

EVOLUȚIA FIBROZEI  
HEPATICE LA PACIENȚII  
CU CIROZĂ HEPATICĂ VIRALĂ C  
DUPĂ TRATAMENTUL CU PREPARATE  
ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ

CZU: 616.36-002.17:616.36-004-085.281.8

Irina RUSSU<sup>1</sup>, Mariana AVRICENCO<sup>2</sup>,  
Ina BÎSTRÎȚCHI<sup>1</sup>, Nina TAMOJNIC-MAZUREAC<sup>1</sup>,  
Adelina BUTNARU<sup>2</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie  
medicală, IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).26](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).26)

## Rezumat

Tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) oferă șansă de vindecare pentru majoritatea pacienților cu VHC, regresie a fibrozei hepatice și prevenirea progresiei spre ciroză hepatică, care poate duce în timp la ciroză decompensată și hepatocarcinom. Metodele neinvazive de evaluare a fibrozei (indicele APRI și scorul Fib-4) oferă posibilitatea de monitorizare a evoluției fibrozei hepatice. Studiul a inclus 310 pacienți cu ciroză hepatică, repartizați în două loturi, în funcție de durata și schema de tratament administrată. Din 310 pacienți cu ciroză VHC tratați cu PAAD au obținut RVS<sub>12</sub> 290 (93,5%). La inițierea tratamentului s-a stabilit fibroza medie 28,0±11,5 kPa, dintre care 201 (64,8%) pacienți aveau un grad avansat de ciroză hepatică cu o mediană >20 kPa, indicele APRI >2 a fost înregistrat la 167 (53,9%) dintre aceștia. La 1 an de supraveghere după RVS<sub>12</sub> s-a constatat o reducere a mediei fibrozei cu 4,2 kPa folosind elastografia, iar la 4 ani după RVS<sub>12</sub> – o reducere cu 14 kPa ( $P < 0,0001$ ). Scorul FIB-4 >3,25 stabilit la 215 (69,4%) pacienți la inițierea tratamentului s-a menținut la 91 (29,4%) de pacienți, indicele APRI >2 fiind la 167 (53,9%) dintre aceștia, s-a menținut între 1-2 la 10 (3,2%) pacienți, iar APRI >2 nu a avut niciun pacient ( $P < 0,0001$ ). Vindecarea infecției cu VHC este asociată cu regresia fibrozei hepatice după tratamentul cu PAAD, prin scăderea scorurilor APRI, FIB-4 și valorile elastografiei, indiferent de schema și durata tratamentului.

**Cuvinte-cheie:** APRI, Fib-4, ciroză, VHC, tratament antiviral

## Summary

### The evolution of liver fibrosis in patients with viral hepatitis C after treatment with direct-acting antiviral drugs

Treatment with direct-acting antiviral drugs (DAAs) offers a chance of cure for most patients with VHC, regression of liver fibrosis, and to prevent the progression to liver cirrhosis, which can lead to decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Noninvasive methods of fibrosis assessment, such as the APRI index and Fib-4 score, offer the possibility of monitoring the progression of liver fibrosis. The study included 310 patients with liver cirrhosis, divided into two groups according to the duration and regimen of treatment. Of the 310 patients with VHC cirrhosis treated with DAAs, 290 (93.5%) achieved SVR12. At the start of treatment, the average fibrosis was 28.0±11.5 kPa, of which 201 (64.8%) patients had advanced liver cirrhosis with a median >20 kPa, APRI index >2 - in 167 (53.9%) of them. One year after RVS12, a reduction in the median fibrosis of 4.2 kPa was observed using elastography, and four years after RVS12, a reduction of 14 kPa was observed ( $P < 0.0001$ ). The FIB-4 score >3.25 in 215 (69.4%) at the beginning of treatment was maintained in 91 (29.4%) patients, the APRI index >2 being in 167 (53.9%), remained between 1-2 in 10 (3.2%), and no patient had an APRI >2 ( $P$

< 0.0001). Cure of HCV infection is associated with regression of liver fibrosis after PAAD treatment, as evidenced by decreased APRI, FIB-4, and elastography scores, regardless of treatment regimen and duration.

**Keywords:** APRI, Fib-4, cirrhosis, HCV, antiviral treatment

## Резюме

### Динамика фиброза у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии С после лечения противовирусными препаратами прямого действия

Лечение препаратами прямого противовирусного действия дает шанс на выздоровление большинства пациентов с ВГС, регрессию фиброза печени и предотвращение прогрессирования к циррозу печени, который со временем может привести к декомпенсированному состоянию и гепатокарциноме. Неинвазивные методы оценки фиброза, такие как индекс APRI и ФИБ-4, позволяют отслеживать развитие фиброза печени. В исследование было включено 310 пациентов с циррозом печени, распределенных на две группы в зависимости от продолжительности и схемы лечения. Из 310 пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, после лечения противовирусными препаратами 290 (93,5%) достигли устойчивого вирусологического ответа. В начале лечения у пациентов был установлен выраженный фиброз (28,0±11,5 кПа), у 201 (64,8%) из них – прогрессирующий цирроз печени, Ф4 >20 кПа, индекс APRI >2 был у 167 (53,9%) больных. Через 1 год после лечения при эластографии было отмечено снижение медианы фиброза на 4,2 кПа, а через 4 года – на 14 кПа ( $P < 0,0001$ ). Показатель ФИБ-4 >3,25 у 215 (69,4%) больных в начале лечения сохранился только у 91 (29,4%) пациентов через 4 года, индекс APRI >2 был у 167 (53,9%), сохранялся в пределах 1-2 у 10 (3,2%), а APRI >2 не был установлен ни у одного пациента ( $P < 0,0001$ ). Выздоровление от ВГС, регрессия фиброза печени после противовирусного лечения, проявляется снижением показателей APRI, ФИБ-4 и фиброза печени на эластографии и не зависит от схемы и продолжительности лечения.

**Ключевые слова:** APRI, ФИБ-4, цирроз, ВГС, противовирусное лечение

## Introducere

Virusul hepatitei C (VHC) este o cauză majoră a afecțiunilor hepatice cronice, care se numără printre principalele cauze de mortalitate la nivel mondial [1]. În ultimul deceniu, noile opțiuni de tratament pentru infecția cu VHC oferă o șansă de vindecare pentru majoritatea genotipurilor de VHC [2]. În bolile

hepatice cronice, fibroza hepatică poate progresa spre ciroză hepatică, o boală hepatică în stadiu avansat considerată ireversibilă, care duce în timp la ciroză decompensată cu o rată de 5-7% pe an [3]. Ascita, hemoragiile gastrointestinale și encefalopatia sunt complicații grave frecvent observate în ciroza decompensată. VHC este asociat cu aproximativ 30% din cazurile de carcinoame hepatocelulare (CHC) [4].

Elastografia hepatică combinată cu ecografia convențională a devenit o piatră de temelie în diagnosticarea bolilor hepatice și evaluarea fibrozei hepatice și a cirozei [5]. Studiile au arătat că tratamentul HVC reduce rigiditatea hepatică [6].

La nivel mondial, cea mai mare parte a cercetărilor moderne este direcționată spre implementarea metodelor neinvazive de diagnostic, care să asigure o cuantificare cât mai exactă a fibrozei hepatice (FH).

Din metodele neinvazive pentru detectarea fibrozei hepatice pot fi utilizați markerii biologici măsurați în sângele periferic (indicii coagulării, nivelul transaminazelor serice, gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP), numărul trombocitelor) sau scoruri ce combină mai mulți parametri (raportul aspartat aminotransferaza la trombocite (APRI), testul de fibroză (Fib-4) și tehnici imagistice care măsoară rigiditatea hepatică, în principal elastografice (Fibroscan) [7, 8].

Elastografia hepatică este un instrument esențial pentru cuantificarea fibrozei hepatice, dar nu abordează aspectul vital al inflamației ficatului [9].

Rezultatul măsurărilor efectuate de Fibroscan este dat în conformitate cu valori cut-off exprimate în kilo-pascali (kPa). Conform diferitelor studii, prezența fibrozei semnificative este definită pentru o valoare cut-off de 7,1-8,7 kPa, iar ciroza este diagnosticată printr-o valoare cut-off de peste 12,5-14,5 kPa [4, 5].

**Scopul cercetării** a fost evaluarea eficacității tratamentului cu PAAD asupra indicilor neinvazivi de fibroză hepatică la pacienții cu ciroză hepatică VHC.

## Materiale și metode

Cercetarea a fost realizată în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova, pe parcursul anilor 2018 – 2024. Studiul retrospectiv, randomizat a cuprins 310 pacienți cu ciroză hepatică VHC, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

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

Criterii de excludere au fost: sarcina și perioada de alăptare, coinfectia cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic A (VHA), virusul

hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic D (VHD), suprainfecția cu hepatită acută de altă genă, infecții bacteriene acute sau în acutizare, antecedente de boală autoimună, utilizarea drogurilor, tratament cu amiodaronă, afecțiuni maligne în ultimii 5 ani (inclusiv carcinom hepatocelular).

Lotul I a inclus 155 de pacienți care au urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir (400 mg) și Daclatasvir (60 mg) sau Ledipasvir (90 mg) în asociere cu Ribavirin (200 mg), administrare orală, în funcție de masa corporală, timp de 12 săptămâni. Lotul al II-lea – 155 de pacienți au urmat Sofosbuvir și Daclatasvir sau Ledipasvir, administrare orală, timp de 24 de săptămâni. Monitorizarea s-a efectuat pe toată perioada tratamentului, la 6 luni, 1, 2 și 4 ani de la finalizarea acestuia. Au fost evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici. Evaluarea gradului de fibroză hepatică a fost efectuată în baza scorului APRI și testului FIB-4, care au fost calculate conform formulelor:

$$APRI = (AST / \text{limita superioară a AST}) \times 100 / \text{numărul trombocitelor}$$

$$FIB-4 = [Vârsta (ani) \times AST (U/l)] / [\text{număr trombocite} (10^9/l) \times ALT (U/l)] / 2$$

Interpretarea acestor 2 scoruri a fost efectuată conform recomandărilor autorilor:

APRI: sub 0.5 = fără fibroză semnificativă, 0.5-1.5 = fibroză avansată F2/F3, peste 1.5 = F4 [10, 11].  
FIB-4: sub 1.45 = fără fibroză semnificativă, 1.45-3.25 = F2/F3, peste 3.25 = F4 [11].

Am evaluat corelația dintre aceste 2 scoruri și rezultatele Fibroscanului.

## Rezultate și discuții

Din 310 pacienți incluși în studiu, 158 (51%) au fost femei și 152 (49%) bărbați. În lotul I a predominat sexul feminin – 86 (55,5%) de pacienți, în lotul II sexul masculin – 83 (53,5%) de pacienți (tabelul 1). Vârsta medie a pacienților în lotul I a constituit 59,3±7,8 ani, variind în limitele dintre 36 și 75 de ani; în lotul II vârsta medie a fost de 59,6±7,2, variind între 35-80 de ani. În ambele loturi au predominat persoanele cu vârsta de peste 60 de ani, constituind 55,5% (172 de pacienți): în lotul I – 89 (57,4%) și în lotul II 83 (53,5%) de pacienți. Durata infecției, la momentul depistării, a fost între 1 și 30 de ani, media fiind de 15,8±8,4 ani în lotul I și 13,5±6,7 ani în lotul II.

Conform stadializării Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 133 (42,9%) de pacienți (lotul I – 64 (41,3%) de pacienți, lotul II – 69 (44,5%) de pacienți); Stadiul Child-Pugh B a fost înregistrat la 153 (51%) de pacienți (lotul I – 82 (52,9%), lotul II – 71 (45,8%) de pacienți); Stadiul Child-Pugh C – 24 (7,74%) de pacienți (lotul I – 9 (5,8%), lotul II – 15 (9,6%) pacienți (tabelul 1).

Caracteristica generală a pacienților cu ciroză VHC, la inițierea terapiei cu PAAD

Caracteristica	Lotul I (n=155)	Lotul II (n=155)	p	95% ÎI
	SOF+DCV/ LDV + RBV	SOF+DCV/ LDV		
Vârsta (ani), n (%)				
≤ 40	4 (2,6%)	6 (3,8%)	0,55	1,2 (-3,19-5,77)
41-59	62 (40,0%)	66 (42,6%)	0,64	2,6 (-8,27-13,39)
≥ 60	89 (57,4%)	83 (53,5%)	0,49	3,9 (-7,09-14,76)
Bărbați, n (%)	69 (44,5%)	83 (53,5%)	0,11	9,0 (-2,1-19,79)
Femei, n (%)	86 (55,5%)	72 (46,5%)	0,11	9,0 (-2,1-19,79)
Stadiul Child-Pugh, n (%)				
A	64 (41,3%)	69 (44,5%)	0,57	3,2 (-7,73-14,03)
B	82 (52,9%)	71 (45,8%)	0,21	7,1 (-3,99-17,95)
C	9 (5,8%)	15 (9,6%)	0,21	3,8 (-2,31-10,08)
Fibroscan (kPa)				
F3 (12,5 - 13,9)	21 (13,5%)	11 (7,1%)	0,06	6,4 (-0,45-13,39)
F4 (14 - 20)	33 (21,3%)	44 (28,4%)	0,15	7,1 (-2,53-16,57)
F4 (> 20)	101 (65,2%)	100 (64,5%)	0,89	0,7 (-9,84-11,21)

Gradul de fibroză a fost evaluat prin efectuarea Fibroscanului. Astfel, înainte de inițierea terapiei cu PAAD, stadiul F3 (12,5 - 13,9 kPa) după scara Metavir a fost înregistrat la 32 (10,3%) de pacienți, stadiul F4 - 278 (89,7%) de pacienți, dintre care 201 (64,8%) pacienți aveau un grad avansat de ciroză hepatică (>20 kPa) (tabelul 1).

Analizând pacienții din loturile luate în studiu conform vârstei, genului, stadiului de ciroză hepatică și gradului de fibroză, am constatat că aceste loturi au fost echivalente, nu am identificat diferențe semnificative sub aspect statistic.

Tratamentul cu PAAD, cu/fără RBV, a fost asociat cu o reducere, în timp, a valorii fibrozei hepatice (VFH). Am constatat că valorile ridicate ale VFH, la inițierea terapiei antivirale, au corelat cu valorile ridicate ale transaminazelor. Reducerea VFH a fost înregistrată în ambele loturi, indiferent de schema și durata de tratament. Totuși, pacienții cu fibroză avansată (>20 kPa) prezintă o reducere mai mică a VFH în timp.

Analizând valoarea fibrozei hepatice (VFH) la inițierea TAV, la 1, 2 și 4 ani după finisarea terapiei, am constatat o regresie semnificativă a fibrozei în ambele loturi. Astfel, în lotul I, media VFH la inițierea TAV a constituit  $30,1 \pm 13,4$  kPa, fiind semnificativ mai

mică peste 1, 2 și 4 ani -  $23,6 \pm 8,3$  kPa,  $16,6 \pm 5,3$  kPa și  $13,6 \pm 6,1$  kPa respectiv; în lotul II, la inițierea terapiei antivirale, media VFH a fost  $25,9 \pm 8,9$  kPa, fiind semnificativ mai mică peste 2 și 4 ani după TAV -  $18,0 \pm 11,1$  kPa și  $14,4 \pm 7,2$  kPa, respectiv (tabelul 2).

Scorurile APRI și Fib-4 sunt două scoruri non-invasive recomandate pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. După administrarea tratamentului cu PAAD, s-a constatat reducerea scorului APRI, care se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite (tabelul 3).

Valoarea medie a scorului APRI la inițierea terapiei antivirale a constituit  $2,6 \pm 1,6$  în lotul I și  $2,6 \pm 1,8$  în lotul II. Scorul APRI <0,5, ceea ce ar indica lipsa fibrozei, a fost identificat la 22 (7,1%) de pacienți, care, fiind evaluați prin Fibroscan, aveau gradul de fibroză F3 (>12,5kPa) după scara Metavir.

Totodată, un scor APRI mai mare de 2 a fost înregistrat la 167 (53,9%) de pacienți, iar gradul de fibroză apreciat prin Fibroscan a fost > 20 kPa. La 1 an după tratament, 37 (11,9%) din acești pacienți aveau scorul APRI cuprins între 1 și 2, iar la 271 dintre ei (87,4%) APRI < 1, deși valoarea Fibroscanului la ei s-a redus nesemnificativ, indicând fibroză avansată (F4 > 20 kPa).

## Evoluția fibrozei hepatice înainte de și după tratamentul cu PAAD

Evaluarea fibrozei hepatice	Lotul I (n=155)	Lotul II (n=155)
	SOF+DCV/LDV+RBV media VFH±DS	SOF+DCV/ LDV media VFH±DS
	Fibroscan (kPa)	
La inițierea tratamentului	30,1±13,4	25,9±8,9
La 1 an după tratament	23,6±8,3 *	24,0±10,1
La 2 ani după tratament	16,6±5,3 *	18,0±11,1 *
La 4 ani după tratament	13,6±6,1 *	14,4±7.2 *

Notă: \* $P < 0.0001$

Efectuând corelația între valorile scorului APRI și Fibroscan, am constatat că la inițierea terapiei antivirale scorul APRI este în corelație strânsă cu valorile Fibroscanului. Totodată, după finisarea tratamentului Scorul APRI se reduce semnificativ în comparație cu valorile Fibroscan, respectiv această corelație este nesemnificativă.

Rezultate similare au fost constatate și la evaluarea scorului Fib-4. Efectuând o analiză comparativă între testele Fibroscan versus Fib-4, am constatat că la inițierea TAV 16 (5,2%) pacienți prezentau fibroză ușoară (Fib-4<1,45), dar la examinarea elastografiei, gradul de fibroză a fost apreciat ca unul avansat  $F3 > 12,5$  kPa. La inițierea TAV 215 (69,3%) pacienți prezentau fibroză avansată – Fib-4 > 3,25 (lotul I – 113 (72,9%) și lotul II – 102 (65,8%)); la 1 an după tratament numărul lor s-a redus la 138 (44,5%) de pacienți ( $p < 0,001$ ), iar la 4 ani după finalizarea TAV mai puțin de jumătate dintre ei mai înregistrau Fib-4 > 3,25 ( $p < 0,001$ ). Aceste date au corelat direct cu rezultatele Fibroscanului, la care după 4 ani de TAV valoarea fibrozei hepatice s-a redus cu circa 50% ( $p < 0,0001$ ).

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. Astfel, în ambele loturi s-a remarcat o tendință de creștere a concentrației numărului de trombocite după tratament. La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenia severă ( $25-69 \times 10^9/l$ ) a fost prezentă la 66 (21,3%) de pacienți, trombocitopenia moderată ( $70-120 \times 10^9/l$ ) – la 147 (47,4%) de pacienți. Valori normale ale trombocitelor  $> 120 \times 10^9/l$  au fost prezente la 97 (32,3%) de bol-

navi. Pe parcursul monitorizării pacienților valorile plachetelor au crescut ușor. La 4 ani de la finisarea terapiei antivirale, 8 (2,6%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ( $25-69 \times 10^9/l$ ): 3 (1,9%) din lotul I și 5 (3,2%) pacienți din lotul II, trombocitopenia moderată s-a stabilit la 149 (48%) de pacienți, iar valori normale ale trombocitelor au înregistrat 153 (49,3%) de pacienți ( $p < 0,001$ ) (tabelul 4).

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. Astfel, în ambele loturi s-a remarcat o tendință de creștere a concentrației numărului de trombocite după tratament. La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenia severă ( $25-69 \times 10^9/l$ ) a fost prezentă la 66 (21,3%) de pacienți, trombocitopenia moderată ( $70-120 \times 10^9/l$ ) – la 147 (47,4%) de pacienți. Valori normale ale trombocitelor  $> 120 \times 10^9/l$  au fost prezente la 97 (32,3%) de bolnavi. Pe parcursul monitorizării pacienților valorile plachetelor au crescut ușor. La 4 ani de la finisarea terapiei antivirale, 8 (2,6%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ( $25-69 \times 10^9/l$ ): 3 (1,9%) din lotul I și 5 (3,2%) pacienți din lotul II, trombocitopenia moderată s-a stabilit la 149 (48%) de pacienți, iar valori normale ale trombocitelor au înregistrat 153 (49,3%) de pacienți ( $p < 0,001$ ) (tabelul 4).

Tratamentul cu PAAD asociat cu/fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, valorile transaminazelor ameliorându-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 90% dintre pacienți au avut valori normale în ambele loturi), astfel fiind înregistrat răspunsul biochimic.

Tabelul 3

Dinamica scorului APRI și FIB-4 la inițiere și după tratamentul antiviral

Valoare variabilă	APRI, n (%)							
	Lotul I (n=155) SOF+DCV/LDV+RBV				Lotul II (n=155) SOF+DCV/LDV			
	La inițiere TAV	La 1 an după TAV	La 2 ani după TAV	La 4 ani după TAV	La inițiere TAV	La 1 an după TAV	La 2 ani după TAV	La 4 ani după TAV
media ±DS	2,6± 1,6	0,6± * 0,2	0,5± * 0,2	0,4± * 0,1	2,6± 1,8	0,6± * 0,3	0,5± * 0,2	0,4± * 0,1
<1	27 17,4%	134 * 86,5%	145 * 93,5%	148 * 95,5%	41 26,5%	137 * 88,4%	150 * 96,8%	152 * 98%
1-2	24 15,4%	21 13,5%	10 *** 6,5%	7 ** 4,5%	51 32,9%	16 * 10,3%	5 * 3,2%	3 * 2%
>2	104 67,2%	0	0	0	63 40,6%	2 * 1,3%	0	0
Fib-4, n (%)								
media ±DS	6,5±3,3	3,4±1,2 *	3,2±1,0 *	2,8±1,0*	6,9±4,4	3,2±1,4*	2,9±1,0 *	2,8±1,0 *
<1,45	8 5,2%	15 9,8%	9 5,8%	20 *** 12,9%	8 5,2%	23**** 14,8%	18**** 11,6%	19**** 12,3%
1,45-3,25	34 21,9%	56*** 36,1%	77 * 49,7%	84 * 54,2%	45 29%	78 * 50,4%	93 * 60%	96 * 61,9%
>3,25	113 72,9%	84 ** 54,1%	69 * 44,5%	51 * 32,9%	102 65,8%	54 * 34,8%	44 * 28,4%	40 * 25,8

Notă: \*p&lt;0,0001, \*\*p&lt;0,001, \*\*\*p&lt;0,01, \*\*\*\*p&lt;0,05

Nivelurile ALAT au corelat cu valorile FH la inițierea terapiei antivirale. Astfel, s-a constatat că valorile înalte ale ALAT au fost însoțite de valori mari ale fibrozei hepatice, apreciate prin Fibroscan.

Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD asociat cu sau fără RBV după 6 luni de la finisarea terapiei s-a înregistrat la 290 (93,5%) (146

(94,2%) de pacienți din lotul I și 144 (92,9%) din lotul II). Eșec la tratament cu PAAD de prima linie au prezentat 20 (6,5%) de pacienți, care au urmat ulterior tratament cu preparate de linia a II-a (Pibrentasvir cu Glecaprevir). S-a constatat că pacienții cu eșec la tratament au prezentat un grad mai avansat de fibroză hepatică (> 20 kPa, scara Metavir).

Tabelul 4

Evaluarea numărului de trombocite la inițiere și după tratament antiviral (TAV)

Parametri	lotul I (n=155) (SOF+DCV/LDV+RBV)				lotul II (n=155) (SOF+DCV/LDV)			
	La inițierea TAV	După 1 an TAV	După 2 ani TAV	După 4 ani TAV	La inițierea TAV	După 1 an TAV	După 2 ani TAV	După 4 ani TAV
Media Trombocitelor	105 ± 40,4	123,0 ± 42,3 *	139 ± 40,1 *	152 ± 38,6 *	115,0± 47,9	126,6± 41,0	138 ± 40,6 *	150 ± 38,2 *
25-69 x 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	32 (20,6)	13 (8,4) ***	5 (3,2) *	3 (1,9) *	4 (21,9)	19 (12,3)	7 (4,5) *	5 (3,2) *
70-120 x 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	82 (52,9)	84 (54,2)	8 (56,8)	88 (56,8)	65(41,9)	5 (41,9)	62 (40)	61 (39,4)
>120 x 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	41 (26,5)	58 (37,4)	62 (40) ***	64 (41,3) ***	56 (36,1)	71 (45,8)	86 (55,5) **	89 (57,4) **

Notă: \*p&lt;0,0001, \*\*p&lt;0,001, \*\*\*p&lt;0,01

## Concluzii

1. La pacienții cu ciroză hepatică virală C care au urmat tratament antiviral cu SOF și DCV/LDV, cu sau fără RBV, cu durata de 12 sau 24 de săptămâni, s-a înregistrat RVS la 93,5% (146 (94,2%) dintre pacienți din lotul I și 144 (92,9%) din lotul II).

2. Monitorizând pacienții cu ciroză VHC, cu RVS post-tratament cu PAAD, am constatat regresia medianei fibrozei hepatice de la  $28,0 \pm 11,5$  kPa la inițierea tratamentului până la  $14,0 \pm 6,6$  kPa la 4 ani după tratament ( $p < 0,0001$ ).

3. Evaluarea scorurilor APRI și Fib-4 a demonstrat ameliorări semnificative sub aspect statistic la 1 an de la obținerea RVS ( $p < 0,0001$ ), regresând și în următorii 4 ani de monitorizare.

4. Regresia fibrozei hepatice a corelat și cu diminuarea leziunilor hepatice, exprimată prin ameliorarea indicilor clinici și paraclinici. Trombocitopenia severă prezentă la 21,3% dintre pacienți la inițierea TAV s-a menținut doar la 2,6% dintre aceștia la 4 ani de la finisarea terapiei ( $p < 0,0001$ ).

## Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

## Bibliografie

- CHEEMERLA S., BALAKRISHNAN M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365–370. doi.org/10.1002/cld.1061
- ASSELAH T., BOYER N., SAADOUN D. et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int*. 2016;36(1):47–57. doi.org/10.1111/liv.13027
- D'AMICO G., GARCIA-TSAO G., PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–231. doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013
- SIEGEL R.L., MILLER K.D., JEMAL A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. doi.org/10.3322/caac.21590
- COSGROVE D., PISCAGLIA F., BAMBER J. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238–253. doi.org/10.1055/s-0033-1335375
- PONS M., RODRÍGUEZ-TAJES S., ESTEBAN J.I. et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol*. 2020;72(3):472–480. doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.005
- ELINA BERLIBA, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, ANGELA PELTEC et al. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* 2016;68(4): 35-38. repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/6773/3/METODE\_NEINVAZIVE\_DE\_EVALUARE\_A\_FIBROZEI\_HEPATICE.pdf
- KEYUR P., GIADA S. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *Journal of Hepatology Reports* 2020; 2 (2) 100067. doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100067
- SUGIMOTO K., MORIYASU F., OSHIRO H. et al. The role of multiparametric US of the liver for the evaluation of nonalcoholic steatohepatitis. *Radiology*. 2020;296(3):532–540. doi.org/10.1148/radiol.2020192665
- European Association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63(1):237–64. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006
- CASTÉRA L., VERGNIOL J., FOUCHERET J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2): 343-50. doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018

Autor corespondent:

**Irina Russu**, conferențiar universitar,  
Catedra de boli infecțioase, tropicale  
și parazitologie medicală,  
tel. +37360053414,  
e-mail: irina.rusu@usmf.md