 0,09$, la cei cu durata de 6-10 ani – a fost $2,00 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), continuând să avanseze la $2,24 \pm 0,08$ la cei care au recepționat infecția cu peste 20 de ani în urmă. Totodată, am identificat că din grupul bolnavilor cu durata maladiei de peste 20 ani la 11 (29,70%) dintre ei s-a stabilit gradul de fibroză F1, la 6 (16,30%) – F2 și la 20 (54,00%) – F3. Aceste date ne confirmă că infecția cu VHC are o evoluție lent progresivă. Însă progresia maladiei este condiționată și de asocierea unui șir de patologii ale tractului digestiv și de apariția unor manifestări extrahepatice. Odată cu creșterea duratei maladiei a crescut frecvența patologiilor concomitente a tractului digestiv, de la 53,90% la bolnavii cu infecție cronică de 1-5 ani, până la 63,10% - la cei cu durata maladiei de peste 11 ani și a manifestărilor extrahepatice – de la 44,70% la cei cu durata maladiei 1-5 ani, până la 58,80% - la pacienții care s-au infectat cu peste 11 ani în urmă. Pe lângă durata maladiei, apariția manifestărilor extrahepatice a corelat și cu vârsta pacienților. Bolnavii la care nu s-au dezvoltat manifestările extrahepatice erau semnificativ mai tineri – având $45,08 \pm 1,07$ de ani, decât cei la care acestea au fost depistate - $55,86 \pm 0,97$ ani ($p < 0,001$).

Printre factorii predictivi de progresie a HVC cronice ai fost menționați: vârsta la momentul infecției (>40 ani), sexul masculin, diabetul zaharat tip II, steatoza hepatică, imunodeficiența umorală sau imunitatea celulară deprimată – pacienții cu transplant renal sau hepatic ș.a. Alți factori, ca genotipul viral sau nivelul viremiei, nu au semnificație pronostică, cu toate că co-infecția cu diferite genotipuri poate avea o evoluție mai severă, în comparație cu mono-infecția [155,146].

Analizând datele din studiul nostru, am stabilit o legătură strânsă între vârstă, sex, durata maladiei, frecvența maladiilor concomitente și a manifestărilor extrahepatice, gradul de fibroză hepatică, nivelul trombocitelor și a probei cu timol. Durata maladiei la pacienții din grupul de vârstă de peste 50 ani a fost semnificativ mai mare ($12,19 \pm 0,61$ ani), în comparație cu cei sub 50 de ani ($p < 0,001$). Diabetul zaharat, cardiopatiile, obezitatea, tiroidita autoimună, vasculita, care pot fi considerate și ca manifestări extrahepatice a HVC, s-au înregistrat mai frecvent (65,50%) la pacienții de peste 50 ani, în comparație cu 34,00% - la cei sub 50 ani ($p < 0,001$). Gradul de fibroză hepatică a fost semnificativ mai mare la pacienții de 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 ($p < 0,001$). De asemenea, procesele imuno-inflamatorii au fost mai exprimate la pacienții cu vârstă de peste 50 ani, proba cu timol fiind semnificativ mai mare în

această grupă ($p < 0,01$), iar concentrația ARN-VHC nu a înregistrat diferențe semnificative în grupele de vârstă studiate ($p > 0,05$). Pornind de la aceste date, putem concluziona că rezultatele cercetării noastre corespund datelor din literatură conform unui șir de parametri, cu excepția predominării sexului feminin în lotul pacienților de peste 50 ani ($p < 0,01$).

Mai multe studii au demonstrat că VHC poate determina manifestări autoimune datorită capacității sale de a se replica în limfocitele B, persistând în organism timp îndelungat. Această proprietate biologică poate explica apariția unui șir de afecțiuni imune și limfoproliferative la pacienții infectați cu VHC, la nivelul altor structuri și organe. Afectarea vasculară periferică stă la baza afectării multiorganice la bolnavii cu HVC cronică. Factorii metabolici, cum ar fi rezistența la insulină cu hiperglicemie, disfuncția endotelială și inflamația pot duce la deteriorarea vaselor și la alte procese sistemice asociate cu starea inflamatorie cronică, dezvoltând leziuni aterosclerotice [110,62,121].

Conform datelor bibliografice, frecvența diabetului zaharat tip II la pacienții cu vârste mai mari de 40 ani este de 3 ori mai mare la bolnavii cu VHC - pozitiv, comparativ cu subiecții sănătoși, fiind depistat la 21% din pacienții infectați cu VHC, comparativ cu 12% - din cei cu VHB [169].

În susținerea acestei ipoteze, la pacienții din studiul nostru am stabilit un șir de patologii, care au la bază mecanismele imune. Astfel, la 73 (24,25%) de bolnavi a fost diagnosticat diabetul zaharat, la 82 (27,20%) – boala hipertonică, la 39 (12,90%) – cardiopatie ischemică, la 27 (8,97%) - tiroidita autoimună, la 49 (16,30%) au fost înregistrate manifestări cutanate ca: vasculită necrotizantă, vitiligo, lichen plan, eritem nodos, urticarie, prurit, care pot fi considerate ca manifestări extrahepatice ale VHC.

Ca argumente în favoarea acestor afirmații putem menționa ameliorarea unui șir de indici clinici și de laborator instalați după aplicarea tratamentului antiviral. Dispariția semnelor de vasculită cutanată s-a manifestat la 3 (1,50%) bolnavi care au urmat PAAD. Câte un bolnav a menționat diminuarea manifestărilor cutanate de vitiligo și dispariția pruritului cutanat persistent timp de 10 ani de HVC cronică. Ameliorarea funcției renale s-a stabilit la 15 (7,30%) pacienți tratați cu PAAD și la 4 (4,20%) – cu PEG-INF și Ribavirină. La 6 (2,90%) bolnavi cu diabet zaharat care au urmat SOF/LDV sau SOF/DCV și la 3 (3,20%) tratați cu PEG-INF și Ribavirină s-au normalizat indicii glicemiei serice, menținându-se și după finalizarea tratamentului. Ameliorarea semnelor clinice de pancreatită, cu normalizarea indicilor amilazei serice, s-a înregistrat la 34 (16,50%) bolnavi care au urmat PAAD și la 12 (12,60%) - care au primit PEG-INF și RBV ($p < 0,01$). Rezultate similare au fost înregistrate și de unii autori [156].

Dacă terapia cu INF la pacienții cu diabet zaharat, cu maladii autoimune, cu stări depresive prezenta probleme majore, schemele noi cu utilizarea preparatelor antivirale cu acțiune directă pot fi administrate la toți pacienții cu infecție cu VHC în diferite stadii ale maladiei, inclusiv și celor cu manifestări extrahepatice și carcinom hepatic.

Trombocitopenia este unul din semnele precoce de pronostic al progresiei HVC cronice către ciroză hepatică. La 32,20% dintre pacienții luați în studiu s-a dezvoltat trombocitopenia, în medie, după $10,96 \pm 0,84$ ani de boală, mai frecvent la femei ($p < 0,05$), cu un grad de fibroză mai avansat - $2,40 \pm 0,08$ și cu proba cu timol mai înaltă - $6,79 \pm 0,38$ U, față de bolnavii cu nivel normal de trombocite ($p < 0,001$). Nivelul scăzut de trombocite a fost asociat cu valorile ridicate ale AST și a bilirubinei totale ($p < 0,05$), precum și cu diminuarea numărului de leucocite ($p < 0,01$).

Datele noastre corespund cu rezultatele cercetărilor lui Afdhal N. și coaut. [6], care relatează frecvența trombocitopeniei la bolnavii cu HVC cronică până la 40%, fiind un semn al avansării maladiei cu apariția spontană de peteșii și purpură, echimoze, fără alte manifestări clinice.

În lucrarea de față, ne-am propus să studiem eficacitatea diferitelor scheme de preparate antivirale cu acțiune directă în tratamentul HVC cronice și să le comparăm cu schema tradițională de tratament cu PEG-INF și Ribavirină. Astfel, pacienții din I lot au administrat Sofosbuvir și Ledipasvir, cei din lotul II – Sofosbuvir și Daclatasvir, iar bolnavii din lotul III – PEG-INF și Ribavirină. Rezultatele cercetărilor sunt prezentate în capitolul 4.

Cercetările efectuate la inițierea tratamentului antiviral și după finalizarea lui au constatat o ameliorare substanțială a tabloului clinic, prin reducerea sindromului asteno-vegetativ, a sindromului dispeptic, precum și a durerilor în rebordul costal drept în toate trei loturi de studiu, ameliorarea fiind mai exprimată la pacienții din loturile I și II ($p < 0,001$), față de lotul III ($p < 0,05$).

Deși unii autori menționează că de la 30 până la 60% dintre pacienții cu VHC pozitiv au valori normale ale enzimelor hepatice [26,78], în studiul nostru doar la 28,50% dintre bolnavi ALT și la 30,20% AST au fost în limitele normei. Administrarea tratamentului antiviral a redus indicii sindromului citolitic în toate loturile examinate ($p < 0,001$).

Cu toate că gradul citolizei la inițierea tratamentului antiviral cu PAAD era mai înalt decât la cei care au primit PEG-IFN + RBV, la 4 săptămâni de tratament cu PAAD ritmul de descreștere a valorilor ALT a fost de 3,47 ori în I lot și de 2,81 ori la cei din lotul II. Indicii ALT au ajuns la parametrii normali și s-au menținut pe parcursul tratamentului și după finalizarea lui

($p < 0,001$). La pacienții din lotul III, la 4 săptămâni de tratament, ritmul de descreștere a ALT a fost de 1,28 ori, semnificativ mai mic decât în primele două loturi ($p < 0,001$).

Pe lângă ameliorarea sindromului citolitic, la pacienții din primele două loturi s-a constatat reducerea semnificativă a nivelului fosfatazei alcaline, GGTP și a amilazei serice ($p < 0,001$), însă la bolnavii din lotul III acești indici nu au înregistrat diferențe semnificative statistice ($p > 0,05$).

Făcând o comparație între cele trei scheme de preparate antivirale administrate, am constatat că cel mai bun răspuns biochimic s-a obținut la pacienții care au urmat SOF/LDV, din care doar 5 (4,85%) subiecți au menținut activitatea procesului, cei care au primit SOF/DCV - 11 (10,64%), iar din cei tratați cu PEG-INF/RBV - 18 (18,95%) bolnavi.

Mai multe studii efectuate în perioada anilor 2011-2013 pe pacienți cu HVC cronică, care au urmat tratament cu PEG-IFN și RBV, timp de 48 săptămâni, au înregistrat RVS la 42-52% subiecții cu GT1 [67,72]. Rezultate similare am obținut în studiul nostru, în care 57,90% bolnavi tratați cu PEG-IFN și RBV au obținut RVS peste 24 săptămâni după finalizarea curei de tratament.

Sarrazin și coaut. [137], în studiul efectuat la pacienții cu GT1 a demonstrat că subiecții, la care ARN-VHC a fost negativ la 4 săptămâni de tratament cu PEG-IFN și RBV, au avut o șansă foarte bună de a obține RVS, iar cei la care nivelul viremiei a fost peste pragul detectabil la săptămâna a 12-cea și a 24-a de tratament, au avut o șansă foarte mică de RVS (valoare predictivă negativă 88-100%). Rezultatele obținute de noi corespund cu cele din literatură [137], astfel că toți pacienții care au avut ARN-VHC detectabil la 12 săptămâni de tratament au menținut acest rezultat până la finele curei de tratament și nu au obținut RVS, iar 13 bolnavi care au prezentat ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni de tratament, au obținut RVS în 100% cazuri.

Printre factorii predictivi ai RVS la tratamentul cu PEG-IFN și RBV au fost menționați genotipul 2 și 3 ai VHC, gradul de fibroză hepatică minimă, încărcătura virală inițială mai mică de 3,5 mln copii/ml, vârsta sub 40 ani, sexul feminin, normoponderabilitatea, etnia ș.a. [16,103].

Rezultatele studiului nostru corespund parțial cu cele prezentate în datele din literatură. Astfel, comparând datele dintre grupurile de pacienți care au obținut RVS și cei cu eșec virusologic la tratamentul cu PEG-IFN și RBV, am stabilit că pacienții care au obținut RVS au avut nivelul viremiei $4.057.089 \pm 1.396.487$ copii/ml, semnificativ mai mic decât cei care au avut eșec virusologic – $15.880.103 \pm 4.809.960$ copii/ml ($p < 0,05$). De asemenea, pacienții care au obținut RVS au avut o vârstă mai tânără – $45,81 \pm 1,78$ ani, predominând femeile - 63,60%, deși diferențele nu au avut semnificație statistică ($p > 0,05$). Totodată, subiecții care au obținut RVS au

înregistrat un grad de fibroză mai avansat $1,72 \pm 0,16$ în comparație cu cei care au avut eșec virusologic – $1,33 \pm 0,11$, cu toate că diferența nu a fost statistic veridică ($p > 0,05$).

Odată cu apariția schemelor noi de tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă, conform studiilor prezentate de mai mulți autori [5,81], a apărut posibilitatea de a obține eliminarea VHC în peste 95% din cazuri. Tratamentul cu PAAD are un șir de avantaje față de cel cu PEG-IFN și RBV: posibilitatea de administrare orală, durata mai scurtă de tratament, eficacitatea mult mai înaltă, atât la pacienții naivi, cât și la cei experimentați în tratamente din grupul interferonilor, posibilitatea de includere în tratament a pacienților cu ciroză hepatică, manifestări extrahepatice și carcinom hepatic, și nu în ultimul rând, toleranța substanțial îmbunătățită, fiind relatate reacții adverse minime, care nu impun întreruperea tratamentului.

Din anul 2016, în Republica Moldova a fost implementat Programul Național de Tratament al hepatitelor virale, în cadrul căruia a devenit posibil tratamentul antiviral al HVC cronice cu preparate antivirale cu acțiune directă. Actualmente, în Republica Moldova sunt disponibile două scheme de tratament antiviral cu PAAD, dintre care doar una are efect pangenotipic. Din aceste considerente, la inițierea tratamentului antiviral, genotiparea s-a efectuat obligatoriu pentru selectarea regimului optim și a duratei tratamentului HVC cronice. La pacienții luați în studiu schema de tratament cu Sofosbuvir și Ledipasvir a fost indicată în cazul depistării GT 1, iar cea cu Sofosbuvir și Daclatasvir a fost prescrisă în cazul celor 4 genotipuri depistate pe teritoriul țării, cât și a genotipurilor neidentificate, ținând cont că această schemă are efect pangenotipic.

Dacă cantitatea de ARN-VHC a fost și rămâne cel mai important factor predictiv al RVS la tratamentul cu PEG-IFN + RBV, în prezent, când utilizăm schemele noi de PAAD, încărcătura VHC nu are valoare predictivă semnificativă, însă este necesară pentru monitorizarea pacienților pe parcursul tratamentului și la obținerea RVS [168,97].

Rezultatele obținute în studiul nostru au demonstrat eficiența tratamentului antiviral cu PAAD la 182 (88,40%) de pacienți care au obținut RVS. Grupul de bolnavi care au administrat Sofosbuvir și Ledipasvir au înregistrat RVS la 93 (90,30%) subiecți, iar cei care au primit Sofosbuvir și Daclatasvir – la 89 (86,40%). Diferențele între loturi nu au avut semnificație statistică ($p > 0,05$).

Totodată, s-a demonstrat eficacitatea schemelor de tratament cu PAAD (RVS – 88,40%) versus cea cu PEG-INF și RBV (RVS – la 57,90% bolnavi), cu o veridicitate statistică relevantă ($p < 0,001$). Aceste date corelează cu rezultatele obținute de un șir de autori [147, 81, 4, 5], care au relatat RVS în peste 90% din cazuri, la pacienți tratați cu Sofosbuvir în combinație cu inhibitorii de NS5A - Daclatasvir sau Ledipasvir.

Comparând grupurile studiate, am constatat că bolnavii care au obținut RVS au avut vârstă mai tânără – $49,73 \pm 0,95$ ani, viremia ARN-VHC mai redusă – $5.773.643 \pm 537.082$ copii/ml, gradul de fibroză mai mic – $2,03 \pm 0,06$, în comparație cu grupul cu eșec virusologic, care a avut vârsta medie $53,37 \pm 2,49$ ani, viremia – $11.212.138$ copii/ml și gradul de fibroză – $2,16 \pm 0,17$, deși diferențele nu au avut semnificație statistică ($p > 0,05$).

Totodată, merită atenție faptul, că pacienții care au obținut RVS au avut inițial citoliza $117,75 \pm 10,69$ UI/l, semnificativ mai înaltă decât cei care au avut eșec virusologic – $79,68 \pm 11,88$ UI/l ($p < 0,05$). Diferențe semnificative între schemele Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir nu s-au înregistrat.

Odată cu dezvoltarea PAAD. apare și problema dezvoltării rezistenței la preparate. Conform rezultatelor studiilor prezentate de mai mulți autori [112,138,68], Sofosbuvir are o barieră de rezistență foarte ridicată, însă combinarea SOF cu un IP (SOF / SMV) sau cu un inhibitor NS5A (SOF /DCV sau SOF / LDV sau SOF / VEL) datorită rezistenței la inhibitorii NS5A poate deveni o problemă în practica clinică. Cercetările efectuate până la începerea tratamentului cu inhibitori NS5A a demonstrat rezistență la schema SOF/LDV aproximativ la 16% subiecți și 20% la persoanele evaluate la GZR / EBR. Conform recomandărilor EASL 2018, efectuarea testelor de rezistență până la inițierea tratamentului cu preparate de prima linie nu este necesară, însă merită luate în considerare când trebuie să selectăm terapia optimă după eșecul tratamentului cu combinațiile PAAD.

În studiul nostru, în cazul unui pacient cu HVC cronică, care a avut eșec virusologic la tratamentul cu Sofosbuvir și Ledipasvir timp de 12 săptămâni, pentru a decide dacă putem administra altă schemă de tratament, s-a recomandat efectuarea testelor de rezistență la PAAD. Conform rezultatelor obținute la preparatele din grupa inhibitorilor NS5A: Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Velpatasvir, s-a înregistrat rezistență datorită mutației 93H. Examinările la preparatele din grupa inhibitorilor NS3: Glecaprevir, Paritaprevir, Telaprevir, Simeprevir și Voxilaprevir nu au înregistrat rezistență. Pornind de la aceste date, nu am putut recomanda nici o schemă disponibilă la acel moment, iar pacientul este în lista de așteptare pentru schemele noi de PAAD.

Rezultatele cercetării actuale au înregistrat pe parcursul tratamentului cu preparate antivirale un șir de reacții adverse. Pondere lor a fost mult mai mare la pacienții care au administrat PEG-IFN și RBV, în comparație cu cei tratați cu PAAD. Astfel, la 80% din bolnavii tratați cu PEG-INF și RBV s-a înregistrat febră, mialgii și alte semne de intoxicație generală, timp de câteva ore după injectarea Interferonului pegilat, astenie – la 58,90%, cefalee – la

48,40%, greață – la 38,90%, insomnie – la 36,80%, erupții cutanate au apărut la 25,20%, stare de depresie – 22,10%, scăderea masei corporale – la 9,50% și alopecie – la 7,40% subiecți.

Cercetările efectuate de Gamal N., Schaefer M., Seyam M. [50,139,140] confirmă rezultatele noastre despre cele mai frecvente reacții adverse la tratamentul cu PEG-IFN și RBV.

Tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă a fost tolerat mult mai bine. Doar 13,10% dintre pacienți au prezentat reacții adverse minore și nici un pacient nu a necesitat întreruperea curei de tratament. Dintre ei, astenie au prezentat 4,40%, cefalee – 3,40%, greață – 2,90% și insomnie – 2,40%. Un singur pacient care a urmat SOF/DCV a prezentat crize hipertensive repetate la administrarea terapiei antivirale. Schimbarea schemei de tratament antihipertensiv a ameliorat starea generală a pacientului și tratamentul antiviral a fost continuat cu succes.

Conform cercetărilor studiului nostru, constatăm că valorile medii ale indicilor hemoleucogramei la pacienții care au urmat tratament cu PAAD au fost în limitele normei și s-au menținut la același nivel pe parcursul tratamentului și după finalizarea lui ($p>0,05$). În lotul bolnavilor care au administrat PEG-INF și Ribavirină 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 ($p<0,001$). Datele obținute ne permit să afirmăm că anemia dezvoltată la 54,70% bolnavi, trombocitopenia – la 34,70% și leucopenia – la 76,80% sunt reacții adverse hematologice la administrarea tratamentului cu PEG-INF și RBV. Rezultatele obținute de noi corespund cu alte studii efectuate în acest domeniu [102,54,49,133].

Astfel, în rezultatul cercetărilor noastre, în corespundere cu scopul și obiectivele lucrării, am stabilit particularitățile clinice, evolutive ale HVC cronice. Am apreciat evoluția indicilor anamnestici, clinici, biochimici, virusologici, stabilind interrelațiile dintre ele. Am evaluat eficacitatea tratamentului antiviral cu diferite scheme de preparate antivirale cu acțiune directă și le-am comparat cu terapia cu PEG-INF și RBV. Am evaluat frecvența și severitatea reacțiilor adverse la tratamentul antiviral. Rezultatele cercetărilor prezentate în lucrarea de față și experiența noastră în diagnosticul și tratamentul HVC cronice, ne-au permis să formulăm concluzii și recomandări practice care ar putea contribui la o ameliorare a managementului acestei categorii de bolnavi.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII

1. HVC cronică a afectat persoanele cu vârsta medie de $49,23 \pm 0,7$ ani, în 84,4% de cazuri infectate cu genotipul 1. La 50% dintre ei maladia a evoluat cu manifestări clinice minime și cu activitate citolitică joasă. Pacienții cu vârsta de peste 50 de ani, în comparație cu bolnavii sub 50 de 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% din 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 virusologic susținut în 90,3% cazuri, la cei care au administrat 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% din pacienți și nu a necesitat corectarea dozelor pe durata terapiei. Tratamentul cu PEG-INF și Ribavirină a înregistrat reacții adverse multiple la 80% din 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, ale hemogramei, biochimice, ARN-VHC cantitativ, genotipul virusului C, gradul de fibroză hepatică, precum și interrelațiile dintre ele, pentru realizarea evaluării obiective a fiecărui caz de boală și asigurarea managementului eficient.
3. Se recomandă continuarea supravegherii pacienților care au obținut răspuns virusologic susținut 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 pe o durată de mai mulți ani.
4. Pacienților care au diabet zaharat, boală hipertonică, cardiopatie ischemică, tiroidită autoimună, vasculită 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.

BIBLIOGRAFIE

1. AASLD. *HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. 2018. 133p. ISBN 978-92-4-154961-5.
2. ABERGEL, A. et al. *Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study*. Lancet Infect Dis, 2016. p.459–464. ISSN: 1474-4457.
3. ABERGEL, A. et al. *A phase 3, global, multicenter, open-label study to investigate the efficacy of elbasvir / grazoprevir fixed-dose combination for 8 weeks in treatment-naïve, HCV GT1b-infected patients, with non-severe fibrosis: STREAGER*. J Hepatol, 2018. p.68, Supplement 1, S110. ISSN: 0168-8278.
4. 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.
5. AFDHAL, N. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med., 2014b. 370:1889-98. ISSN: 1533-4406.
6. AFDHAL, N. et al. *Final Results of ENABLE 1, a Phase 3, Multicenter Study of Eltrombopag as an Adjunct for Antiviral Treatment of Hepatitis C Virus-Related Chronic Liver Disease Associated With Thrombocytopenia*. Hepatology, 2011;54:1427-8. ISBN: 978-3-924774-91-2.
7. 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> (citat.10.01.19).
8. AHMED, O. et al. *Efficacy and safety of sofosbuvir-ledipasvir for treatment of a cohort of Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 infection*. Infect Drug Resist, 2018. 11: 295–298. ISSN: 1178-6973.
9. ALTER, H.J. et al. *Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis*. Lancet, 1978. 1:459-63. ISSN: 0140-6736.
10. ALTER, H.J. et al. *Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis*. N Engl J Med, 1989;321:1494-500. ISSN: 1533-4406.
11. ASSELAH, T. et al. *Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis*. Liver Int, 2018. 38, 443–450. ISSN: 1478-3223.

12. BACKUS, L. et al. *Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort.* Aliment. Pharmacol. Ther, 2014. 39:93–103. ISSN: 1365-2036.
13. BACKUS, L. et al. *A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2011;9:509-516.e1. ISSN: 1542-7714.
14. BACON, B. et al. *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection.* N Engl J Med, 2011;364:1207-17. ISSN: 1533-4406.
15. BATASH, S., KHAYKIS, I., RAICHT, R., BINI, E. *High prevalence of hepatitis C virus infection among immigrants from the former Soviet Union in the New York City metropolitan area: results of a community-based screening program.* Am J Gastroenterol, 2008.103:922-927. ISSN: 0002-9270.
16. BERG, T. et al. *Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peginterferon/ribavirin treatment failure: post-hoc analysis of the phase III realize study.* Hepatology, 2011;54:375A-376A. ISBN: 978-3-941727-18-2.
17. BEVILACQUA, E. et al. *Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection.* Virology, 2009;390:64-70. ISSN: 0042-6822.
18. BINI, E.J., MEHANDRU, S. *Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study.* Arch Intern Med, 2004; 164:2371-76. ISSN: 1538-3679.
19. BÎSTRÎȚCHI, I. *Evoluția clinică și paraclinică a bolnavilor cu infecție HIV/SIDA aflați în tratamentul antiretroviral.* Teza de doctor în medicină, 2014. Chișinău, p.48
20. BOESECKE, C. et al. *Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected?* Liver Int, 2015. Nov;35(11):2384-91. ISSN: 1478-3231
21. BOURLIERE, M. et al. *Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection.* N Engl J Med, 2017;376(22):2134-2146. ISSN: 1533-4406
22. BOURLIERE, M. et al. *Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS).* Lancet Infect Dis, 2015, 397–404. ISSN: 1473-3099
23. BROWN, A. et al. *Efficacy and safety of 12 weeks of elbasvir ± grazoprevir ± ribavirin in participants with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5 or 6 infection: The C-SCAPE study.* J Viral Hepat, 2018; 25, 457–464. ISSN: 1365-2893

24. CARITHERS, R.L., EMERSON, S.S. *Terapy of hepatitis C: meta-analisis of interferon alfa-2b trials*. Hepatology, 1997; 26(supl): 83S-88S. ISSN: 1527-3350
25. CARTA, M.G. et al. *Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy*. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2007;3:22. ISSN: 1745-0179.
26. CESARO, S. et al. *An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in paediatric patients cured of malignancy*. Pediatr Blood Cancer, 2010 Jul 15;55(1):108-12. ISSN: 1545-5017.
27. CHEN, C.H., LIN, C.L., KAO, C.H. *Relation Between Hepatitis C Virus Exposure and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study*. Medicine, 2015; 94(47):e2086. ISSN: 1536-5964.
28. CHOLONGITAS, E. et al. *Review article: the extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection*. Aliment Pharmacol Ther, 2012;35:634-46. ISSN: 1365-2036.
29. CLOHERTY, G. et al. *HCV RNA assay sensitivity impacts the management of patients treated with direct-acting antivirals*. Antiviral Ther., 2014; ISSN: 2040-2058.
30. COBURN, C.A. et al. *Discovery of MK-8742: an HCV NS5A inhibitor with broad genotype activity*. ChemMedChem, 2013; 8, 1930–1940. ISSN: 1860-7187.
31. COJUHARI, L. *Particularitățile clinice, imunologice și optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C la persoanele de vârstă tânără și medie*. Autoref.tez.d.m., Chișinău, 2006, p.24
32. COLLINS, J.M. et al. *Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir*. Clin Infect Dis., 2015;61:1304-6. ISSN: 1537-6591.
33. CONSTANTINESCU, I. *Genotiparea virusurilor hepatitice în Romania*. Institutul Clinic Fundeni. Simpozion iunie 2008, Tg. Mures.
34. CORNBERG, M. et al. *Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection*. Aliment Pharmacol Ther, 2017; 45:688–700. ISSN: 1365-2036.
35. CURRY, M. et al. *Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis*. N Engl. J Med, 2015; 373, 2618–2628. ISSN: 1533-4406.
36. DE MONTE, A. et al. *Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge*. J Clin Virol, 2016;78:27-30. ISSN: 1386-6532.

37. DEUFFIC-BURBAN, S. et al. *HCV burden in Europe: impact of national treatment practices on future HCV-related morbidity and mortality through a modeling approach*. Hepatology, 2011; 54: 45-60. ISSN : 1527-3350
38. DREXLER, J.F. et al. *Evidence for novel hepaciviruses in rodents*. PLoS Pathog, 2013;9:e1003438. ISSN: 1553-7374.
39. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol, 2016. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c/> (citat 10.01.19)
40. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol, 2018, p.42 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026> (citat 10.01.19)
41. FELD, J.J. et al. *Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection*. N Engl. J Med., 2015; 373, 2599–2607. ISSN: 1533-4406.
42. FEREMCI, P. et al. *ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV*. N Engl J Med, 2014;370:1983-92. ISSN: 1533-4406.
43. FISSELL, R.B. et al. *Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS*. Kidney Int., 2004;65:2335-42. ISSN: 0085-2538.
44. FLAMM, S.L. et al. *Real-world use of elbasvirgrazoprevir in patients with chronic hepatitis C: retrospective analyses from the TRIO network*. Aliment Pharmacol Ther., 2018;47, 1511–1522. ISSN: 1365-2036.
45. FONTAINE, H. et al. (2015). *Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment*. N Engl J Med, 2015. 373, 1886–1888. ISSN: 1533-4406.
46. FORNS, X. et al. *Simeprevir (TMC435) with peg-interferon α -2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial*. Hepatology, 2013;58:Abstract 1092. ISSN: 1527-3350.
47. FORNS, X. et al. *Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial*. Lancet Infect Dis., 2017; 17, 1062–1068. ISSN: 1473-3099.
48. FOSTER, G.R. et al. *Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection*. N Engl. J Med., 2015; 373, 2608–2617. ISSN: 1533-4406.
49. FRIED, M. et al. *Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study*. Hepatology 2013;58:1918–29. ISSN: 1527-3350.

50. GAMAL, N. et al. *Alopecia universalis after discontinuation of pegylated interferon and ribavirin combination therapy for hepatitis C: a case report*. Ann Hepatol. 2014; 13(2):293-6. ISSN: 1665-2681.
51. GANE, E. et al. *Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis*. Hepatology, 2017;66, Supplement 1, 44A. ISSN: 1527-3350.
52. GANE, E. et al. *Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection*. Gastroenterology, 2015; 149: 1454–1461.e1. ISSN: 0016-5085 .
53. GAO, M. et al. *Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect*. Nature, 2010;465:96–100. ISSN: 0028-0836.
54. HADZIYANNIS, S.J. et al. *Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. Ann Intern Med, 2004;140:346-55. ISSN: 0003-4819.
55. HALEY, R.W., FISCHER, R.P. *Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status*. Medicine (Baltimore), 2001;80:134-51. ISSN: 1536-5964.
56. HAYASHI, K. et al. *A case of acute hepatitis B in a chronic hepatitis C patient after daclatasvir and asunaprevir combination therapy: hepatitis B virus reactivation or acute self-limited hepatitis?* Clin J Gastroenterol., 2016;9:252-6. ISSN: 1865-7265.
57. HEGAZY, M.T. et al. *Treatment of Cryoglobulinemic Vasculitis with Sofosbuvir in Four Combination Protocols* . Arthritis Rheumatol, 2016;68(suppl 10). ISSN: 2326-5205.
58. HEZODE, C. et al. *Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890*. J. Hepatol., 2013;59:434–41. ISSN: 1600-0641.
59. 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.
60. HOLLINGER, F. et al. *Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the Transfusion-transmitted Viruses Study Group*. Intervirology, 1978;10:60-8. ISSN: 1423-0100.
61. 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.

62. HSU, Y. et al. *Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection*. Gut, 2015; 64:495-503. ISSN: 1468-3288.
63. HUNG, C. et al. *Precore/core promoter mutations and hepatitis B virus genotype in hepatitis B and C dually infected patients treated with interferon-based therapy*. Antiviral Research, 2012; 93:55-63. ISSN: 0166-3542.
64. HUNTER, S., GADALLAH, A., AZAWI, M., DOSS, W. *Erectile dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection*, Arab J Gastroenterol, 2014 Mar; 15(1):16-20. ISSN: 1687-1979.
65. Iino, S. High dose interferon treatment in chronic hepatitis C. Gut, 1993; 34: 114S-118S. ISSN: 1468-3288.
66. INGILIZ, P. et al. *HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV positive men who have sex with men in Western Europe*. J Hepatol 2017;66: 282–287. ISSN: 0168-8278.
67. JACOBSON, I. et al. *Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve 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.
68. JACOBSON, I. et al. *Prevalence and Impact of Baseline NSA Resistance Associated Variants (RAVs) on the Efficacy of Elbasvir/ Grazoprevir (EBR/GZR) against GT1a Infection*. Hepatology, 2015; 62, 1393A. ISSN: 1527-3350.
69. JACOBSON, I. et al. *Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2014;384:403-13. ISSN: 0140-6736.
70. JACOBSON, I. et al. *Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials*. Gastroenterology, 2017;153: 113–122. ISSN: 0016-5085.
71. JACOBSON, I. et al. *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2011;364:2405-16. ISSN: 0028-4793.
72. JENSEN, D. et al. *A pooled analysis of two randomized, double-blind placebo-controlled Phase III trials (STARTVerso1&2) of faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection*. Hepatology, 2013;58:734A–735A, Abstract 1088. ISSN: 1527-3350.

73. JEZEQUEL, C. et al. *Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up*. 50th Annual Meeting of the EASL. Vienna, Austria, April 22-26, 2015;S589. <http://www.natap.org/2015/EASL/EASL.htm> (citat 10.02.2019).
74. KAPOOR, R. et al. *Treatment of hepatitis C genotype 4 with ledipasvir and sofosbuvir for 12 weeks: results of the SYNERGY trial*. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 24. <http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD.htm> (citat 10.02.2019).
75. KARCHAVA, M. et al. *High incidence of the hepatitis C virus recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for testing and treatment*. Hepatol. Res., 2015; 45:1292–1298. ISSN: 1386-6346.
76. KARINO, Y. et al. *Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during telaprevir/pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C*. J Viral Hepat, 2013;20:167-73. ISSN: 1365-2893.
77. KAWAGUCHI, T. et al. *Clearance of HCV improves insulin resistance, β -cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrates 1 and 2*. Am J Gastroenterol, 2007;102:570-6. ISSN: 1572-0241.
78. KEMMER, N. et al. *Hepatitis C-related arthropathy: Diagnostic and treatment considerations*. J Musculoskelet Med, 2010 Sep; 27(9): 351–354. ISSN: 0899-2517.
79. KHIANI, V. et al. *Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with pegylated interferon α 2a therapy for chronic hepatitis C virus infection*. World J Gastroenterol, 2008;14:318-21. ISSN: 1007-9327.
80. KOMATSU, T. et al. *Regulatory analysis of effects of hepatitis C virus NS5A polymorphisms on efficacy of elbasvir and grazoprevir*. Gastroenterology, 2017 Feb;152(3):586-597. ISSN: 0016-5085.
81. 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.
82. KRAMER, J. et al. *Real-World Effectiveness of Elbasvir/ Grazoprevir in HCV-Infected Patients in the US Veterans Affairs Healthcare System*. J Viral Hepat., 2018. 25(11):1270-1279. ISSN: 1365-2893.
83. KWO, P. et al. *Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection*. Gastroenterology, 2017; 152, 164–175.e4. ISSN: 0016-5085.
84. LAI, J. et al. *Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C*. Dig Dis Sci, 2015; 60(6):1813-19. ISSN: 1573-2568.

85. LAM, A.M. et al. *Genotype and subtype profiling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C virus*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2012; 56:3359–68. ISSN: 0066-4804.
86. LANGE, C.M. et al. *Emerging therapies for the treatment of hepatitis C*. *EMBO molecular medicine*, 2014; 6: 4-15. ISSN: 1757-4684.
87. LAU, G. et al. *Efficacy and safety of 3-week response-guided triple direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection: a phase 2, open-label, proof-of-concept study*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016; 1: 97–104. ISSN: 2468-1253.
88. LAUCK, M. et al. *A novel hepacivirus with an unusually long and intrinsically disordered NS5A protein in a wild Old World primate*. *J Virol*, 2013;87:8971-81. ISSN: 1098-5514.
89. LAWITZ, E. et al. *Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study*, *Lancet*, 2014; 15:384; 1756–1765. ISSN: 0140-6736.
90. LIAW, Y. *Concurrent hepatitis B and C virus infection: Is hepatitis C virus stronger?* *J Gastroenterol Hepatol*, 2001;16:597-8. ISSN: 1440-1746.
91. LIN, J. et al. *Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density*. *Calcif Tissue Int*, 2012; 91(6):423-9. ISSN: 1432-0827.
92. LIU, C. et al. *Perspectives on dual hepatitis B and C infection in Taiwan*. *J Formos Med Assoc*, 2016;115:298-305. ISSN: 0929-6646.
93. LIVINGSTON, S. et al. *Factors associated with the progression of fibrosis on liver biopsy in Alaska Native and American Indian persons with chronic hepatitis C*. *Can J Gastroenterol*, 2010; 24(7):445-451. ISSN: 0835-7900.
94. 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.
95. LUPAȘCO Iu. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul)*. Chișinău, 2014, 328 p. ISBN: 978-9975-3018-2-4.
96. MAASOUMY, B. et al. *Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting*. *PLoS One*, 2013; 8:e55285. ISSN: 1932-6203.
97. MAASOUMY, B., VERMEHREN, J. *Diagnostics in hepatitis C: The end of response-guided therapy*. *J Hepatol*, 2016; 65, S67–81. ISN: 0168-8278.

98. MANNS, M. et al. *Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet, 2014;384:414-26. ISSN: 0140-6736.
99. MAREK, B. et al. *Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, calciotropic hormones and bone mineral density in young patients with chronic viral hepatitis*. Endokrynol Pol., 2015;66(1):22-29. ISSN 0423–104X.
100. MAUSS, S. et al. *Screening for autoantibodies in chronic hepatitis C patients has no effect on treatment initiation or outcome*. J Viral Hepatitis, 2013; 20:e72-7. ISSN:1365-2893.
101. MAUSS, S., HUEPPE, D., ALSHUTH, U. *Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir*. Hepatology, 2014;59(1):46-8. ISSN: 1527-3350.
102. 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.
103. 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.
104. MIDGARD, H. et al. *Hepatitis C reinfection after sustained virological response*. J Hepatol, 2016; 64: 1020–1026. ISSN: 1600-0641.
105. MIRA, J.A. et al. *Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis*. Clin Infect Dis, 2013;56(11):1646-53. ISSN: 1058-4838.
106. MMWR. Updated U.S. *Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis*. MMWR Recomm Rep, 2001;50:1. ISSN: 1545-8601.
107. MURPHY, D.G. et al. *Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from Central Africa*. J Clin Microbiol, 2015;53:967-72. ISSN: 1098-660X.
108. NAGAO, Y., KIMURA, K., KAWAHIGASHI, Y., SATA, M. *Successful Treatment of Hepatitis C Virus-associated Oral Lichen Planus by Interferon-free Therapy with Direct-acting Antivirals*. Clin Transl Gastroenterol, 2016;7:e179. ISSN: 2155-384X.
109. 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.

110. NEGRO, F. et al. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C*. Gastroenterology, 2015;149:1345-60. ISSN: 0016-5085.
111. NOBUHARU, T. et al. *Risc assessment of Hepatocellular Carcinoma Development by Magnetic Resonance Elastography in Chronic Hepatitis C Patients Who Achieved Sustained Virological Responses By Direct-acting Antivirals*. J Viral Hepat, 2019;26(7):893-899. ISSN: 1365-2893.
112. OSINUSI, A. et al. *Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial*, JAMA, 2013;310:804–11. ISSN: 1538-3598.
113. 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.
114. PÂNTEA, V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic și profilaxie)*. Chișinău, 2014, 259p. ISBN: 978-9975-57-160-9.
115. PERRY W., HILSABECK, R., HASSANEIN, T. *Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review*. Dig Dis Sci, 2008;53:307-21. ISSN: 1573-2568.
116. PETTA, S. et al. *Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Gastroenterology, 2016. ISSN: 0016-5085.
117. PLATT, L. et al. *Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and metaanalysis*. Lancet Infect Dis, 2016 Jul;16(7):797-808. ISSN: 1473-3099.
118. POCKROS P. et al. *Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy*. Hepatology, 2004; 40:1450-8. ISSN: 1527-3350.
119. POMPER, G., WU, Y., SNYDER, E. *Risks of transfusion-transmitted infections: 2003*. Curr Opin Hematol, 2003;10:412-8. ISSN: 1531-7048.
120. POORDAD, F. et al. *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011;364:1195-1206. ISSN: 1533-4406.
121. POTHINENI, N. et al. *Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events*. Am J Cardiol, 2014;114:1841-5. ISSN: 0002-9149.
122. POTTHOFF, A., BERG, T., WEDEMEYER, H. *Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin*. Scand J Gastroenterol, 2009;44:1487–90. ISSN: 1502-7708.

123. POYNARD, T. et al. *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet, 1998; 352: 1426-32. ISSN: 0140-6736.
124. Protocol clinic național. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Chișinău, 2016, p.8 http://old.ms.gov.md/_files/15203-Protocol%2520HCV_DL_2016%2520final_29.03.2016.pdf (citat 10.02.2019).
125. RAHMAN, A., BRANCH A. *Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C?* J Hepatol, 2013; 58: 184-9. ISSN: 0168-8278.
126. REDDY, K. et al. *Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomized, double-blind, non-inferiority phase 3 trial*. Lancet Infect Dis, 2015; 15: 27-35. ISSN: 1473-3099.
127. REICHARD, O., YUN, Z., SONNERBORG, A., WEILAND, O. *Hepatitis C viral RNA titers in serum prior to, during, and after oral treatment with ribavirin for chronic hepatitis C*. J Med Virol, 1993; 41: 99-102. ISSN: 1096-9071.
128. RENET, S. et al. *Extreme Bradycardia After First Doses of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients Receiving Amiodarone: 2 Cases Including a Rechallenge*. Gastroenterology, 2015; 149(6): 1378-1380. ISSN: 0016-5085.
129. ROTH, D. et al. *The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients*. Kidney Int, 1994; 45: 238-44. ISSN: 0085-2538.
130. RUSSU, I. *Terapia hepatitei virale C cronice cu preparate antivirale cu acțiune directă*. Culegerea „Provocarea teoriei în practica medicală curentă”, Iași, Romania, 2019; p.332-339.
131. RUSSU, I. et al. *Eficacitatea tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă în hepatita virală C cronică*. Culegerea de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 2017; p.279-282. ISBN: 978-9975-82-063-9.
132. RUSSU, I., HOLBAN, T. *Eficacitatea preparatelor antivirale cu acțiune directă în tratamentul pacienților cu hepatită virală C cronică*. MJHS, Vol.17 (4), 2018; p.51-59. ISSN: 2345-1467.
133. RUSTGI, V. et al. *Safety and efficacy of recombinant human IL-11 (oprelvekin) in combination with interferon/ribavirin in hepatitis C patients with thrombocytopenia*. Hepatology, 2002; 36: 361A. ISSN: 1527-3350.

134. SAADOUN, D. et al. *Cryoglobulinaemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2006;43:1337-45. ISSN: 1527-3350.
135. SAADOUN, D. et al. *Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study*. Ann Rheum Dis 2015b;1-6. ISSN: 1468-2060.
136. SARKAR, S., SARKAR, R., BERG, T., SCHAEFER, M. *Sadness and mild cognitive impairment as predictors for interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C*. Br J Psychiatry, 2015 Jan;206(1):45-51. ISSN: 1472-1465.
137. SARRAZIN, C. et al. *Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection*. Z Gastroenterol, 2010;48:289-351. ISSN: 1439-7803.
138. SARRAZIN, C. *The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice*. J Hepatol, 2016;64: 486–504. ISSN: 1600-0641.
139. SCHAEFER, M. et al. *Escitalopram for the Prevention of Peginterferon- α 2a–Associated Depression in Hepatitis C Virus– Infected Patients Without Previous Psychiatric Disease. A Randomized Trial*. Ann Intern Med, 2012; 157:94–103. ISSN: 1539-3704.
140. SEYAM, M., FRESHWATER, D., O'DONNELL, K., MUTIMER, D. *Weight loss during pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C*. J Viral Hepat, 2005; 12(5):531-5. ISSN: 1365-2893.
141. SHIFFMAN, M. et al. *Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha*. Hepatology, 2007;46:371-9. ISSN: 1527-3350.
142. SHIHA, G. et al. *Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt*. Gut, 2019 Apr; 68(4):721-728. ISSN: 1468-3288.
143. SMITH, D. et al. *Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes : Updated criteria and genotype assignment web resource*. Hepatology, 2014; 59:318-27. ISSN: 1527-3350.
144. SOTO, B. et al. *Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterallyacquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis*. J Hepatol, 1997; 26: 1-5. ISSN: 1600-0641.
145. STAPLETON, J. et al. *The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae*. J Gen Virol, 2011;92:233-46. ISSN: 1465-2099.

146. STEPHEN E. LIVINGSTON et al. *Factors associated with the progression of fibrosis on liver biopsy in Alaska Native and American Indian persons with chronic hepatitis C*. Canadian Journal of Gastroenterol, 2010 Jul; 24(7): 445–451. ISSN: 1916-7237.
147. SULKOVSKI, M. et al. *Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection*. N Engl J Med, 2014;211–221. ISSN: 1533-4406
148. SULKOVSKI, M. et al. *Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial*. Lancet, 2015; 385, 1087–1097. ISSN: 0140-6736.
149. SULKOVSKI, M. et al. *No Evidence of Reactivation of Hepatitis B Virus Among Patients Treated With LedipasvirSofosbuvir for Hepatitis C Virus Infection*. Clin Infect Dis. 2016;63:1202-1204. ISSN: 1537-6591.
150. SULKOVSKI, M. et al. *Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection*. N Engl J Med, 2014; 370, 211–221. ISSN 1533-4406.
151. SULKOVSKI, M. et al. *Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the sprint-2 trial*. Hepatology, 2013; 57:974-84. ISSN: 1527-3350.
152. SUMMA, V. et.al. *MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants*. Antimicrob Agents Chemother, 2012; 56, 4161–4167. ISSN: 1098-6596.
153. SUSSER, S. et al. *Origin, prevalence and response to therapy of hepatitis C virus genotype 2k/1b chimeras*. J Hepatol, 2017; 67(4):680-686. ISSN: 1600-0641.
154. SUTTON, A. et al. *A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study*. J Viral Hepat, 2008;15:809-16. ISSN: 1365-2893.
155. SVIRTLIH, N. et al. *Older age at the time of liver biopsy is the important risk factor for advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatogastroenterology, 2007;54:2324-7. ISSN: 0172-6390.
156. TAFFARO, M. et al. *Vitiligo Improvement in a Hepatitis C Patient After Treatment With PEG-Interferon α -2A and Ribavirin: A Case Report*. Digestive Diseases and Sciences, 2008; 52(12):3435-7. ISSN: 0163-2116.

157. TAKAYAMA, H., SATO, T., IKEDA, F., FUJIKI, S. *Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection.* Hepatol Res, 2016;46:489-91. ISSN: 1386-6346.
158. TANG, L., MARCELL, L., KOTTILIL, S. *Systemic manifestations of hepatitis C infection.* Infect Agent Cancer, 2016;11:29. ISSN: 1750-9378.
159. TERRAULT, N. et al. *Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response.* Gastroenterology, 2016;151: 1131–1140.e5. ISSN: 0016-5085.
160. TODT, D. et al. *Successful retreatment of a patient with chronic hepatitis C genotype 2k/1b virus with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir.* J Antimicrob Chemother, 2017; May 1;72(5):1541-1543. ISSN: 1460-2091.
161. TOYODA, H. et al. *Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection.* Hepatology, 2018 Feb; 67(2):505-513. ISSN: 1527-3350.
162. TRAN, H., JONES, T., BATEY, R. *The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination Interferon-alpha 2-beta and Ribavirin.* BMC Endocr Disord, 2005;5:8. ISSN: 1472-6823.
163. TYSON, G. et al. *Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients.* Hepatology, 2013;58:538-45. ISSN: 1527-3350.
164. VAN DER MEER, A. et al. *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis.* JAMA, 2012;308:2584-2593. ISSN: 1538-3598.
165. VANDELLI, C. et al. *Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study.* Am J Gastroenterol, 2004;99:855-9. ISSN: 1572-0241.
166. VOGEL, M. et al. *Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection.* Clin Infect Dis, 2009;49:317-9. ISSN: 1537-6591.
167. VOGT, M. et al. *Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening.* N Engl J Med, 1999;341:866-70. ISSN: 1533-4406.

168. WELZEL, T.W. et al. *Early viral kinetics do not differ in patients with varying degrees of fibrosis and cirrhosis in the solar 1 trial*. J. Hepatol, 2015; 62:S263–S864, P0872. ISSN: 1600-0641.
169. WHITW, D., RATZIU, V., EL-SERAG, H. *Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis*. J Hepatol, 2008;49:831-44. ISSN: 1600-0641.
170. WHO, 2016 https://www.who.int/hiv/pub/arv/global-AIDS-update-2016_en.pdf , (accesat 27.12. 2018).
171. WHO, 2018 <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics>, (accesat 10.01. 2019).
172. WIEGAND, S. et al. *Dominance of hepatitis C virus is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon- γ -induced protein 10 levels in HBV/HCV-coinfected patients*. Clin Microbiol Infect, 2015;21:710. e1-9. ISSN: 1469-0691.
173. YU, M. et al. *Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up*. Hepatology, 2013;57:2135-42. ISSN: 1527-3350.
174. 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.
175. ZEUZEM, S. et al. *Telaprevir for retreatment of HCV infection*. N Engl J Med, 2011;364:2417-28. ISSN: 1533-4406.
176. ZEUZEM, S. et al. *Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial*. Ann Intern Med, 2015; 163, 1–13. ISSN: 1539-3704.
177. ZEUZEM, S. et al. *The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection*. J Gastroenterol, 2018; 53, 679–688. ISSN: 1435-5922.
178. ZEUZEM, S. et al. *Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3*. N Engl J Med, 2014; 370, 1993–2001. ISSN: 1533-4406.
179. ZANG, W. et al. *Effects of Interferon-Alpha Treatment on the Incidence of Hyperglycaemia in Chronic Hepatitis C Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PloS One, 2012;7:e39272. ISSN: 1932-6203.

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Russu Irina

Data _____



Informații personale

Nume / Prenume	Rusu Irina
Adresă(e)	Str. Dimineții, 20, MD 2002 Chișinău (Republica Moldova)
Telefon(oane)	(+373 22) 20 53 47 (serviciu) Mob: +37360 05 34 14
E-mail(uri)	irina.rusu@usmf.md
Naționalitate(-ități)	Republica Moldova
Data nașterii	18.08.1969
Sex	Femenin

Experiența profesională

01.09.1998 - prezent	Asistent universitar Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală USMF „N.Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
----------------------	--

Educație și formare

Studii

01.08.1994 – 03.08.1998	Studii postuniversitare prin secundariat clinic la specialitatea Boli infecțioase, USMF N.Testemițanu, Chișinău, R.Moldova
01.09.1988 – 24.06.1994	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie N.Testemițanu, Chișinău, R.Moldova, Facultatea medicină preventivă
01.09.1984 – 01.02.1988	Colegiul de Bază de Medicină din Chișinău, R.Moldova Facultatea Sanitarie și Igienă
01.09.1976-15.06.1984	Școala medie nr.57 Chișinău, R.Moldova

Stagii

01-28.04.2017	Stagiu de specializare în Boli infecțioase Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România
06 – 30.04.2010	Stagiu de specializare în Boli infecțioase Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România
05 – 06.11.2006	Curs de instruire în Bolile infecțioase IMSP SCBI T.Ciorba, Chișinău, Republica Moldova

01 – 02.06.2006	OMI Satellite Symposium, Update in Infectious Pathology Chișinău, Republica Moldova
01.09.2002 – 15.06.2004	Cursuri de limba engleză Direcția generală educație, știință, tineret și sport a Consiliului municipal Chișinău
01-30 martie 2002	Stagiu de specializare în Boli infecțioase Universitatea de medicină și farmacie Gr.T.Popa Iași, România
14 – 29.05.2001	Curs de instruire “Diagnosticul și tratamentul contemporan a glomerulonefritelor și complicațiilor lor” USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
09.04.2001 – 15.06.2001	Curs de instruire „ Psihopedagogia școlii superioare” USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
Participări la foruri științifice internaționale	
2019	Antiviral therapy & Infectious Diseases. 5 th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV. Vilnius, Lithuania
2019	Conferința națională de patologie infecțioasă “Provocarea teoriei în practica medicală curentă”, ediția a V-a. Iași, România
2018	Conferința națională de patologie infecțioasă, ediția a IV-a. “Certitudini și controverse în patologia infecțioasă”. Iași, România
2018	Conferința națională cu participare internațională. „Probleme de patologii infecțioase la frontiere”. Galați, România
2018	Conferința națională cu participare internațională. „The Scientific days of the National Institute for Infectious Diseases”, “Prof. Dr. Matei Bals”. București, România.
2017	Antiviral Therapy and Infectious Diseases. 3 rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. Ljubljana, Slovenia.

Competențe personale
 Limba maternă
 Limbi străine cunoscute

2016 Conferința națională cu participare internațională de patologie infecțioasă. Iași, România

2016 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

româna

rusa, franceza, engleza

Autoevaluare
Nivel european ()*

Rusa
Franceza
Engleza

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	C2	C2	C2	C2
B1	B1	B1	B1	B1
B2	B2	B2	B2	B2