

CARACTERISTICILE CLINICE ȘI PARACLINICE ALE INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITIC B ȘI RĂSPUNSUL LA TERAPIA ANTIVIRALĂ

Mirabela MAXIMCIUC¹, Ina BÎSTRÎȚCHI¹, Irina RUSSU¹, Stela COJOCARU¹, Valentina POTÎNG-RAȘCOV¹, Natalia DUBINEANSCHI¹, Pavel MICȘANSCHI¹, Tiberiu HOLBAN¹, Mariana AVRICENCO², Adrian OSIPOV²

¹ Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, IP USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova,

² Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Rezumat

Infecția cronică cu virusul hepatitic B (VHB) continuă să fie o problemă de sănătate publică la nivel mondial. Tratamentul antiviral cu analogii nucleoz(t)idici cu prag ridicat de rezistență reprezintă tratamentul de elecție, datorită eficacității antivirale înalte și profilului de siguranță. S-a efectuat studiu retrospectiv, bazat pe analiza fișelor de observație a 50 de pacienți cu infecție cronică cu VHB naivi și experimentați în tratament, care au administrat tratament antiviral cu AN în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” în perioada 2019-2021. Vârsta medie a pacienților a fost de $49,12 \pm 1,59$ ani, pacienții de sex masculin reprezentând 72%. Din totalul pacienților, 88% au fost diagnosticați cu hepatită virală B cronică. Grupul de pacienți a inclus 27 de pacienți naivi și 23 de pacienți experimentați în tratament. Răspunsul virologic (RV) la 24 luni de tratament a fost obținut în 73,68%, iar ponderea cea mai mare a revenit pacienților din lotul II (88,89%). Tratamentul cu AN a arătat rate ridicate de RV și un profil de siguranță favorabil pentru pacienții naivi și experimentați în tratament. Tratamentul antiviral se desfășoară timp îndelungat, ceea ce impune o aderență strictă din partea pacientului și monitorizare clinică și paraclinică minuțioasă, cu respectarea criteriilor de întrerupere, fără a afecta pronosticul pe termen lung și pentru a preveni exacerbarea evoluției bolii.

Cuvinte-cheie: analogii nucleoz(t)idici, VHB, răspuns virologic

Summary

Clinical and paraclinical features of chronic hepatitis B virus infection and response to antiviral therapy

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection remains a global public health problem. Antiviral treatment with high barrier resistance nucleos(t)idic analogues is the treatment of choice due to their high antiviral efficacy and safety profile. A retrospective study was conducted based on the analysis of the observation records of 50 treatment-naive and treatment-experienced patients with chronic HBV infection who received antiviral treatment with AN at the Clinical Hospital of Infectious Diseases „Toma Ciorbă” during 2019-2021. Our study showed high VR rates and a favourable safety profile for naive patients and treatment-experienced patients. Mean age was 49.12 ± 1.59 years, 72% male patients. 88% of patients were with chronic viral hepatitis B. Of the 50 patients studied, 27 patients were treatment naive and 23 patients were treatment

experienced. Virologic response (VR) at 24 months of treatment was achieved in 73.68%, with the highest proportion of patients in group II (88.89%). Treatment with AN showed high VR rates and a favorable safety profile for treatment-naive and treatment-experienced patients. Antiviral treatment is long-term, which requires patient adherence and careful clinical and paraclinical monitoring, respecting the criteria for discontinuation without affecting the long-term prognosis, such as exacerbation of disease progression.

Keywords: nucleos(t)idic analogues, HBV, virological response

Резюме

Клинические и параклинические особенности хронической инфекции вирусом гепатита В и ответ на противовирусную терапию

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. Противовирусное лечение высокопороговыми аналогами нуклео(т)идов является методом выбора из-за его высокой противовирусной эффективности и профиля безопасности. Проведено ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезни 50 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, наивных и опытных в лечении, которые получали противовирусное лечение АН в Клинической инфекционной больнице «Томы Чорбэ» в течение 2019-2021 гг. Средний возраст составил $49,12 \pm 1,59$ года, 72% пациентов мужского пола. У 88% больных был хронический вирусный гепатит В. Из 50 обследованных пациентов 27 пациентов были наивными и 23 пациента уже получали лечение. Вiroлогический ответ (ВО) через 24 мес. лечения получен у 73,68%, причем наибольшая доля принадлежала пациентам II группы (88,89%). Лечение АН показало высокие показатели ВО и благоприятный профиль безопасности как для пациентов, ранее не получавших лечение, так и для пациентов, ранее проходивших лечение. Противовирусное лечение проводится в течение длительного времени, что требует приверженности пациентов и тщательного клинического и параклинического наблюдения с соблюдением критериев отмены без влияния на отдаленный прогноз в виде обострения течения заболевания.

Ключевые слова: аналоги нуклеозидов, ВГВ, вирусологический ответ

Introducere

Infecția cronică cu virusul hepatitic B (VHB) prezintă o problemă de sănătate publică globală. Potrivit estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2019, aproximativ 296 de milioane de persoane la nivel mondial suferă de infecție cronică cu VHB, cu 1,5 milioane de persoane nou infectate și aproximativ 820.000 de decese anual, predominant din cauza cirozei și a carcinomului hepatocelular (HCC) [17].

Prevalența globală a AgHBs este 3,5%, cu diferențe în funcție de regiune. Ponderea cea mai mare a infecției este în Regiunea Pacificului de Vest și în Regiunea Africană, cu 116 milioane și, respectiv, 81 de milioane de cazuri. Urmează Regiunea Mediteraneană de Est cu 60 de milioane de infecții și Regiunea Asiei de Sud-Est cu 18 milioane de cazuri. În Regiunea Europeană și Regiunea Americană sunt înregistrate 14 milioane, respectiv, 5 milioane de cazuri [3, 6, 17].

În Republica Moldova, rata de incidență a infecției cronice cu VHB s-a stabilizat la 13,43 cazuri la 100.000 de locuitori în 2022. Indicele morbidității prin hepatita virală B cronică primar depistată s-a redus de la 16,75 cazuri la 100 de mii de locuitori în anul 2011 până la 13,43 de cazuri în 2022. Această scădere poate fi atribuită în mare măsură campaniilor active de imunizare a populației [13].

Infecția cronică cauzată de virusul hepatitic B este un proces dinamic care reflectă interacțiunea dintre replicarea virală și răspunsul imun al pacientului [2].

Conform clasificării Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL) din 2017, există cinci faze convenționale distincte în evoluția naturală a infecției cronice cu VHB, bazate pe prezența sau absența AgHBe, cantitatea de ADN-VHB, nivelul alaninaminotransferazei (ALT) și prezența/absența componentelor inflamației hepatice:

Faza 1: Infecție VHB cronică AgHBe-pozitivă, caracterizată prin prezența AgHBe în ser, încărcătură virală înaltă și nivel persistent normal al ALT, în absența modificărilor inflamatorii și a fibrozei țesutului hepatic [1, 8].

Faza 2: Hepatită virală B cronică AgHBe-pozitivă, care se definește prin prezența AgHBe, nivel ridicat al ADN-VHB, valori elevate ale ALT și modificări hepatice necroinflamatorii moderate sau severe, cu progresia accelerată a fibrozei [8].

Faza 3: Infecție VHB cronică AgHBe-negativă, ce se caracterizează prin prezența anticorpilor anti-HBe în ser, concentrații scăzute de ADN-VHB în sânge (până la 2000 UI/ml, mai rar între 2000 și 20000 UI/ml), cu valori normale de ALT și fără determinarea modificărilor necroinflamatorii hepatice [6].

Faza 4: Hepatită virală B cronică AgHBe negativă - absența AgHBe în ser (mai frecvent cu determinare a anticorpilor anti-HBe), însoțită de nivelul ADN-VHB crescut, valori ale ALT majorate, cu modificări inflamatorii și fibrotice ale ficatului [2].

Faza 5: AgHBs - negativă sau infecția latentă (ocultă) cu VHB. Această fază este caracterizată preponderent prin evoluție asimptomatică, dar în cazul administrării terapiei imunosupresive, se pot înregistra cazuri de evoluție progresivă a maladiei, deseori nedagnosticată la timp. Acest lucru se datorează absenței AgHBs în ser, dar cu determinarea anticorpilor împotriva antigenului core-VHB (anti-HBcor), nivelului ALT în limitele normei, cu ADN-VHB pozitiv la nivelul țesutului hepatic, care nu întotdeauna este detectat în ser [2].

Conform studiilor, au fost aprobate și utilizate mai multe terapii antivirale pentru pacienții cu infecție cu VHB. Cu toate acestea, această maladie rămâne dificil de tratat, iar eradicarea infecțiilor cronice reprezintă în continuare o provocare pe termen lung [4, 5].

Obiectivul important al tratamentului antiviral (TAV) actual este reducerea mortalității prin prevenirea progresiei bolii hepatice spre ciroză, HCC, prin obținerea supresiei replicării VHB pe termen lung [8, 9].

Există două opțiuni principale de tratament pentru pacienții cu HBC: terapia cu analogii nucleoz(t)idici (AN) și interferon alfa pegilat (Peg-IFN- α) [7, 8, 15].

AN cu prag ridicat de rezistență (entecavir (ETV) și tenofovir disoproxil fumarat (TDF)) reprezintă tratamentul de elecție. Principalele lor avantaje sunt administrarea orală zilnică în doză zilnică unică, eficacitatea antivirală, precum și un profil de siguranță favorabil [9, 10].

Tratamentul se desfășoară o perioadă îndelungată, mai ales în cazurile de ciroză nedefinită, ceea ce necesită aderență, monitorizare clinică și paraclinică minuțioasă, la fiecare 3 luni pe parcursul primului an și la fiecare 6 luni ulterior. Deși tratamentele actuale împotriva VHB sunt bine stabilite, doar 2,2% (6,6 milioane) dintre pacienții cu infecție cronică VHB au primit tratament antiviral în 2019 la nivel mondial, din cauza faptului că mulți dintre pacienți nu întrunesc criteriile de tratament [17, 18].

În prezent, indicațiile de tratament depind de nivelul de replicare virală, gradul de activitate necroinflamatorie și fibroză. Totodată, se ține cont de vârsta pacientului și de datele anamnestice referitoare la ciroză hepatică sau HCC printre membrii familiei. Există încă dezbateri cu privire la momentul inițierii și sistării tratamentului antiviral. Majoritatea ghidurilor internaționale, inclusiv Protocolul Clinic Național,

recomandă tratamentul antiviral pentru pacienții în faza de activitate imună a hepatitei virale B (HVB) cronice, deoarece scade riscul de decompensare hepatică și de dezvoltare a HCC [5, 8, 12].

Conform EASL (2017), tratamentul antiviral este recomandat pacienților cu:

- HVB cronică AgHBe pozitivă sau negativă, cu ADN-VHB mai mare de 2.000 UI/ml, ALT mai mare decât limita superioară a normei (LSN) (40UI/l) și/sau fibroză sau modificări necroinflamatorii hepatice moderate;

- ADN-VHB >20.000 UI/ml și ALT de peste două ori mai mare decât LSN, indiferent de gradul de fibroză;

- ciroză compensată sau decompensată cu orice nivel detectabil al ADN-VHB, indiferent de nivelul ALT;

- infecție cronică VHB AgHBe pozitivă cu vârstă > de 30 de ani, indiferent de gradul de afectare hepatică;

- infecție cronică cu VHB AgHBe pozitivă sau negativă, cu antecedente familiale de ciroză, HCC și manifestări extrahepatice;

- markeri serologici pozitivi contra VHB, care urmează să inițieze chimioterapie sau tratament imunosupresiv cu scop terapeutic sau de profilaxie [5,8].

Conform Asociației Americane pentru Studiul Bolilor hepatice (AASLD) (2018), tratamentul este recomandat pacienților cu HVB cronică ADN VHB >20 000 UI/ml (AgHBe +) sau ADN-VHB >2000 UI/ml (AgHBe -), ALT ≥ 2 LSN (35 U/L pentru bărbați și 25 U/L pentru femei) sau prezența modificărilor histologice semnificative. În cazul pacienților care nu îndeplinesc criteriile de tratament, ALT <2 LSN, sau ADN VHB <20 000 UI/ml la pacienții AgHBe pozitiv / <2000 la pacienții AgHBe negativ, decizia de inițiere a tratamentului depinde de severitatea bolii hepatice (prin biopsie sau teste non-invazive), vârsta >40 de ani, antecedente familiale de ciroză sau HCC, manifestări extrahepatice, istoricul tratamentelor anterioare [5, 14].

Pacienților în faza de toleranță imună, caracterizată prin replicare virală ridicată și ALT în limitele normei, terapia antivirală nu se aplică, ținând cont de vârsta tânără a pacienților, deoarece riscul de progresie a maladiei este scăzut. În acest caz, se recomandă monitorizarea periodică pentru determinarea valorii anormale a ALT [5, 8, 11].

Evaluarea eficacității tratamentului se bazează pe mai multe criterii: virusologic, serologic, biochimic și histologic, cu monitorizarea acestora pe parcursul tratamentului și după încheierea acestuia. Ambele ghiduri recomandă sistarea terapiei antivira-

le cu AN la pacienții cu HVB cronică AgHBe pozitivă după eliminarea AgHBe cu sau fără seroconversie și cu ADN VHB nedetectabil, care au finalizat o terapie de consolidare timp de 12 luni. Pe de altă parte, tratamentul poate fi întrerupt după eliminarea AgHBs. În cazul pacienților cu HVB cronică AgHBe negativă, conform recomandărilor EASL, tratamentul poate fi întrerupt după eliminarea AgHBs, cu sau fără seroconversie, sau după obținerea supresiei virale ≥ 3 ani în timpul tratamentului. Iar după AASLD, durata tratamentului este nedeterminată sau poate fi sistată numai în cazul în care AgHBs este eliminat [5, 8, 16].

Scopul lucrării constă în evaluarea eficienței terapiei antivirale cu AN la pacienții cu infecție VHB naivi și experimentați și determinarea gradului de aderență la tratament în Republica Moldova.

Materiale și metode

S-a efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza fișelor de observație ale 50 de pacienți adulți, dintre care 14 femei (28%) și 36 de bărbați (72%, cu infecție cronică cu VHB naivi și experimentați în tratament, care au administrat tratament antiviral cu AN în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” în perioada 2019-2021. Criteriile de includere în studiu au reprezentat: inițierea tratamentului antiviral în perioada 2019-2021. Toți pacienții au semnat acordul informat pentru inițierea tratamentului antiviral și pentru utilizarea datelor pentru efectuarea studiului. Au fost colectate o serie de date de la pacienți (la momentul inițierii terapiei, la 3, 6, 9, 12, 18 și 24 luni de TAV), inclusiv date generale, epidemiologice, clinice și paraclinice (analizele generale și biochimice ale sângelui, nivelurile de ADN-VHB, markerii serologici ai hepatitelor virale, AFP, ultrasonografia organelor interne, elastografie sau fibroscan). Pacienții cu coinfecție cu virusul hepatitic C (VHC) și/sau virusul hepatitic D (HDV) au fost excluși din acest studiu. Datele statistice au fost incluse și analizate utilizând programul Excel. Prelucrarea statistică s-a efectuat cu ajutorul programului MedCalc, folosind valorile medii, deviere standard și coeficientul P.

Rezultate

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 21 și 75 ani, cu o valoare medie de $49,12 \pm 1,59$ ani. Durata medie a maladiei VHB cronice a constituit $10,22 \pm 1,12$ ani, majoritatea pacienților fiind diagnosticați în rezultatul examinării ocazionale, cu excepția unui pacient care a fost diagnosticat cu infecție acută cu virusul hepatitic B în copilărie. Dintre pacienții incluși în studiu, 44 (88%) aveau hepatită virală B cronică și 6 (12%) aveau ciroză hepatică virală B compensată.

Durata medie a spitalizării a constituit $2 \pm 0,31$ zile. Majoritatea pacienților au inițiat TAV cu TDF – 48 (96%) și cu ETV – 2 (4%) pacienți. În ceea ce privește comorbiditățile, s-au observat următoarele: pancreatită la 31 (62%) pacienți, colecistită la 13 (26%), hipertensiune arterială la 12 (24%), patologie gastrică și steatoză hepatică la câte 9 (18%), patologie renală (pielonefrită, chist renal) la 6 (12%), obezitate la 5 (10%), diabet zaharat tip II la 2 (4%), trombocitopenie idiopatică și limfom Non-Hodgkin la câte 1 (2%) pacient. Din cei 50 de pacienți recrutați pentru efectuarea studiului, 27 (54%) erau pacienți naivi și 23 (46%) aveau experiență în tratament, ceea ce a condus la împărțirea acestora în două loturi. Dintre pacienții experimentați, majoritatea au administrat TAV cu TDF – 20 (86,96%), cu scheme multiple (laferobion, ETV, Pegasys, TDF și telbivudină, TDF) – 2 (8,7%) și cu ETV – 1 (4,35%) pacient. În rezultatul tratamentului administrat, au obținut supresie virală 15 pacienți (65,22%), nu s-a observat răspuns virusologic la 5 bolnavi (21,74%), iar la 3 (13,04%) persoane nu cunoaștem datele. Doar 5 pacienți (21,74%) au continuat tratamentul fără întrerupere, în timp ce 18 (78,26%) au întrerupt TAV pentru perioade variabile (≤ 6 luni – 7 pacienți, 6 luni – 3 pacienți, ≥ 12 luni – 8 pacienți).

Pacienții din lotul II au prezentat o durată medie a bolii mai mare, corelată cu un grad de fibroză mai înalt ($p > 0,0001$), ceea ce reprezintă o semnificație statistică puternică.

Datele clinice în ambele loturi de pacienți nu au prezentat diferențe semnificative din punct de

vedere statistic. Analizând datele din figura 1, constatăm că cele mai frecvente simptome au fost astenia generală (96,3% în primul lot vs. 100% în al doilea lot), durerea în hipocondrul drept (77,78% vs. 69,57%) și disconfort abdominal (22,22% vs. 34,78%). Din date obiective în ambele loturi de pacienți s-a determinat hepatomegalie (96,3% vs. 100%) și splenomegalie (74,07% vs. 78,26%).

La momentul inițierii tratamentului, precum și pe parcursul celor 24 de luni de TAV, indicii hemoleucogramei au fost în limitele normei, cu mici devieri. Numărul trombocitelor în hemoleucogramă la începutul tratamentului și pe durata monitorizării a fost semnificativ mai mare în primul lot de pacienți, deși s-a încadrat în valorile normale. La inițierea tratamentului, la 9 (18%) pacienți s-a constatat un nivel scăzut al trombocitelor. În primul lot, la 3 pacienți, nivelul trombocitelor a fost sub $100 \times 10^9/L$, variind între $99-73 \times 10^9/L$, iar în al doilea lot, nivelul trombocitelor sub limita inferioară a normei a fost determinat la 6 pacienți, cu valori cuprinse între $148-40 \times 10^9/L$. De asemenea, la 5 (10%) pacienți s-a observat leucopenie, afectând 2 pacienți naivi (cu valori de $2,05-2,94 \times 10^9/L$) și 3 pacienți experimentați (cu valori de $2,35-3,51 \times 10^9/L$).

Analiza biochimică a sângelui a prezentat o creștere considerabilă în ambele loturi a ALT față de normă, atât la momentul inițierii TAV, cât și pe durata tratamentului, precum și a probei timol în lotul II, alți indici rămânând în limitele normei. Din toți pacienții investigați, la 11 (40,74%) pacienți naivi nivelul me-

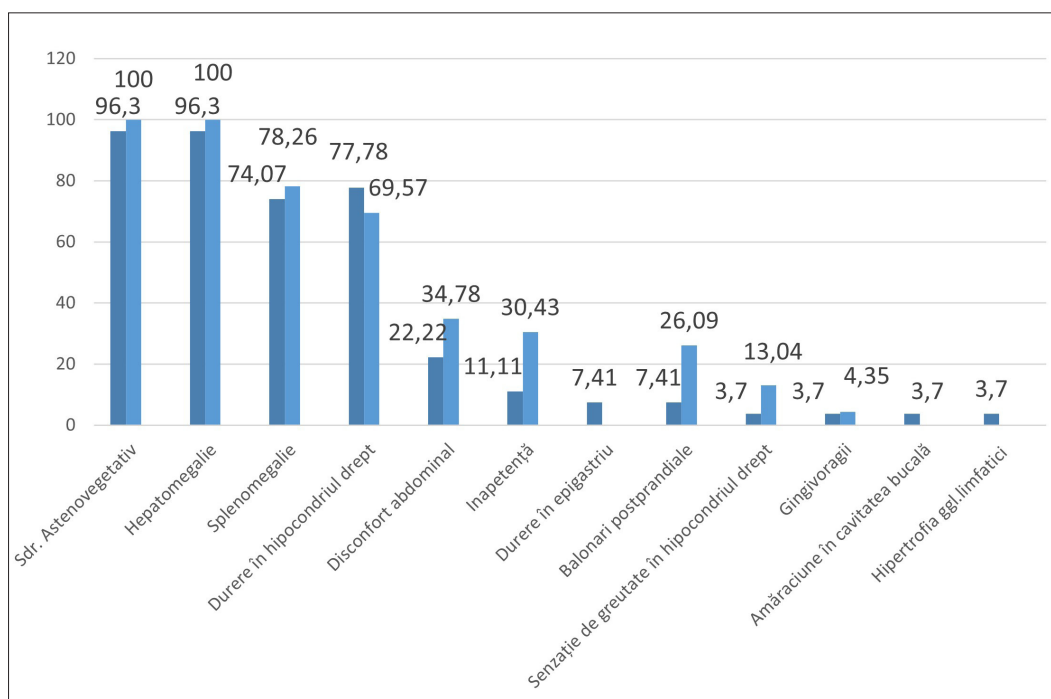


Figura 1. Acuzele și datele clinice la pacienții cu infecția VHB cronică la inițierea TAV.

diu a ALT a fost de $145,72 \pm 31,08$ (56,8 – 414,6 UI/L). În cazul pacienților experimentați, la 8 (34,78%) nivelul mediu al ALT a fost de $149,38 \pm 21,99$, cu valori variind între 54,4 și 242,5 UI/L. Majoritatea pacienților din lotul II, care au prezentat niveluri crescute ale ALT (6 din 8 pacienți), au avut date anamnestice de întrerupere a tratamentului, fără a respecta criteriile de stopare a TAV. De asemenea, la momentul inițierii

terapii s-a observat o creștere ușoară a nivelului de uree cu 7,53-8,68 unități de măsură la 7 pacienți (14,29%) din 49 cei investigați, dintre care 4 pacienți naivi și 3 experimentați. Cel mai ridicat nivel de uree a fost înregistrat la o pacientă din primul lot, pe fond de 5 cure de chimioterapie.

Micșorarea nivelului ALT a fost semnificativă în ambele loturi de pacienți. În primul lot, s-a înregis-

Tabelul 1

Date generale de bază și caracteristicile clinice ale pacienților naivi și experimentați în tratament

Indicatori	Total, n=50	I-naivi, n=27	II-experi- mentați, n=23	P	95% CI
Vârsta, ani (M $\pm$ DS)	49,12 $\pm 1,59$	45,30 $\pm 2,12$	53,60 $\pm 1,99$	<0,0001	7,1-9,4
Bărbați (%)	36 (72%)	20 (74,07%)	16 (69,57%)	=0,73	-9,4-28,6
Femei (%)	14 (28%)	7 (25,93%)	7 (30,43%)	=0,73	-19,4-28,6
Durata bolii (M $\pm$ DS, ani)	10,22 $\pm 1,12$	7,70 $\pm 1,47$	13,61 $\pm 1,54$	<0,0001	5,1-6,8
HBV cronică (%)	44 (88%)	23 (85,19%)	21 (91,3%)	=0,51	-14,1-24,9
Ciroza hepatică (%)	6 (12%)	4 (14,81%)	2 (8,7%)	=0,51	-14,1-24,9
Nivelul mediu de fibroză, kPa	8,51 $\pm 0,58$	8,24 $\pm 0,78$	9,03 $\pm 0,83$	0,001	0,3-1,2
ADN-VHB (M $\pm$ DS, copii/ml)	9102327 ± 2934900	10352346 ± 3851409	7414801 ± 4503474	0,02	-5312610- 562479
TDF(%)	48 (96%)	27 (100%)	21 (91,3%)	=0,12	-5,2-26,8
ETV (%)	2 (4%)	0	2 (8,7%)		

Tabelul 2

Dinamica evoluției nivelului a ALT sub acțiunea TAV

	Lotul I	Lotul II	P	95% CI
Inițiere	77,16 $\pm 17,21$	68,68 $\pm 14,56$	=0,07	-17,6-0,7
3 luni	48,94 $\pm 6,41$	66,43 $\pm 11,86$	<0,0001	12,2-22,8
6 luni	43,23 $\pm 6,94$	43,81 $\pm 8,77$	=0,80	-3,9-5,0
9 luni	33 $\pm 3,44$	47,77 $\pm 10,12$	<0,0001	10,6-18,9
12 luni	37,79 $\pm 5,04$	38,66 $\pm 6,38$	=0,68	-3,3-5,1
18 luni	31,14 $\pm 3,97$	37,29 $\pm 6,38$	=0,004	2,2-10,1
24 luni	30,13 $\pm 3,72$	35,89 $\pm 4,83$	=0,0004	2,8-8,7

trat o reducere a ALT până la $30,13 \pm 3,27$ UI/l, ceea ce reprezintă o scădere de 2,6 ori de la valoarea inițială, cu o diferență veridică statistic ($<0,0001$). În lotul doi, nivelul ALT a scăzut la $35,89 \pm 4,83$ UI/l, cu o reducere de 1,9 ori față de valoarea inițială, diferența semnificativă fiind similară cu primul lot ($<0,0001$). La 24 de luni de TAV, s-a observat o creștere a nivelului ureei la 2 pacienți din primul lot (în intervalul 9,07-10,54) și la 2 pacienți din lotul doi (în intervalul 7,57-8,23). Pe fond de TAV, s-a observat o creștere a glucozei în ambele loturi. La 3 luni de tratament, nivelul glucozei a crescut preponderent în primul lot, atingând o valoare medie de $6,04 \pm 0,19$ mmol/l, cu o diferență veridică statistic ($p < 0,0001$). La 6 luni, s-a observat o creștere a nivelului glucozei în lotul II, cu o valoare medie de $5,87 \pm 0,24$ ($p < 0,0001$), iar la 24 luni de la începerea tratamentului, nivelul glucozei s-a majorat în ambele loturi fără o diferență semnificativă statistică, atingând o valoare medie de $6,51 \pm 0,21$ mmol/l.

Nivelul mediu al încărcăturii virale (ÎV) la inițierea TAV a constituit $10\,352\,346 \pm 3\,851\,409$ copii/ml pentru lotul I și de $7\,414\,801 \pm 4\,503\,474$ copii/ml pentru lotul II, iar 12 pacienți au avut o ÎV nedetectabilă. Evoluția încărcăturii virale sub acțiunea TAV a variat în mod diferit pentru fiecare lot de pacienți. Astfel, la 6 luni de la inițierea TAV, din 11 pacienți investigați, nivelul mediu a constituit $510 \pm 62,46$ copii/ml, iar 7 (63,64%) pacienți au avut o viremie nedetectabilă, cu o pondere mai mare în rândul pacienților din primul lot – 6/7 (85,71%). La 12 luni, nivelul mediu a fost de $195,33 \pm 14,62$ copii/ml din 13 pacienți investigați, iar viremie nedetectabilă au avut 8 pacienți, cu o pondere mai mare în rândul pacienților din lotul II – 5/6 (83,33%). La 18 luni, nivelul mediu a fost de 231 ± 27 , iar 9/14 (64,23%) pacienți au avut o viremie nedetectabilă, cu o pondere crescută în rândul celor din lotul doi – 5/6 (83,33%). La 24 de luni, nivelul mediu a fost de $697 \pm 129,09$ copii/ml, 14/19 (73,68%) pacienți aveau o încărcătură virală nedetectabilă, reprezentând peste două treimi din pacienți, iar ponderea cea mai mare a revenit, de asemenea, pacienților din lotul II – 8/9 (88,89%)%.

Din lotul total, 36% (18 pacienți) au fost supuși investigației pentru AgHBe, dintre care majoritatea, 94,44% (17 pacienți) au fost AgHBe negativi și numai 5,56% (1 pacient) au fost AgHBe pozitivi. Toți pacienții au fost testați pentru AgHBs, dintre care doar un singur pacient din lotul I, la 24 de luni de la inițierea tratamentului, a prezentat un răspuns serologic, anti-HBs constituind 59,5 IU/ml, dar la o examinare repetată după 6 luni, nivelul a scăzut sub nivelul protector.

Discuții

În ceea ce privește aderența la tratamentul antiviral, rezultatele arată că nu toți pacienții au fost consecvenți în urmarea terapiei pe parcursul celor doi ani. La 24 de luni de TAV, din lotul I au rămas 16 din cei 27 de pacienți (59,26%), dintre care majoritatea, adică 10 din cei 16 (62,5%) au continuat tratamentul. Dintre aceștia, 7 au urmat terapia fără întrerupere, iar 3 au avut o pauză în mediu de $2 \pm 0,47$ luni (cu o variație între 1 și 3 luni). În lotul II, 21 din cei 23 de pacienți (91,3%) s-au prezentat la 24 luni, 18 din cei 21 (85,71%) au continuat tratamentul. Majoritatea, adică 11 din cei 18, au urmat terapia fără întrerupere, iar 7 au avut o pauză medie de $2,86 \pm 0,94$ luni (cu o variație între 1 și 8 luni).

Conform datelor din literatura de specialitate, infecția cronică cu VHB evoluează cu forme clinice ușoare sau asimptomatice timp îndelungat, ceea ce poate duce la un diagnostic tardiv. Cu toate acestea, maladia poate evolua către ciroză hepatică și HCC [11]. În cadrul studiului nostru, pacienții au fost monitorizați timp de 2 ani. Majoritatea din ei au prezentat un număr minim de manifestări clinice: astenie generală, durere sau disconfort în cadranul superior drept. Supresia replicării virale este un obiectiv țintă al TAV actual și joacă un rol important în prevenirea sau reducerea progresiei bolii hepatice, contribuind la prelungirea supraviețuirii pacienților. În prezent, în lume se utilizează AN cu o barieră ridicată la rezistența pentru tratamentul infecției cronice cu VHB, inclusiv în Republica Moldova, da-

Tabelul 3

Dinamica evoluției a încărcăturii virale sub acțiunea TAV

Lotul	Inițiere	6 luni	12 luni	18 luni	24 luni
Total	9102327 ± 2934900	510 $\pm 62,46$	195,33 $\pm 14,62$	231 ± 27	697 $\pm 129,09$
I	10352346 ± 3851409	255 ± 0	165,5 $\pm 17,22$	241,33 $\pm 36,51$	960,6 $\pm 152,13$
II	7414801 ± 4503474	637,5 $\pm 79,76$	255 ± 0	200 ± 0	170 ± 0

torită activității lor antivirale ridicate, ratei scăzute a efectelor secundare și ușurinței de administrare (1 comprimat pe zi) [8, 16].

Datele obținute în acest studiu confirmă eficiența ridicată a AN, iar un răspuns virusologic a fost obținut în 73,68% din cazuri după 24 de luni de tratament [4, 10].

În rezultatul studiului, s-a constatat că pacienții experimentați în TAV au prezentat o aderență semnificativ mai înaltă la terapie.

Concluzii

1. Tratamentul cu AN a arătat rate ridicate de RV și un profil de siguranță favorabil pentru pacienții naivi și experimentați în tratament.

2. Tratamentul antiviral se desfășoară timp îndelungat, ceea ce necesită aderența pacientului și monitorizare clinică și paraclinică minuțioasă, cu respectarea criteriilor de întrerupere fără a afecta pronosticul pe termen lung și pentru a preveni exacerbarea evoluției bolii.

3. Studiul a demonstrat necesitatea respectării măsurilor stipulate în protocol clinic național, în special în ceea ce privește durata administrării, monitorizarea și criteriile de întrerupere a tratamentului antiviral.

4. Pentru a evalua mai bine eficacitatea și succesul tratamentului antiviral sunt necesare studii suplimentare pe grupuri mai mari de pacienți.

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

Bibliografie

1. Bertoletti A., Kennedy P.T. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(3):258-263. DOI:https://doi.org/10.1038/cmi.2014.79.
2. Croagh C. M., Lubel J. S. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J. Gastroenterol* 2014;20(30):10395-10404. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.103953.
3. Eng-Kiong T., Anna S. F. Lok. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection/print>.
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL 2017, Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology.* 2017; 67 (2): 370-98.
5. Hyung J., Ji Hoon K., Jun Yong P. et al. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B: When to start, when to change, and when to stop. *Clinical and Molecular Hepatology* 2020;26:411-429.
6. Harshad D., Sumeet K., Juan Pablo Arab et. al. Global burden of liver disease: 2023 update. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00194-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00194-0/fulltext).

7. Invernizzi F., Viganò M., Grossi G., Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int.* 2016; 36(S1):100-104. DOI:https://doi.org/10.1111/liv.13006.
8. Lampertico P., Agarwal K., Berg T. et. al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398.9.
9. Lin C. L., Kao J. H. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res.* 2021,7, S303-S309.
10. Lok A. S., McMahon B. J., Brown R. S. et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):284-306. DOI:https://doi.org/10.1002/hep.28280.
11. Minmin Zhu, Hui W., Tao L. et al. Current treatment of chronic hepatitis B: Clinical aspects and future directions. *Front. Microbiol.*, 08 September 2022 Sec. Virology Volume 13 - 2022 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.975584>.
12. Ott J. J., Stevens G. A., Groeger J., Wiersma S. T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012 Mar;30(12):2212-9. Epub 2012 Jan 24.
13. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T. et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2019;71(2):397-408. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034.
14. Supravegherea epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D, măsurile de control și răspuns anul 2022, <https://ansp.md/wp-content/uploads/2023/05/Supravegherea-epidemiologica-a-hepatitelor-virale.pdf>.
15. Sarin S. K., Kumar M., Lau G. K., Abbas Z., Chen C. J. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10(1):1-98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>.
16. Terrault N. A., Lok A. S., McMahon B. J., Chang K. M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29800>.
17. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet; Published Online 12 July 2023. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed on 5.08. 2023).
18. Young-Suk L., Woong R., Douglas D. et. al. Evidence for Benefits of Early Treatment Initiation for Chronic Hepatitis B. *Viruses* 2023, 15(4), 997; <https://doi.org/10.3390/v15040997>.

Autor corespondent:

Mirabela Maximciuc, asistent universitar,
Catedra de boli infecțioase, tropicale
și parazitologie medicală,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069079552,
e-mail: mirabela.maximciuc@usmf.md