

INFLUENȚA ANTIVIRALELOR CU ACȚIUNE DIRECTĂ CU SAU FĂRĂ RIBAVIRIN ASUPRA PARAMETRILOR HEMATOLOGICI ÎN CIROZA CU VHC

Mariana AVRICENCO¹, Irina RUSSU², Tiberiu HOLBAN²

¹Spitalul Clinic de Boli infecțioase Toma Ciorbă, Chișinău, Republica Moldova

²Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală,
USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, R. Moldova

Rezumat

Antiviralele cu acțiune directă (AAD) au revoluționat tratamentul infecției cu virusul hepatitis C (VHC), în special pentru pacienții cu ciroză hepatică. Scopul acestui studiu a fost de a evalua efectul hematologic al AAD cu sau fără ribavirină la pacienții cu ciroză cu VHC. Studiul a fost realizat pe 144 de pacienți cu ciroză hepatică provocată de VHC, împărțiți în două loturi: lotul I a primit Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir cu ribavirină (RBV) timp de 12 săptămâni, iar lotul II - Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir timp de 24 de săptămâni. La începutul studiului, 31 (21,5%) de pacienți aveau trombocitopenie severă, în timp ce 68 (47,2%) de pacienți aveau trombocitopenie moderată. La sfârșitul terapiei antivirale, 15 (10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($p < 0,001$). De asemenea, la începutul terapiei antivirale, 45 (31,2%) de pacienți aveau valori ale trombocitelor normale, iar la sfârșitul tratamentului, 60 (41,6%) de pacienți aveau valori normale ale trombocitelor. Pacienții care au primit tratamentul cu AAD în asociere cu RBV au avut niveluri ale hemoglobinei mai mari de 110g/l la inițierea terapiei antivirale, datorită anemiei cauzate de RBV. Astfel, la sfârșitul tratamentului antiviral, 12 (16,6%) pacienți din primul grup aveau valori Hb ≤ 109 g/l, în comparație cu doar 1 (1,3%) pacient din al doilea lot ($p < 0,001$). A fost necesară ajustarea dozei de RBV la 26 (36,11%) de pacienți și întreruperea tratamentului cu RBV la 10 (13,8%) pacienți. Răspunsul virologic susținut (RVS) a fost obținut la 136 (94,4%) de pacienți. Eradicarea infecției cu VHC prin obținerea RVS la pacienții cu ciroză hepatică, prezintă o strategie eficientă pentru ameliorarea parametrilor hematologici.

Cuvinte-cheie: trombocitopenie, leucopenie, anemie, ciroză, daclatasvir, ledipasvir, ribavirin

Summary

Influence of direct acting antivirals with/without ribavirin on hematological parameters in cirrhosis with HCV

Direct-acting antivirals (DAAs) have revolutionized the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection, especially for patients with liver cirrhosis. The aim of this study was to evaluate the hematological effect of AAD with/without ribavirin in HCV cirrhosis. The study was realised on 144 patients with cirrhosis HCV: group I - Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir with ribavirin (RBV), for 12 weeks, group II - Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir for 24 weeks. At baseline, 31 (21.5%) patients had severe thrombocytopenia, 68 (47.2%) patients had moderate thrombocytopenia. At the end of antiviral therapy, 15 (10.4%) patients maintained severe thrombocytopenia ($p < 0.001$). At the initiation of antiviral therapy, 45 (31.2%)

patients had normal platelet values, and at the end of treatment, 60 (41.6%) patients had normal platelet values. Patients who started treatment with AAD in combination with RBV had hemoglobin level higher than 110g/l at the initiation of antiviral therapy, the reason being anemia as an effect of RBV administration. Thus, at the end of the antiviral therapy, 12 (16.6%) patients from the first group had Hb values ≤ 109 g/l compared to the second group - 1 (1.3%) patient ($p < 0.001$). RBV dose adjustment was required in 26 (36.11%) patients and RBV discontinuation in 10 (13.8%) patients. Sustained virologic response (SVR) was present in 136 (94.4%) patients. The eradication of HCV infection by obtaining SVR in patients with liver cirrhosis presents an effective strategy in improving the hematological parameters.

Keywords: thrombocytopenia, leukopenia, anemia, cirrhosis, daclatasvir, ledipasvir, ribavirin

Резюме

Влияние противовирусных средств прямого действия с или без рибавирина на гематологические показатели у больных с циррозом ВГС

Противовирусные препараты прямого действия (ПППД) произвели революцию в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), особенно у пациентов с циррозом печени. Цель данного исследования заключалась в оценке гематологического эффекта ПППД с или без рибавирина при циррозе ВГС. Исследование проведено на 144 больных циррозом печени ВГС, разделенных на две группы: I группа получала Софосбувир и Даклатасвир/Ледипасвир с рибавирином (РБВ) в течение 12 недель, II группа получала Софосбувир и Даклатасвир/Ледипасвир в течение 24 недель. На начальном этапе исследования у 31 (21,5%) пациента отмечалась тяжелая тромбоцитопения, в то время как у 68 (47,2%) — умеренная тромбоцитопения. По окончании противовирусной терапии только у 15 (10,4%) больных сохранялась выраженная тромбоцитопения ($p < 0,001$). В начале противовирусной терапии, у 45 (31,2%) пациентов были нормальные показатели тромбоцитов, а к концу лечения этот показатель достиг 60 (41,6%) пациентов. У пациентов, начавших лечение ПППД в сочетании с РБВ, на момент начала противовирусной терапии показатели гемоглобина превышали 110 г/л, что обусловлено анемией как побочным эффектом применения РБВ. Таким образом, по окончании противовирусного лечения уровень Hb ≤ 109 г/л был у 12 (16,6%) больных из первой группы и у 1 (1,3%) пациента из второй группы ($p < 0,001$). Коррекция дозы RBV потребовалась у 26 (36,11%) пациентов и отмена RBV

у 10 (13,8%) пациентов. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был у 136 (94,4%) пациентов. Эрадикация ВГС путем достижения УВО у пациентов с циррозом печени представляет собой эффективную стратегию для улучшения гематологических показателей.

Ключевые слова: тромбоцитопения, лейкопения, анемия, цирроз печени, даклтасвир, ледипасвир, рибавирин

Introducere

Se estimează că, la nivel mondial, infecția cu virusul hepatitic C (VHC) afectează aproximativ 71 de milioane de oameni, asociind manifestări atât hepatice, cât și extrahepatice, inclusiv cu afectarea parametrilor hematologici [1, 2]. Ciroza hepatică cu VHC rămâne o problemă majoră de sănătate publică, iar mecanismele responsabile pentru reglarea hemostazei primare, coagulării și fibrinolizei, care sunt afectate sever în ciroză sunt încă neclare.

Indicii hematologici (IH) permit evidențierea și evaluarea dereglărilor inflamatorii la pacienții cu ciroză, iar dinamica valorilor numerice ale acestor indici (eritrocite, leucocite și trombocite) în complex, ne permit să stabilim prezența hipersplenismului. Studiile au arătat că aproximativ 6-77% dintre pacienții cu ciroză au perturbări ale IH, care includ anemia, trombocitopenia și leucopenia [2, 3]. Etiologia acestor tulburări este multifactorială și include sechestrarea splenică, suprimarea măduvei osoase și perturbarea echilibrului factorilor de stimulare hematopoietică.

Anemia este o complicație frecventă prezentă la majoritatea pacienților cu ciroză hepatică, dar este absentă, adesea, în stadiile incipiente ale bolii. Cel mai frecvent tip de anemie observat la pacienții cu ciroză este anemia normocitară normocromă care este atribuită unei stări inflamatorii cronice [4]. De asemenea, s-a demonstrat că anemia este o manifestare a sindromului hepatorenal. Este important să se efectueze mai multe studii care să stabilească în mod specific semnificația clinică a anomaliilor hematologice în ciroză, cum ar fi anemia. Această afecțiune poate fi observată la 66-75% dintre pacienții cu ciroză hepatică [5]. Deficitul de fier, care este cel mai frecvent tip de anemie, a fost observat la 22% dintre pacienții cu ciroză compensată și 78% la cei cu boală decompensată [5].

În afară de anemie, trombocitopenia și leucopenia sunt alți indici hematologici modificați care se manifestă la pacienții cu ciroză. Trombocitopenia este cea mai frecventă anomalie hematologică observată la acești pacienți (64%-84%), urmată de leucopenie și anemie [2, 3]. Trombocitopenia la pacienții cu VHC cronică este multifactorială; VHC promovează necroinflamația hepatică și fibroza, ducând la afectarea funcției hepatice și scăderea

producției și activității trombopoietinei [6, 7]. De asemenea, există și alte mecanisme, cum ar fi suprimarea măduvei osoase mediată de VHC și prezența autoanticorpilor care pot cauza trombocitopenie imună cronică [2]. Printre pacienții care sunt supuși biopsiei de măduvă osoasă pentru trombocitopenie de etiologie necunoscută, prevalența cirozei poate ajunge până la 35% [8]. Trombocitopenia crește riscul de sângerare și poate limita intervențiile chirurgicale sau procedurile diagnostice planificate, în special la pacienții cu ciroză hepatică [8]. Pacienții cu IH anormali tind să aibă un prognostic mai rezervat și o mortalitate crescută.

În ultimii ani, opțiunile terapeutice pentru pacienții cu VHC au evoluat, fiind revoluționate prin aprobarea și dezvoltarea antiviralelor cu acțiune directă (AAD). Studiile au arătat că anemia a fost o complicație frecventă a terapiei antivirale standard, care constă în administrarea combinată de interferon pegylat și ribavirină, fiind definită prin scăderea nivelului hemoglobinei. Studiile clinice au arătat că, pe lângă anemia indusă de tratament, pacienții cu infecție cronică cu VHC ar putea dezvolta anemie hemolitică autoimună în absența tratamentului cu interferon pegylat și ribavirină [4, 9]. În timp ce terapia bazată pe interferon pentru infecția cu VHC a înregistrat rate scăzute de succes și rate ridicate de întrerupere a tratamentului din cauza efectelor secundare, noile terapii fără interferon se soldează cu rate mai mari de răspuns virusologic susținut (RVS), inclusiv pentru pacienții cu ciroză hepatică [10].

Deși s-a dovedit că cele mai noi scheme de tratament cu AAD depășesc interferonul pegylat și ribavirina în ceea ce privește siguranța și efectele secundare, în Republica Moldova și România utilizarea AAD la pacienții hematologici a fost încă văzută ca o problemă clinică, medicii fiind reticenți în administrarea acestui medicament la acest grup de pacienți (10). Acest aspect ne-a determinat să evaluăm modificările parametrilor hematologici în urma terapiei cu AAD la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC.

Scopul acestui studiu este de a evalua influența AAD (sofosbuvir (SOF) și daclatasvir (DCV)/ledipasvir (LDV) cu sau fără ribavirin timp de 12 și 24 de săptămâni asupra pacienților cu ciroză hepatică, monitorizând modificările parametrilor hematologici în timpul și după tratamentul infecției cu VHC.

Materiale și metode

Cercetarea științifică a fost realizată în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe parcursul anilor 2018-2019. În cadrul acestui studiu, au fost respectate principiile etice fundamentale de cercetare, iar toți pacienții și-au dat acordul informat pentru înrolare

în studiu. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul-verbal nr. 30 din 26.12.2018).

Studiul prospectiv, randomizat a cuprins 144 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică C, care au urmat un tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Criteriile de includere în studiu au fost: (1) prezența cirozei hepatice cu VHC (stadializarea Child-Pugh A, B, C); (2) ARN VHC pozitiv; (3) elastografia ficatului evaluată prin Fibroscan (fibroză F3 > 12.5 kPa, fibroză F4); (4) pacienți naivi sau cu istoric de tratament antiviral cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: (1) sarcina și perioada de alăptare; (2) coinfecția cu HIV, HVA, HVB sau HVD; (3) suprainfecție cu hepatită acută de altă genă; (4) infecții bacteriene acute sau în acutizare; (5) antecedente de boală autoimună; (6) utilizarea drogurilor de agrement (cocaina, metamfetamina, fenilciclina etc.); (7) tratament cu amiodaron; (8) afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, inclusiv carcinom hepatocelular.

Pacienții au fost repartizați în două loturi în funcție de schema de tratament și durata acestuia. Lotul I a primit Sofosbuvir (SOF) (400 mg, *Eva Pharma*, Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) și Daclatasvir (DCV) (60mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan)/Ledipasvir (LDV) (90mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) + Ribavirin (RBV) (200mg, *Hoffmann-La Roche*, Elveția) timp de 12 săptămâni; în timp ce lotul II a primit SOF + DCV / LDV timp de 24 de săptămâni. Repartiția în loturi a fost următoarea: lotul I – 72 de

pacienți, lotul II – 72 de pacienți. Monitorizarea s-a efectuat pe întreaga durată a tratamentului și timp de încă 6 luni după încheierea acestuia. Pe parcursul acestei perioade, au fost evaluați parametrii hematologici, biochimici, virusologici și instrumentali.

Gradul de fibroză hepatică a fost examinat prin Fibroscan. Au fost selectați pacienții cu fibroză F3 (12,5 – 13,9 kPa) și F4 (> 14 kPa).

Prezența infecției cu VHC a fost confirmată prin depistarea anticorpilor Anti HCV și ARN VHC. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și a investigațiilor paraclinice (imagistice, biochimice, serologice și testelor de biologie moleculară).

Datele obținute sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, cu precizarea mediei $\pm$ deviației standard. Pentru analiza statistică a datelor, s-a utilizat programul Excel. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când $p < 0,05$.

Rezultate

Vârsta medie a pacienților din lotul I (L I) a constituit $59,3 \pm 7,8$ ani, variind în limitele dintre 36 și 75 de ani și nu s-a deosebit semnificativ de vârsta pacienților din lotul II (L II) – $59,6 \pm 7,2$ ani, fiind cuprinsă între 35 și 80 de ani ($p > 0,05$).

Din totalul pacienților incluși în studiu, în ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 55 de ani, acestea constituind 102 pacienți (70,8%) ($p < 0,001$). Astfel, în L I, pacienți cu vârsta mai mare de 55 ani au fost 50 (69,4%) și 52 (72,2%) în L II (figura 1).

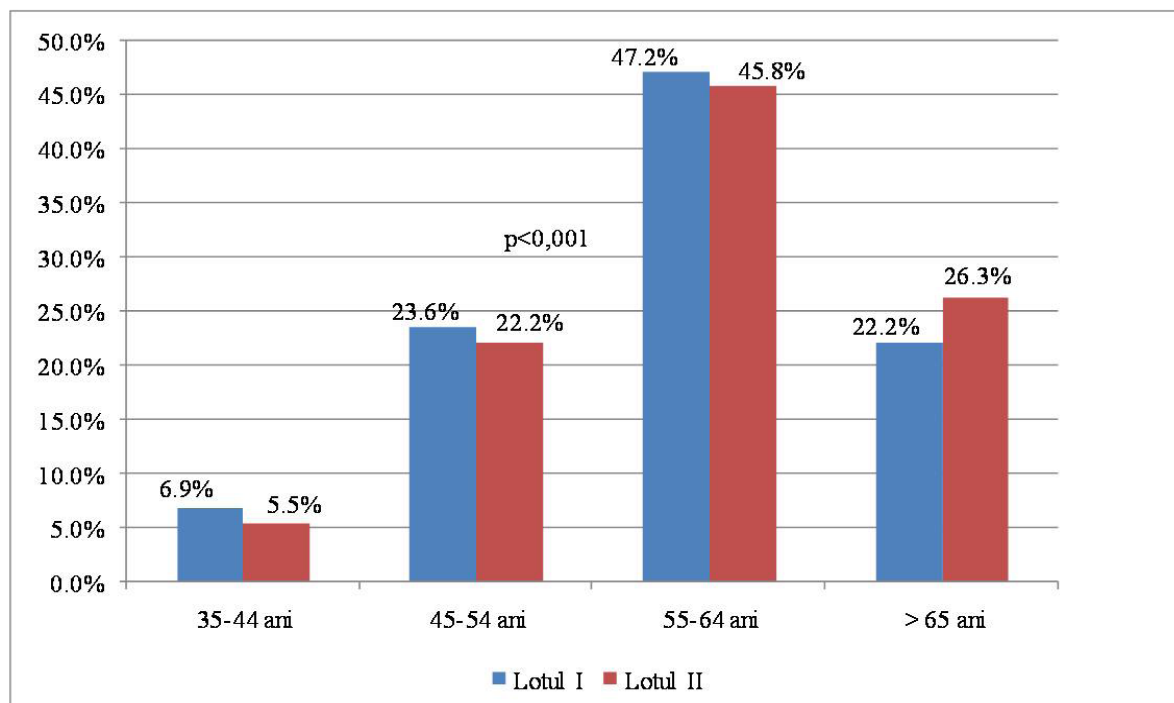


Figura 1. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă

Distribuția după sex a fost următoarea: 59 de femei (40,9%) și 85 de bărbați (59%). În urma analizei efectuate s-a observat o diferență între loturile comparate ($p < 0,01$). Astfel, în lotul I a predominat sexul feminin, cu 41 de persoane (56,9%), în timp ce bărbați au fost în număr de 31 (43%). În lotul II a predominat sexul masculin, cu 54 de persoane (75%), iar femeile au numărat 18 (25%). Vârsta medie a femeilor incluse în studiu în ambele loturi a fost de $61,3 \pm 7,4$ ani în lotul I și $62,2 \pm 5,8$ ani în lotul II, fiind mai mare decât cea a bărbaților: $56,7 \pm 7,6$ ani în lotul de bază și $55,8 \pm 8,9$ ani în lotul II ($p > 0,05$) (figura 2).

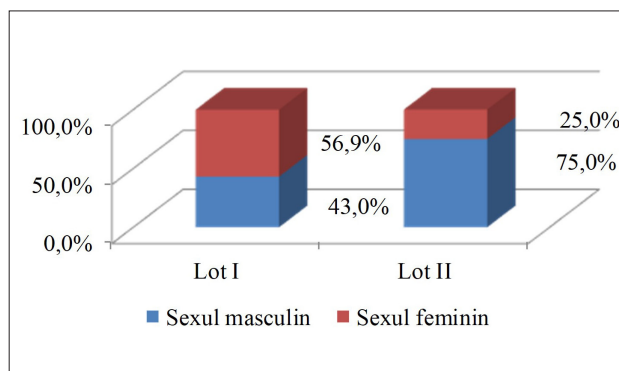


Figura 2. Distribuția pacienților în loturile de studiu după sex

comparativ cu pacienții aflați în stadii mai avansate (B și C) – 54,1% (78/144).

În baza datelor clinice, paraclinice și a investigațiilor imagistice a fost evaluat gradul de decompensare a cirozei hepatice cu VHC la pacienții incluși în studiu. Astfel, ascita s-a înregistrat la 6,9% (10 pacienți) și a variat în intensitate: minimală în 3,4% (5 pacienți), moderată în 2,7% (4 cazuri) și avansată într-un caz (0,6%) (tabelul 1). Varicele esofagiene au fost atestate la 51 de pacienți (35,4%), cu următoarea distribuție în funcție de gradul de severitate: gradul I – 18 cazuri (12,5%), gradul II – 26 de pacienți (18%) și gradul III – 7 persoane (4,8%).

FH este un marker informativ al stadiului de evoluție a infecției cu VHC. Gradul de fibroză a fost evaluat prin efectuarea Fibroscanului. Pentru acest studiu, au fost selectați pacienții cu fibroză F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa). Înainte de inițierea terapiei cu PAAD, s-a constatat că 12 pacienți (8,3%) aveau stadiul F3 (12,5 - 13,9 kPa) după scara Metavir, dintre care 10 (13,8%) pacienți în lotul I și 2 pacienți (2,7%) în lotul II. În același timp, 132 de pacienți (91,6%) prezentau stadiul F4 (>14 kPa) ($p < 0,001$). Totodată, din totalul celor cu stadiul F4 de fibroză, 90 de pacienți din cei 144 (62,5%) aveau un grad avansat (F4>20

Tabelul 1

Caracteristica manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză VHC incluși în studiu

Semne și sindroame clinice	Lotul I n=72	Lotul II n=72	Total n= 144
Hipersplenism, n (%)	18 (19,4%)	22 (30,5%)	40 (27,7%)
ușor	10 (13,8%)	13 (18%)	23 (15,9%)
moderat	6 (8,3%)	7 (9,7%)	13 (9%)
sever	2 (5,5%)	2 (5,5%)	4 (2,7%)
Splenectomie, n (%)	2 (2,7%)	0	2 (1,3%)
Ascită, n (%)	6 (8,3%)	4 (5,5%)	10 (6,9%)
minimă, n (%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	5 (3,4%)
moderată, n (%)	3 (2,7%)	1 (1,3%)	4 (2,7%)
avansată, n (%)	0	1 (1,3%)	1 (0,6%)
Varice esofagiene, n (%)	27 (37,5%)	24 (33,3%)	51 (35,4%)
gr I	9 (12,5%)	9 (12,5%)	18 (12,5%)
gr II	14 (19,4%)	12 (16,6%)	26 (18%)
gr III	4 (5,5%)	3 (2%)	7 (4,8%)

Durata infecției cu virusul hepatic C, de la momentul depistării, a variat între 1 și 39 de ani, în medie fiind de $11,04 \pm 5,4$ ani în lotul I și $8,3 \pm 5,7$ ani în lotul II.

Conform stadializării Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 66 de pacienți (45,8%), 71 de pacienți (49,3%) în clasa B și 7 pacienți (4,8%) în clasa C. Pacienții cu ciroza compensată (Child A) au fost în număr mai mic 45,8% (66/144)

kPa): 45 (62,5%) de pacienți în fiecare lot (figura 3).

Trombocitopenia este un marker al cirozei și al unui prognostic rezervat, complicând frecvent efectuarea procedurilor invazive. Studiul nostru a arătat influența benefică a tratamentului asupra numărului de plachete.

Tendința de creștere a plachetelor s-a remarcat după a doua lună de tratament, indiferent de schema urmată. Media numărului de trombocite la inițierea

terapii antivirale a constituit $105,1 \pm 40,4 \times 10^9/l$ în lotul I, variind în limitele $37-257 \times 10^9/l$ și $115,0 \pm 47,9 \times 10^9/l$ pentru lotul II, cu o variație 25 și $313 \times 10^9/l$ ($p > 0,05$). După încheierea tratamentului, valorile medii ale numărului de trombocite au crescut la $123,0 \pm 42,3 \times 10^9/l$ în lotul I și la $126,6 \pm 41,0 \times 10^9/l$ în lotul II, fără a prezenta o semnificație statistică ($p > 0,05$).

la 69 de pacienți (47,9%), cu 39 (54,1%) în lotul I și 30 de bolnavi (41,6%) în lotul II ($p > 0,05$). Valorile normale ale trombocitelor ($> 120 \times 10^9/l$), la începutul terapiei antivirale au fost înregistrate la 45 de pacienți (31,2%), dintre care 19 (26,3%) în lotul I și 26 (36,1%) în lotul II. La sfârșitul tratamentului, valori normale ale trombocitelor au înregistrat 60

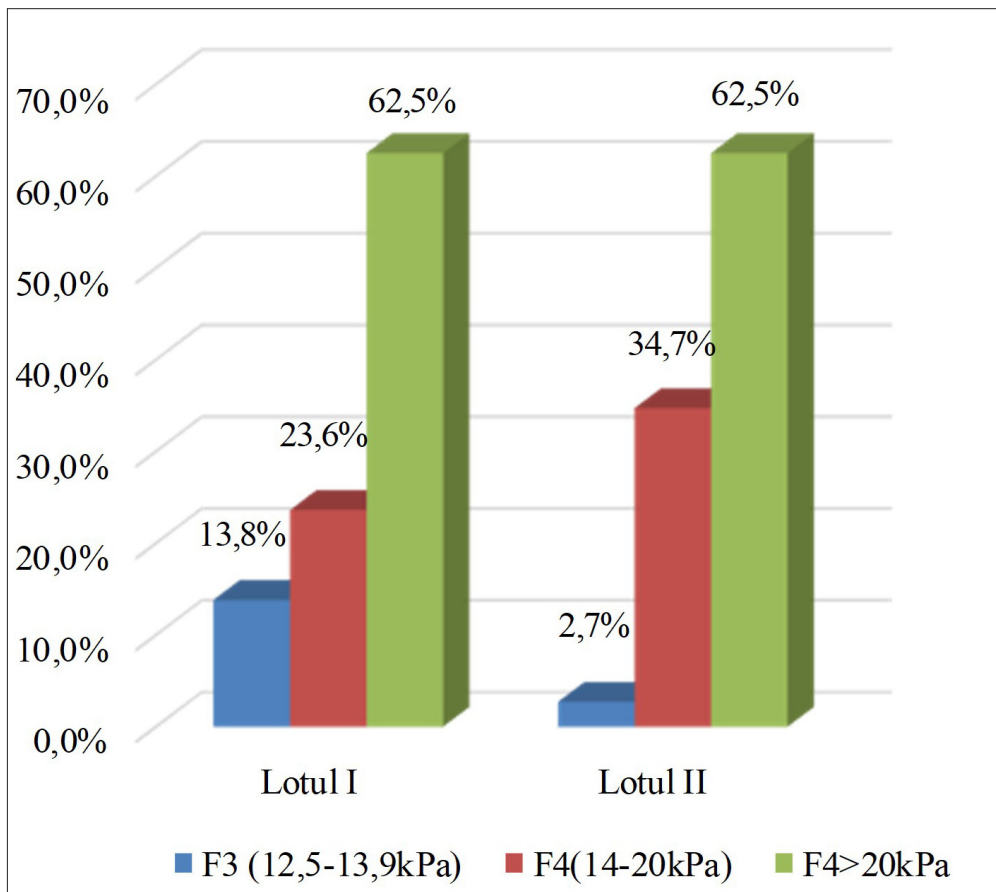


Figura 3. Repartiția pacienților după stadiul de fibroză, la inițierea terapiei cu AAD

La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenia severă ($25 - 69 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 31 (21,5%) de pacienți, dintre care 15 (20,8%) în lotul I și 16 (22,2%) în lotul II. Trombocitopenia moderată ($70 - 120 \times 10^9/l$) a fost identificată la 68 (47,2%) de pacienți, cu 38 (52,7%) de pacienți în lotul I și 30 (41,6%) în lotul II.

La sfârșitul terapiei antivirale, 15 (10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($25 - 69 \times 10^9/l$) ($p < 0,001$) (tabelul 2). Comparând dinamica valorilor trombocitopeniei severe între loturi până la tratament (20,8% (15/72) din cazuri în lotul I și 22,2% (16/72) de pacienți în lotul II) și după tratamentul antiviral, s-a remarcat o reducere mai mare a numărului de pacienți după tratament în lotul I – 8,3% (6/72) dintre cazuri ($p < 0,05$), comparativ cu lotul II – 12,5% (9/72 pacienți) ($p > 0,05$). După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat

de pacienți (41,6%) ($p > 0,05$), cu 27 (37,5%) în lotul I și 33 (45,8%) în lotul II (tabelul 2).

La inițierea tratamentului, leucopenia ($1,8-3,9 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 63 (43,75%) de pacienți, cu 30 (41,6%) în lotul I și 33 (45,8%) în lotul II (tabelul 3).

Analizând numărul pacienților care au continuat să aibă leucopenie după tratamentul cu AAD în ambele loturi, am constatat o scădere semnificativă a acestora în ambele loturi ($p < 0,05$). Astfel, după tratament, leucopenia ($2,7 - 3,9 \times 10^9/l$) s-a păstrat la 30 de pacienți (20,8%), cu 19 (26,3%) în lotul I și 11 (15,2%) în lotul II. Comparând numărul de pacienți cu valorile normale ale leucocitelor din cele două loturi de studiu până și după finalizarea tratamentului antiviral, s-a remarcat o creștere semnificativă în ambele loturi (tabelul 3).

Tabelul 2*Dinamica numărului de plachete la pacienții tratați cu AAD*

Valorile parametrilor hematologici	Lot I n=72		Lot II n=72		P ₁₋₂ , 95%ÎI	P ₃₋₄ , 95%ÎI
	Inițiere terapie	Sfârșit terapie	Inițiere terapie	Sfârșit terapie		
	1	2	3	4		
Media nr. trombocite* $\times 10^9/l$, n (%)	105,1 $\pm$ 40,4	123,0 $\pm$ 42,3	115,0 $\pm$ 47,9	126,6 $\pm$ 41,0	0,01, 6,8 (4,27-31,52)	0,12, 7,4 (-3,08-26,28)
Severă, (25-69 $\times 10^9/l$), n (%)	15 (20,8%)	6 (8,3%)	16 (22,2%)	9 (12,5%)	0,03, 2,8 (1,05-7,95)	0,12, 2 (0,81-4,88)
Moderată, (70-120 $\times 10^9/l$), n (%)	38 (52,7%)	39 (54,1%)	30 (41,6%)	30 (41,6%)	0,86, 0,9 (0,49-1,82)	1, 1 (0,51-1,93)
N*, (>125 $\times 10^9/l$), n (%)	19 (26,3%)	27 (37,5%)	26 (36,1%)	33 (45,8%)	0,15, 0,5 (0,29-1,21)	0,23, 0,6 (0,34-1,30)

Nota: *Norma

Prin urmare, în lotul I valori normale ale leucocitelor până la tratament au prezentat 42 de pacienți (58,3%), iar după tratamentul cu PAAD 53 de bolnavi (73,6%) ($p < 0,05$). În lotul II a fost observată aceeași tendință cu o creștere semnificativă a numărului de pacienți cu valori normale ale leucocitelor după tratamentul antiviral: 61 (84,7%) de pacienți, comparativ cu 39 (54,1%) de pacienți înainte de inițierea terapiei antivirale ($p < 0,001$) (tabelul 3).

Analizând valorile hemoglobinei la pacienți la începutul terapiei antivirale, nu am constatat diferențe statistic veridice în ambele loturi: 134,1 $\pm$ 12,2g/l în lotul I și 130,4 $\pm$ 11,7g/l în lotul II ($p > 0,05$) (tabelul 4). Totuși, după încheierea terapiei antivirale, s-a remarcat o scădere a valorii medii a Hb în ambele loturi, dar fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

Pacienții care au început tratamentul cu SOF și LDV/DCV în asociere cu RBV au avut valori ale Hb

Tabelul 3*Evoluția numărului de leucocite la pacienții tratați cu AAD*

Valorile parametrilor hemat.	Lot I n=72		Lot II n=72		P ₁₋₂ , 95%ÎI	P ₃₋₄ , 95%ÎI
	Inițiere trat.	Sfârșit trat.	Inițiere trat.	Sfârșit trat.		
	1	2	3	4		
Media nr. leucocite $\times 10^9/l$	4,5 $\pm$ 1,3	4,54 $\pm$ 0,8	4,2 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 0,8	0,82, 0,18 (-0,31-0,39)	<0,0001, 0,1 (0,46-1,13)
Leucopenie* $\times 10^9/l$, n (%)	30 (41,6)	19 (26,3)	33 (45,8)	11 (15,2)	0,05, 1,9 (0,98-4,02)	0,0001, 4,6 (2,12-10,35)
N** $\times 10^9/l$, n (%)	42 (58,3)	53 (73,6)	39 (54,1)	61 (84,7)	0,05, 0,5 (0,24-1,01)	0,0001, 0,2 (0,09-0,47)

Nota: *1,8-3,9 $\times 10^9/l$, **Norma (4-10,2 $\times 10^9/l$)

mai mari de 110 g/l la inițierea terapiei antivirale, din cauza anemiei induse de administrarea RBV. Astfel, la sfârșitul tratamentului antiviral, 12 (16,6%) pacienți din lotul I au avut valori ale $Hb \leq 109$ g/l, comparativ cu un singur pacient (1,3%) din lotul II ($p < 0,001$).

La inițierea terapiei antivirale în ambele loturi, indiferent de schema de tratament urmată, s-a înregistrat un număr egal de pacienți cu valori ale $Hg > 120$ g/l ($p > 0,05$) (tabelul 4). Totuși, după tratament, în lotul I numărul pacienților cu valori ale $Hb > 120$ g/l, s-a micșorat semnificativ: de la 56 (77,7%) de pacienți la inițierea terapiei antivirale la 42 (58,3%) după tratament ($p < 0,05$), comparativ cu lotul II, unde la inițierea terapiei antivirale au fost 77,7% (56/72 de pacienți), iar după tratament numărul acestora a crescut la 80,5% (58/72) ($p > 0,05$). Ulterior, comparând numărul pacienților din cele două loturi cu valori ale $Hb > 120$ g/l după tratament, am constatat că pacienții care au urmat schema de tratament în asocieră cu RBV au fost în număr semnificativ mai mic: 42 (58,3%), comparativ cu lotul care a urmat tratamentul cu AAD fără RBV – 58 (80,5%) de pacienți ($p < 0,01$).

Majoritatea efectelor adverse au fost legate de administrarea de RBV (lotul I), ceea ce a impus ajustarea dozelor. Anemia indusă de RBV poate fi moderată

sau severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau chiar întreruperea terapiei cu acest preparat.

Valoarea minimă a Hb înregistrată după tratament în lotul I a fost de 95 g/l și 101 g/l în lotul II. La 6 luni după finalizarea terapiei antivirale, un singur pacient (1,3%) din lotul I a avut valorile Hb – 89 g/l, care a fost asociată cu o hemoragie digestivă superioară suportată la 3 luni după încheierea tratamentului antiviral, iar trei pacienți (4,%) au prezentat valori ale Hb între 100-110 g/l. În lotul II, la 6 luni după încheierea terapiei cu PAAD, un pacient (1,3%) a prezentat valori ale Hg 101 g/l, iar ceilalți (71 din 72 de pacienți) au avut $Hb > 110$ g/l.

Estimând indicii hemoleucogramei la pacienții din studiu, am determinat scăderea valorilor VSH după tratament, dar fără semnificație statistică ($p > 0,05$) (tabelul 4). Analizând valoarea VSH după tratament în ambele loturi, am constatat diferențe statistic semnificative ($p < 0,001$). Valorile normale ale VSH până la tratament au fost înregistrate la 67 de pacienți (46,5%), iar după tratament, la 120 de pacienți (83,3%), fiind în număr egal în ambele loturi (60 de pacienți în fiecare) ($p < 0,001$).

Îmbunătățirea valorilor indicilor hematologici după administrarea terapiei antivirale, indiferent

Tabelul 4

Evoluția numărului de leucocite la pacienții tratați cu AAD

Valorile parametrilor hemat.	Lot I n=72		Lot II n=72		P _{1-2'} 95%ÎI	P _{3-4'} 95%ÎI
	Inițiere trat.	Sfârșit trat.	Inițiere trat.	Sfârșit trat.		
	1	2	3	4		
Media Hb*, g/l	134,1±12,2	121,0±12,6	130,4±11,7	129,5±8,6	<0,0001, 1,4 (-15,94-10,05)	0,59, 1,7 (-4,28-2,48)
≤109 g/l, n (%)	0	12 (16,6)	5 (6,9)	1 (1,3)	0,01, 0,03 (0,01-0,57)	0,13, 5,2 (0,60-46,53)
110-120 g/l, n (%)	16 (22,2)	18 (25)	11 (15,2)	13 (18)	0,69, 0,8 (0,39-1,85)	0,65, 0,8 (0,33-1,97)
>120 g/l, n (%)	56 (77,7)	42 (58,3)	56 (77,7)	58 (80,5)	0,01, 2,5 (1,20-5,17)	0,68, 0,8 (0,37-1,89)
Media VSH** mm/h	18,5±12	12±5	19±9	13,2±5,4	<0,0001, 1,53 (-9,52-3,47)	<0,0001, 1,2 (-8,24-3,35)
N*** mm/h, n (%)	37 (51,3)	60 (83,3)	30 (41,6)	60 (83,3)	0,0001, 0,2 (0,09-0,45)	<0,0001, 0,14 (0,06-0,31)
>N, n (%)	35 (48,6)	12 (16,6)	42 (58,3)	12 (16,6)	0,0001, 4,7 (2,18-10,24)	<0,0001, 7 (3,21-15,22)

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

de schema de tratament urmată, sugerează o ameliorare a procesului inflamator prezent înainte de tratament.

Răspuns virusologic la tratamentul cu AAD, cu sau fără RBV și ARN-VHC nedetectabil la încheierea terapiei, au prezentat 142 de pacienți (98,6%): 70 (97,2%) în lotul I și 72 (100%) în lotul II. La 6 luni după finalizarea terapiei cu AAD, RVS au obținut 136 de pacienți (94,4%): 67 (93,05%) în lotul I și 69 (95,86%) în lotul II. La 12 luni după încheierea terapiei antivirale cu AAD, 134 de pacienți (93,05%) au avut ARN VHC nedetectabil: 66 (91,6%) în primul lot și 68 (94,4%) în cel de-al doilea lot (*figura 4*).

Prin urmare, 134 de pacienți (93,05%) au obținut RVS la tratamentul cu AAD, iar eșec la tratament au avut 10 pacienți (6,9%). De asemenea, s-a constatat că 8 din 10 pacienți (80%) cu eșec la tratament au prezentat un grad avansat de fibroză (>20 kPa, scara Metavir) și trombocitopenie semnificativă ($55 - 80 \times 10^9/l$).

După finalizarea terapiei antivirale, au fost înregistrate 7 decese, ceea ce reprezintă 4,8% din totalul pacienților tratați. Din aceste decese, 6 (85,7%) au fost asociate cu CHC, iar un pacient (14,2%) a fost diagnosticat cu cancer de cap de pancreas la două luni după încheierea tratamentului.

Doza de RBV a fost administrată în funcție de masa corporală a pacienților: >75kg – 1200 mg (6 tab/zi), ≤75kg – 800 mg/zi (4 tab/zi). Masă corporală ≤ 75kg au avut 30 de pacienți (41,6%). Doza de RBV au redus 26 de pacienți (36,1%): 11 (15,2%)

au urmat schema SOF+DCV+RBV și 15 (20,8%) au urmat schema SOF+LDV+RBV. Tratamentul cu RBV a fost întrerupt la 10 pacienți (13,8%): 9 dintre aceștia (12,5%) după prima lună de tratament, iar un pacient (1,3%) după a doua lună. Ajustarea dozelor sau întreruperea terapiei cu RBV a fost necesară în principal pentru pacienții cu ciroză hepatică în stadiu avansat (stadiul Child-Pugh B, C) în ambele loturi. Doza completă de RBV până la sfârșitul tratamentului a fost urmată de 36 de pacienți (50%).

Reacții adverse majore, care ar impune întreruperea tratamentului cu AAD, nu au fost înregistrate. Totuși, efectele adverse observate ale acestor preparate nu au avut un impact semnificativ asupra răspunsului la terapia antivirală.

Discuții

Anomaliile indicilor hematologici sunt asociate cu un risc crescut de sângerare și infecție. Ficatul joacă un rol esențial în menținerea homeostaziei în organism. Orice perturbare a acestui proces dinamic are ca rezultat numeroase disfuncționalități, printre care se numără și manifestări hematologice precum anemia, leucopenia și trombocitopenia.

Sechelele fiziopatologice ale cirozei afectează negativ funcțiile sintetice și imunologice ale ficatului. Aceasta se manifestă prin disfuncții hematologice, inclusiv anemie. Anemia în ciroză este, de obicei, legată de factori precum hemoragia, deficitul de fier și nutriția precară, iar patogenезa sa este complexă.

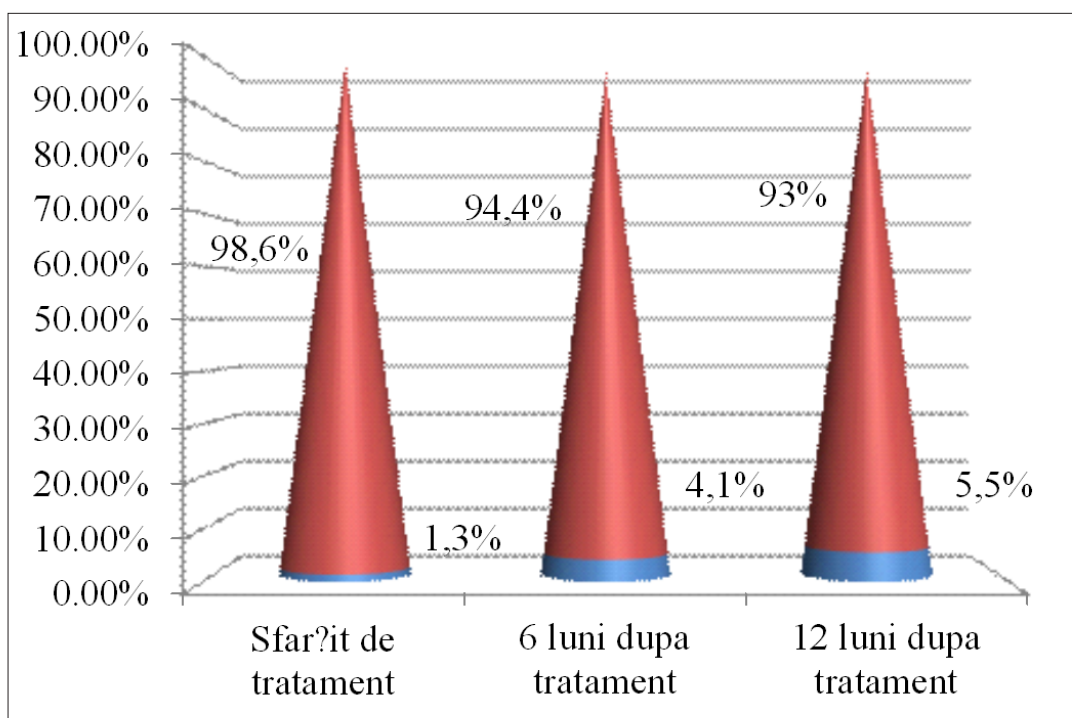


Figura 4. Răspunsul la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC

Trombocitopenia este o anomalie hematologică frecventă observată în bolile hepatice. Pacienții cu boală hepatică avansată prezintă adesea trombocitopenie, iar unele studii au sugerat că trombocitopenia poate fi un predictor independent al mortalității [11]. În acest studiu, s-a observat că numărul de trombocite a crescut în timpul tratamentului cu AAD, mai ales după a 8-a săptămână. Este puțin probabil ca acest efect să fie cauzat de o ameliorare a fibrozei hepatice într-un timp atât de scurt. Totuși, un alt studiu a arătat că numărul de trombocite a fost mai mare decât valorile inițiale după urmărirea pe termen mai lung, până la 72 de săptămâni după finalizarea tratamentului cu AAD [12]. Acest efect pe termen lung poate fi legat de ameliorarea fibrozei hepatice.

Studiile au arătat că majoritatea pacienților tratați cu AAD prezintă o îmbunătățire a funcției hepatice după obținerea unui RVS. Totuși, există cazuri în care unii pacienți cu ciroză hepatică păstrează valori anormale persistente ale testelor funcției hepatice și parametrilor hematologici chiar și după obținerea RVS [13]. Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele studiului nostru.

Un studiu efectuat de Yuya Seko et al. (2020) a arătat că oscilațiile numărului de trombocite după obținerea RVS, realizat prin terapia cu AAD, pot fi corelate cu schimbarea volumului ficatului. Astfel, pacienții care prezintă o ameliorare mai lentă a numărului de trombocite pot avea o capacitate regenerativă mai redusă a ficatului [13]. Prin urmare, numărul de trombocite după RVS obținut de terapia cu AAD poate fi considerat un marker hepatic neinvaziv de regenerare hepatică și, în consecință, trebuie monitorizat în timp.

Evaluarea stadiului de fibroză hepatică este importantă, deoarece gradul de fibroză hepatică determină necesitatea tratamentului antiviral și poate ajuta la stabilirea duratei optime a terapiei, precum și a celui mai potrivit regim [14, 15, 16].

Majoritatea pacienților tratați cu AAD prezintă o îmbunătățire a funcției hepatice după obținerea unui RVS. Cu toate acestea, unii pacienți au rezultate anormale persistente ale testelor funcției hepatice după RVS. Numărul de trombocite crește după RVS, iar modificările numărului de trombocite au fost mai mari la pacienții care au obținut un RVS decât la cei fără RVS după terapia cu AAD [12].

În baza unor studii efectuate, inclusiv propriul nostru studiu, putem concluziona că valorile trombocitelor înainte de tratament pot fi influențate de replicarea virală, în timp ce numărul de trombocite după tratament este mai stabil și poate oferi o reprezentare mai bună a severității fibrozei hepatice

[16, 19]. Acest fapt ne permite să concluzionăm că biomarkerii și IH după tratament, în comparație cu cei mășurați înainte de tratament, pot servi ca predictorii mai preciși pentru dezvoltarea pe termen lung a CHC la pacienții cu infecție cronică cu VHC tratați cu AAD.

Având în vedere aceste considerații, credem că biomarkerii și IH mășurați după tratament sunt mai relevanți în prezicerea rezultatelor pe termen lung decât cei mășurați înainte de tratament.

Cea mai dificilă problemă din era AAD este capacitatea de a prezice dezvoltarea Carcinomului hepatocelular (CHC) după obținerea unui RVS la 12 și 24 săptămâni. Studiile anterioare au arătat că factorii gazdă și hepatici, cum ar fi numărul de trombocite, sunt predictorii importanți ai CHC [16, 17, 18]. Fibroza hepatică este un factor de risc important pentru dezvoltarea CHC după RVS la pacienții cu infecție persistentă cu VHC. Cu toate acestea, deoarece gradul de fibroză hepatică se poate modifica în urma eradicării VHC după RVS, nu este clar dacă predicția dezvoltării CHC bazată pe fibroza hepatică la momentul inițial rămâne valabilă.

Cu toate că incidența și factorii de risc pentru dezvoltarea CHC după RVS nu sunt încă pe deplin elucidați, este cunoscut faptul că CHC se poate dezvolta după RVS și se recomandă supravegherea continuă a pacienților pentru CHC după eradicarea infecției cu VHC [18, 19, 20].

Concluzii

1. Tratamentul cu AAD cu sau fără RBV a avut un impact benefic asupra evoluției indicilor hematologici în ambele loturi de pacienți. S-a observat o tendință de creștere a numărului de leucocite și trombocite în ambele scheme de tratament. Cu toate acestea, s-a constatat că în lotul II numărul pacienților cu valori normale ale trombocitelor și leucocitelor după tratament a fost mai mare: 45,8% pentru trombocite și 84,7% pentru leucocite, comparativ cu lotul I, care a înregistrat 37,5% și, respectiv, 73,6%.

2. La inițierea terapiei antivirale în ambele loturi, indiferent de schema de tratament urmată, a fost un număr egal de pacienți cu valori ale Hb mai mari de 120g/l ($p>0,05$). Însă, după tratament, s-a observat că pacienții care au urmat schema de tratament în asociere cu RBV au fost în număr semnificativ mai mic: 42 (58,3%) comparativ cu lotul care a urmat tratamentul cu PAAD fără RBV – 58 de pacienți (80,5%) ($p<0,01$).

3. Tratamentul antiviral cu SOF și LDV/DCV, cu sau fără RBV, cu o durată de 12 până la 24 de săptămâni, a condus la obținerea unui RVS la peste 93% din pacienții cu ciroză hepatică virală C (lotul I – 66 de pacienți (91,6%) și 68 de pacienți (94,4%) în lotul II).

4. Majoritatea efectelor adverse ale tratamentului antiviral la bolnavii cu ciroză hepatică virală C au fost legate de administrarea de RBV, de aceea a fost necesară ajustarea dozei la 26 de pacienți (36,11%) și anularea terapiei cu acest preparat la 10 pacienți (13,8%).

5. Tratamentul a fost, în ansamblu, bine tolerat în ambele loturi, iar reacții adverse majore care ar fi justificat întreruperea tratamentului cu PAAD nu au fost înregistrate.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. In: *J Hepatol*. 2018, 69, pp. 461–511.
2. Lingas E. Hematological Abnormalities in Cirrhosis: A Narrative Review. In: *Cureus*. 2023, nr. 15(5), e39239.
3. Amir A., Qamar N., Grace R., Guadalupe G. T., Bosch J., Andrew K. et al. Incidence, Prevalence, and Clinical Significance of Abnormal Hematologic Indices in Compensated Cirrhosis. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009, nr. 6(7), pp. 689–695.
4. Manish M., Saurabh D., Kapoor R., Sharad S., Singh A. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity. In: *World J Clin Cases*. 2022, nr 10(3), pp. 777–789.
5. Scheiner B., Semmler G., Maurer F., Schwabl P., Bucsics T., Paternostro R. et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. In: *Liver Int*. 2020, nr. 40(1), pp. 194–204.
6. Kanda T., Matsuoka S., Moryama M. Hepatitis C virus genotype 4-infection and interferon-free treatment in Egypt. In: *Hepatology International*. 2018, nr. 12(4), pp. 291–293.
7. Ravi S., Wu G. Y. Pathogenesis of Thrombocytopenia in Chronic HCV Infection: A Review. In: *J Clin Transl Hepatol*. 2020, nr. 8(2), pp.184–191.
8. Sheikh, M. Y., Raoufi R., Atla, P. R. Prevalence of cirrhosis in patients with thrombocytopenia who receive bone marrow biopsy. In: *Saudi J Gastroenterol*. 2012, nr. 18(4), pp. 257–262.
9. Chao T. C., Chen C. Y., Yang Y. H., Chen P. M., Chang F. Y., Lee S. D. Chronic hepatitis C virus infection associated with primary warm-type autoimmune hemolytic anemia. In: *J. Clin. Gastroenterol*. 2001, nr 33, pp. 232–233.
10. Marincu I., Bratosin F., Curescu M., Suciu O. Direct-Acting Antiviral Use for Genotype 1b Hepatitis C Patients with Associated Hematological Disorders from Romania. In: *Medicina*. 2021, nr. 57(9), p. 986.
11. Mitchell O., Feldman D., Diakow M., Sigal S. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. In: *Hepat Med*. 2016, nr. 8, pp. 39–50.
12. Gomez-Camarero J., Linares P., Calvo S. Long-term evolution of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis after sustained virological response with direct antiviral agents. In: *J Hepatol*. 2018, nr. 68, S549.
13. Seko Y., Moriguchi M., Takahashi A., Okishio S., Kataoka S. The Association between the Platelet Count and Liver Volume in Compensated Cirrhosis Patients after the Eradication of Hepatitis C virus by Direct-acting Antivirals. In: *Internal Medicine*. 2020, nr. 59 (15), pp. 1811–1817.
14. Ioannou G. N., Feld J. J. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? In: *Gastroenterology*. 2019, 156(2), pp. 446–460.
15. Saif-Al-Islam M., Abdelaal U., Younis M., Algany H., Khalaf S. Effect of Direct-Acting Antiviral Therapy on Thrombocytopenic Patients with Hepatitis C Virus-Related Chronic Liver Disease. In: *Gastroenterology Research and Practice*. 2021, ID 8811203.
16. Huang C. F., Yeh M. L., Huang C. I. et al. Post-treatment fibrotic modifications overwhelm pretreatment liver fibrosis in predicting HCC in CHC patients with curative antivirals. In: *Hepatol Int*. 2018, nr. 12, pp. 544–551.
17. Jer-Wei W., Tai-Chung T. Make platelet count great again: Direct-acting antiviral agent therapy in patients with chronic hepatitis C. In: *Adv Dig Med*. 2019, nr. 6, pp. 91–92.
18. Toyoda H., Tada T., Yasuda S., Mizuno K., Ito T., Kumada T. Dynamic evaluation of liver fibrosis to assess the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response. In: *Clin Infect Dis*. 2020, 70(6), pp. 1208–1214.
19. Toyoda H., Tada T., Kumada T. et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. In: *Gastroenterol Hepatol*. 2015, nr. 30, pp. 1183–1189.
20. Aleman S., Rahbin N., Weiland O. et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. In: *Clin Infect Dis*. 2013, nr. 57, pp. 230–236.
21. AASLD-IDS HCV Guidance. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. In: *Clin Infect Dis*. 2018, 67 (10), pp. 1477–1492.

Autor corespondent:

Mariana Avricenco, studentă-doctorandă,
Catedra de boli infecțioase, tropicale
și parazitologie medicală,
USMF Nicolae Testemițanu,
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă
tel.: +37369593077,
e-mail: avricencomariana@gmail.com.