

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

SOCIETATEA MEDICILOR INFECȚIONIȘTI  
DIN REPUBLICA MOLDOVA

# **„REALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE ÎN PATOLOGIA INFECȚIOASĂ”**

CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE BOLI INFECȚIOASE  
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ,  
CHIȘINĂU, REPUBLICA MOLDOVA

Ediția a VIII-a  
**3-4 noiembrie 2023**

NATIONAL CONFERENCE OF INFECTIOUS DISEASES  
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION,  
CHISINAU, REPUBLIC OF MOLDOVA

8<sup>th</sup> edition  
**03-04 November 2023**

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.  
Certificat de înregistrare nr. 145.

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 18 din 01 martie 2022 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.  
Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Întemeietor al ediției periodice și redactor-șef onorific  
Founder of the periodical edition and Honorary Editor-in-Chief

**Constantin EȚCO**

Redactor-șef Chief Editor

**Natalia ZARBALOV**

Culegerea materialelor Conferinței este editată sub redacția:  
prof. univ., dr. hab. șt. med. Tiberiu HOLBAN,  
prof. univ., dr. hab. șt. med. Gheorghe PLĂCINTĂ,  
conf. univ., dr. șt. med. Irina RUSSU.

#### **Consiliul editorial**

*Ion Ababii*  
*Emil Anton* (România)  
*Doina Azoicăi* (România)  
*Ion Bahnarel*  
*Grigore Belostecinic*  
*Taras Boiciuc* (Ucraina)  
*Vasyl Cheban* (Ucraina)  
*Ghenadie Curocichin*  
*Vasile Dumitraș*  
*Ludmila Ețco*  
*Grigore Friptuleac*  
*Mihai Gavrițiu*

*Victor Ghicavii*  
*Gheorghe Ghidirim*  
*Ludmila Goma*  
*Eva Gudumac*  
*Hakan Gulmez* (Turcia)  
*Constantin Iavorschi*  
*Pavlo Kolesnic* (Ucraina)  
*Sava Kostin* (Germania)  
*Sergiu Matcovschi*  
*Mihai Moroșanu*  
*Ion Mereuța*  
*Kurtulus Ongel* (Turcia)

#### **Editorial council**

*Gheorghe Paladi*  
*Mihai Popovici*  
*Viorel Prisacari*  
*Ivan Puiu*  
*Ninel Revenco*  
*Liliana Rogoza* (România)  
*Constantin Spînu*  
*Oleg Șekera* (Ucraina)  
*Mihai Todiraș* (Germania)  
*Teodor Tulcinschi* (Israel)  
*Brigitha Vlaicu* (România)  
*Iuri Voronenko* (Ucraina)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*  
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău  
tel./fax 022 22.85.87,  
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Elena Junghietu*  
Machetare computerizată – *Galina Țurcan*  
Coperta – *Iulian Grossu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: [www.revistaspemm.md](http://www.revistaspemm.md)

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: [redactor.spemm@gmail.com](mailto:redactor.spemm@gmail.com)

Societatea medicilor infecționiști din Republica Moldova anunță organizarea Conferinței Naționale de Boli Infecțioase cu participare internațională cu genericul „Realități și perspective în patologia infecțioasă”, care se va desfășura pe 3-4 noiembrie 2023 în Sala Senatului a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, situată la adresa: bulevardul Ștefan cel Mare și Sfânt, nr. 165.

Conferința va reuni în același spațiu de dezbatere și cunoaștere specialiști recunoscuți din țara noastră, alături de invitați din străinătate. Pe parcursul acestui eveniment, vor fi abordate subiecte de actualitate din domeniul patologiei infecțioase. Printre temele discutate în cadrul evenimentului sunt:

- Infecția Covid -19 și lecțiile învățate de pe urma pandemiei;
- Gripa și infecțiile respiratorii virale acute (IRVA);
- Infecția HIV/SIDA;
- Hepatitele virale acute și cronice;
- Diagnosticul de laborator în bolile infecțioase;
- Sepsisul și rezistența antimicrobiană;
- Infecțiile latente și cronice;
- Bolile parazitare;
- Alte patologii infecțioase actuale.

## **MULȚUMIRI**

**Materialele Conferinței au fost publicate cu suportul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” din mun. Chișinău.**

**CUPRINS**

**CONTENT**

*Cuvânt înainte* ..... 6  
*Comitetul organizatoric*..... 7  
*Comitetul științific* ..... 7

*Foreword* ..... 6  
*The organizing committee* ..... 7  
*Scientific Committee*..... 7

**COLECȚIA PUBLICAȚIILOR**

**COLLECTION OF PUBLICATIONS**

EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL CU VELPATASVIR + SOFOSBUVIR ȘI GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR LA PACIENȚII CU HVC CRONICĂ

EFFICACY OF ANTIVIRAL TREATMENT WITH VELPATASVIR + SOFOSBUVIR AND GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR IN PATIENTS WITH CHRONIC VHC

Irina Russu, Tiberiu Holban, Mariana Avricenco, Mirabela Maximciuc, Ina Bistrițchi, Stela Cojocaru, Nina Tamojnic, Valentina Potîng-Raşcov, Pavel Micşanschi, Natalia Dubineanski, Natalia Culiuc, Andrian Osipov ..... 9

Irina Russu, Tiberiu Holban, Mariana Avricenco, Mirabela Maximciuc, Ina Bistrițchi, Stela Cojocaru, Nina Tamojnic, Valentina Potîng-Raşcov, Pavel Micsanschi, Natalia Dubineanski, Natalia Culiuc, Andrian Osipov ..... 9

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU POLIMERI AI ACIZILOR NUCLEICI ÎN HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ AGHBE NEGATIVĂ

EFFECTIVENESS OF NUCLEIC ACID POLYMERS TREATMENT IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS B HBEAG NEGATIVE

Valentin Ceboatarescu, Gheorghe Plăcintă, Victor Pântea, Lilia Cojuhari, Liviu Iarovoi, Valentina Smeşnoi, Andrew Vaillant, Michel Bazinet ..... 16

Valentin Ceboatarescu, Gheorghe Placinta, Victor Pantea, Lilia Cojuhari, Liviu Iarovoi, Valentina Smesnoi, Andrew Vaillant, Michel Bazinet ..... 16

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

INFLUENCE OF DIRECT-ACTING ANTIVIRALS WITH/ WITHOUT RIBAVIRIN ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN CIRRHOSIS WITH HCV

Mariana Avricenco, Irina Russu, Tiberiu Holban ..... 19

Mariana Avricenco, Irina Russu, Tiberiu Holban ..... 19

INFECȚIA CU CLOSTRIDIODES DIFFICILE ÎN CONTEXTUL BOLII DE COVID-19

INFECTION WITH CLOSTRIDIODES DIFFICILE IN THE CONTEXT OF COVID-19

Camelia Glavan, Lilia Cojuhari, Valentin Ceboatarescu, Victor Pântea, Petru Paveliuc, Gheorghe Plăcintă ..... 29

Camelia Glavan, Lilia Cojuhari, Valentin Ceboatarescu, Victor Pantea, Petru Paveliuc, Gheorghe Placinta ..... 29

SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC LA COPII – PREZENTĂRI DE CAZURI CLINICE

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN CHILDREN - CLINICAL CASE REPORTS

Ludmila Birca, Viorica Hemei, Tatiana Alexeev, Stela Cornilova, Ina Petcova, Victor Muşuc, Diana Vlad, Ludmila Serbenco, Lidia Plăcintă ..... 33

Ludmila Birca, Viorica Hemei, Tatiana Alexeev, Stela Cornilova, Ina Petcova, Victor Musuc, Diana Vlad, Ludmila Serbenco, Lidia Placinta ..... 33

EVOLUȚIA MALARIEI DE IMPORT ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN ULTIMII CINCI ANI

THE EVOLUTION OF IMPORTED MALARIA IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA IN THE LAST FIVE YEARS

Valentin Ceboatarescu, Victor Pântea, Lilia Cojuhari, Lidia Plăcintă, Gheorghe Savin, Camelia Glavan, Gheorghe Plăcintă ..... 39

Valentin Ceboatarescu, Victor Pântea, Lilia Cojuhari, Lidia Plăcintă, Gheorghe Savin, Camelia Glavan, Gheorghe Placinta ..... 39

TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL HEPATITEI VIRALE C LA PACIENȚII CU INFECȚIA HIV

ANTIVIRAL TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS C IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Nina Tamojnic-Mazureac, Tiberiu Holban, Irina Russu, Ina Bistrițchi, Valentina Potîng-Raşcov, Elena Golovco, Victoria Bulgac ..... 42

Nina Tamojnic-Mazureac, Tiberiu Holban, Irina Russu, Ina Bistritchi, Valentina Potîng-Raşcov, Elena Golovco, Victoria Bulgac ..... 42

SINDROMUL DE ACTIVARE MACROFAGICĂ SECUNDARĂ ȘI INFECȚIA CU EPSTEIN BARR VIRUS

SECONDARY MACROPHAGIC ACTIVATION SYNDROME AND EPSTEIN BARR VIRUS INFECTION

Stela Cornilova, Ludmila Birca, Ninel Revenco, Ludmila Manic, Olesea Olevschi, Ina Petcova, Diana Vlad ..... 47

Stela Cornilova, Ludmila Birca, Ninel Revenco, Ludmila Manic, Olesea Olevschi, Ina Petcova, Diana Vlad ..... 47

DINAMICA INDICILOR CLINICI ȘI PARACLINICI  
SUB ACȚIUNEA REGIMURILOR ANTIRETROVIRALE DE  
LINIA ÎNTÂI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Pavel Micșanschi, Ina Irina Russu, Stela Cojocaru,  
Mirabela Maximciuc, Iurie Climașevschi, Angela  
Nagiț, Tiberiu Holban .....53

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

Mirabela Maximciuc, Ina Bistrițchi, Irina Russu, Stela  
Cojocaru, Valentina Potîng-Rașcov,  
Natalia Dubineanschi, Pavel Micșanschi, Tiberiu  
Holban, Mariana Avricenco, Adrian Osipov .....60

NOI TENDINȚE DE TRATAMENT ÎN HEPATITA VIRALĂ B+D

Lilia Cojuhari, Gheorghe Plăcintă, Victor Pântea,  
Valentin Cebotarescu, Liviu Iarovoi,  
Andrew Vaillant, Michel Bazinet .....67

MENINGITA CRIPTOCOCICĂ LA PACIENȚII CU HIV/SIDA

Liviu Iarovoi, Angela Nagiț, Nicoleta Mînzătean,  
Pavel Micșanschi, Lilia Cojuhari, Lilia Baba,  
Vasile Lazăr, Tiberiu Holban .....70

MANAGEMENTUL CAZURILOR DE COVID-19 LA COPII  
ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA

Ludmila Bîrca, Gheorghe Plăcintă, Oleg Lozan .....74

PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE TUBERCULOZEI  
ÎN COINFEȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI  
UMANE

Evelina Lesnic, Alina Malic, Adriana Niguleanu,  
Tatiana Osipov, Igor Ivanet, Serghei Ghinda .....79

THE DYNAMICS OF CLINICAL AND PARACLINICAL INDICES  
UNDER THE ACTION OF FIRST-LINE ANTIRETROVIRAL  
REGIMES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Pavel Micsanschi, Ina Irina Russu, Stela Cojocaru,  
Mirabela Maximciuc, Iurie Climasevschi,  
Angela Nagit, Tiberiu Holban .....53

CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES OF CHRONIC  
HEPATITIS B VIRUS INFECTION AND RESPONSE TO  
ANTIVIRAL THERAPY

Mirabela Maximciuc, Ina Bistrichi, Irina Russu,  
Stela Cojocaru, Valentina Poting-Rascov,  
Natalia Dubineanschi, Pavel Micsanschi, Tiberiu  
Holban, Mariana Avricenco, Adrian Osipov .....60

NEW TREATMENT TRENDS IN VIRAL HEPATITIS B+D

Lilia Cojuhari, Gheorghe Placinta, Victor Pinte,  
Valentin Cebotarescu, Liviu Iarovoi,  
Andrew Vaillant, Michel Bazinet .....67

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

Liviu Iarovoi, Angela Nagit, Nicoleta Minzatean,  
Pavel Micsanschi, Lilia Cojuhari, Lilia Baba,  
Vasile Lazar, Tiberiu Holban .....70

MANAGEMENT OF CASES OF COVID-19 IN CHILDREN IN  
THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Ludmila Birca, Gheorghe Placinta, Oleg Lozan .....74

THE CLINICAL PECULIARITIES OF TUBERCULOSIS IN  
CO-INFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY  
VIRUS INFECTION

Evelina Lesnic, Alina Malic, Adriana Niguleanu,  
Tatiana Osipov, Igor Ivanet, Serghei Ghinda .....79

## *Dragi colegi!*

*Ediția a VIII-a a Conferinței Științifice a Infecționiștilor din Republica Moldova cu participare internațională se desfășoară într-un context special, după pandemia de COVID-19, care a zguduit lumea și a reconfirmat importanța patologiei infecțioase. Această criză globală a reconfigurat conceptul de patologie infecțioasă, subliniind impactul acesteia asupra societății umane. Vulnerabilitățile noastre în fața bolilor infecțioase au explodat cu o putere uluitoare, iar sistemele medicale, considerate anterior destul de robuste, au clacat iremediabil.*

*În cadrul acestei conferințe vor fi puse în discuție și analizate experiența noastră și rezultatele studiilor privind diagnosticul, tratamentul, managementul și profilaxia unor infecții actuale, precum și lecțiile învățate în ultimii ani din activitățile noastre anterioare. Pe lângă infecția cu COVID-19, gripă și alte infecții respiratorii acute, vom acorda o atenție specială subiectelor legate de diagnosticul și tratamentul infecției HIV/SIDA, hepatitelor virale cronice B, C, D, infecțiilor intestinale, infecțiilor herpetice, infecțiilor sistemice bacteriene, rezistenței la antibiotice și altele.*

*În ultimii ani, în Republica Moldova au căpătat o importanță deosebită bolile infecțioase de import din țările endemice, inclusiv cele tropicale, ca malaria, febra hemoragică Denga, monkeypox, leishmanioza și altele. Factori precum încălzirea globală, intensificarea călătoriilor internaționale, migrația și alte procese în derulare contribuie la modificarea ariei de răspândire a agenților patogeni și a vectorilor acestora. Acest fenomen poate duce la o răspândire necontrolată a unor boli infecțioase grave.*

*În literatura de specialitate, în ultimii ani au început să apară tot mai multe date despre implicarea agenților infecțioși în etiopatogenia unor maladii somatice, non-infecțioase, în special boli autoimune, oncologice, neurologice, cardiologice, psihiatrice ș. a. În acest context, un rol important îl pot juca dereglările microbiotei intestinale și evoluția particulară a bolilor infecțioase la persoane cu teren imun compromis. O atenție deosebită merită pacienții cu boli infecțioase cronice, care necesită aplicarea unui management eficient și performant.*

*Actuala conferință reunește specialiști în bolile infecțioase din întreaga republică, precum și medici de alte specialități, care au tangență cu patologia infecțioasă, medici rezidenți și reprezentanți ai altor structuri, implicați în diagnosticul, managementul, tratamentul și profilaxia bolilor infecțioase. La lucrările conferinței vor participa ca invitați profesori din clinici universitare din România, Polonia și Ucraina, care vor susține prezentări dedicate unor probleme-cheie de patologie infecțioasă, care nu are hotare, ci doar particularități de răspândire și evoluție.*

*Doresc tuturor participanților la conferință să avem o activitate productivă și utilă, în beneficiul pacienților noștri și pentru fortificarea sistemului de control al bolilor infecțioase atât la nivel local, cât și la cel global.*

*Cu deosebit respect și urări de bine,*

*Profesor Tiberiu Holban,  
Președinte al Comitetului de organizare a Conferinței*

**COMITETUL ORGANIZATORIC  
al Conferinței Infecționiștilor  
din Republica Moldova  
cu participare internațională  
din 3-4 noiembrie 2023**

1. Holban Tiberiu – președinte
2. Plăcintă Gheorghe – vicepreședinte
3. Russu Irina
4. Bistrițchi Ina
5. Cebotărescu Valentin
6. Vasilița Sergiu
7. Paveliuc Petru
8. Potîng-Raşcov Valentina
9. Micșanschi Pavel
10. Tozlovanu Liviu
11. Avricenco Mariana
12. Bîrcă Ludmila
13. Dubineanschi Natalia
14. Ghidirimschi Alexandru

**COMITETUL ȘTIINȚIFIC  
al Conferinței Infecționiștilor  
din Republica Moldova  
cu participare internațională  
din 3-4 noiembrie 2023**

1. Holban Tiberiu – președinte
2. Plăcintă Gheorghe – vicepreședinte
3. Russu Irina – secretar științific
4. Cojocaru Stela
5. Iarovoi Liviu
6. Cojuhari Lilia
7. Bîrcă Ludmila
8. Streinu-Cercel Adrian (România)
9. Mărdărescu Mariana (România)
10. Săndulescu Oana (România)
11. Oprea Cristiana (România)
12. Arbune Manuela (România)
13. Miftode Egidia (România)
14. Lupșe Mihaela (România)
15. Horban Andrzej (Polonia)
16. Kowalska Justyna (Polonia)
17. Golubovskaia Olga (Ukraina)
18. Zarbailov Natalia





## EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL CU VELPATASVIR + SOFOSBUVIR ȘI GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR LA PACIENȚII CU HVC CRONICĂ

*Irina RUSSU<sup>1</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>, Mariana AVRICENCO<sup>2</sup>, Mirabela MAXIMCIUC<sup>1</sup>, Ina BÎSTRITȚHI<sup>1</sup>, Stela COJOCARU<sup>1</sup>, Nina TAMOJNIC<sup>1</sup>, Valentina POTÎNG-RAȘCOV<sup>1</sup>, Pavel MICȘANSCHI<sup>1</sup>, Natalia Dubineanschi<sup>1</sup>, Natalia Culiuc<sup>2</sup>, Andrian Osipov<sup>2</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 Ciorba

### Rezumat

Eșecul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă (DAA) este asociat cu rezistența la mutațiile VHC. Au fost găsite mutații comune pentru grupuri de medicamente și pentru genotipuri. Cele mai frecvente mutații ale GT1b sunt A30K, L31M și Y93H. Studiul a fost realizat pe un grup de 118 pacienți cu HVC cronică. Dintre aceștia, 40 erau pacienți naivi și 40 erau pacienți cu eșec virusologic la inhibitori NS5A, toți primind velpatasvir 100 mg+sofosbuvir 400 mg timp de 12 săptămâni, în timp ce alți 38 de pacienți experimentați au primit glecaprevir 100 mg+pibrentasvir 40 mg timp de 12 săptămâni. La pacienții naivi, tratați cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni, RVS a fost de 95%, iar la pacienții cu eșec virusologic la DAA, care au urmat SOF+VEL, RVS a fost semnificativ mai mic, de 70% ( $P = 0,0035$ ). Testele de rezistență a VHC la inhibitorii NS5A, NS5B și NS3-protează au fost efectuate la 3 pacienți cu eșec virusologic la DAA de primă linie. Y93H a fost o mutație comună răspândită pentru inhibitorii NS5A, inclusiv velpatasvir. Pentru acești pacienți s-a administrat glecaprevir+pibrentasvir, la care a fost înregistrată sensibilitate. Tratamentul cu glecaprevir+pibrentasvir a înregistrat RVS la 100% pacienți ( $p=0,0003$ ). Tratamentul cu SOF+VEL la pacienții naivi a înregistrat RVS în 95% cazuri, un rezultat semnificativ mai bun comparativ cu cei experimentați, unde RVS a fost de 70%. Eșecul tratamentului cu velpatasvir la pacienții fără RVS poate fi asociat cu mutații frecvente de grupul inhibitorilor NS5A. Tratamentul cu GLE+PIB, la pacienții experimentați a înregistrat RVS în 100% dintre cazuri.

**Cuvinte-cheie:** Sofosbuvir, Velpatasvir, Glecaprevir, Pibrentasvir, HVC

### Summary

**Efficacy of antiviral treatment with Velpatasvir + Sofosbuvir and Glecaprevir + Pibrentasvir in patients with chronic VHC**

Failure to treat with direct-acting antiviral drugs (DAA) is associated with resistance to HCV mutations. Common mutations have been found for groups of drugs and for genotypes. The most common mutations to GT1b are A30K, L31M, and Y93H. The study was performed in 118 patients with chronic VHC. 40 naïve and 40 patients with virologic failure to NS5A inhibitors received velpatasvir 100 mg+sofosbuvir

400 mg for 12 weeks and 38 experienced patients - glecaprevir 100 mg+pibrentasvir 40 mg for 12 weeks. In naïve patients, treated with SOF+VEL for 12 weeks, SVR was 95%, and in patients with virologic failure to DAA, who followed SOF+VEL, SVR was significantly lower - 70% ( $P = 0.0035$ ). VHC resistance tests to NS5A, NS5B and NS3-protease inhibitors were performed in 3 patients with virologic failure to first-line DAAs. Y93H was a widespread common mutation for NS5A inhibitors, including velpatasvir. They received glecaprevir+pibrentasvir for which sensitivity was recorded. Treatment with glecaprevir+pibrentasvir recorded SVR in 100% patients ( $p=0.0003$ ). Treatment with SOF+VEL in naïve patients recorded SVR in 95% of cases, a significantly better result compared to experienced ones - in 70%. Failure to treat velpatasvir in patients without SVR may be associated with common group mutations in NS5A inhibitors. The treatment with GLE+PIB, in the experienced patients registered SVR in 100% of cases.

**Keywords:** Sofosbuvir, Velpatasvir, Glecaprevir, Pibrentasvir, VHC

### Резюме

**Эффективность противовирусного лечения Велпатасвир + Софосбувир и Глекапревир + Пибрентасвир у пациентов с хроническим ВГС**

Отсутствие вирусологического ответа на лечение противовирусными препаратами прямого действия связано с устойчивостью к мутациям ВГС. Обнаружены общие мутации для групп препаратов и генотипов. Наиболее распространенными мутациями GT1b являются A30K, L31M и Y93H. Исследование проведено у 118 пациентов с хроническим ВГС. 40 ранее не получавших терапию пациентов и 40 пациентов, потерпевших вирусологическую неудачу к ингибиторам NS5A получали велпатасвир 100 мг + софосбувир 400 мг в течение 12 недель и 38 пациентов которые не получили вирусологический ответ - гекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг в течение 12 недель. У пациентов, ранее не получавших противовирусного лечения, которые принимали софосбувир + велпатасвир в течение 12 недель, устойчивый вирусологический ответ составил 95%, а у пациентов потерпевших вирусологическую неудачу, принимавших

*софосбувир + велпатасвир, устойчивый вирусологический ответ был значительно ниже — 70% (P = 0,0035). Тесты на резистентность ВГС к ингибиторам протеазы NS5A, NS5B и NS3 были проведены у 3 пациентов с вирусологической неудачей противовирусной терапии первого ряда. Y93H была распространенной мутацией для ингибиторов NS5A, включая велпатасвир. Им назначили глекапревир + пибрентасвир, к которому была зарегистрирована чувствительность. Лечение глекапревиром + пибрентасвиром зафиксировало устойчивый вирусологический ответ у 100% пациентов (p=0,0003). Лечение софосбувир + велпатасвир у пациентов, ранее не получавших противовирусного лечения зарегистрировало наилучший результат по сравнению с пациентами, потерпевших вирусологическую неудачу. Отсутствие вирусологического ответа на лечение велпатасвиром может быть связано с частыми кластерными мутациями ингибиторов NS5A. Лечение глекапревиром + пибрентасвиром зафиксировало устойчивый вирусологический ответ у 100% пациентов.*

**Ключевые слова:** Софосбувир, Велпатасвир, Глекапревир, Пибрентасвир, ВГС

## Introducere

Se estimează că între 80 și 185 de milioane de oameni sunt infectați cronic cu virusul hepatitei C (HVC) în întreaga lume [1, 2, 3]. HVC cronică este o cauză majoră a apariției cirozei, a carcinomului hepatocelular și a mortalității. Eliminarea virusului hepatitei C (VHC) poate îmbunătăți considerabil rezultatele pe termen lung. Deși genotipul 1 VHC este cea mai comună tulpină a virusului, genotipurile 2-6 reprezintă cumulativ mai mult de jumătate dintre cazurile de infecție, adică aproximativ 60 de milioane de oameni [1]. Prevalența globală a acestor genotipuri a VHC variază semnificativ și se caracterizează prin rate diferențiate de progresie a bolii, risc de dezvoltarea carcinomului hepatocelular și răspuns la tratament.[2] La nivel mondial, genotipul 3 al VHC este a doua cea mai frecventă tulpină, reprezentând 30% din infecțiile cu VHC, urmată de genotipul 2 (9%), genotipul 4 (8%), genotipul 6 (5%) și genotipul 5 (1%) [1]. S-a demonstrat că schemele de preparate antivirale cu acțiune directă (DAA) recent aprobate oferă rate înalte de răspuns virusologic susținut (RVS) la pacienții infectați cu oricare dintre cele 6 genotipuri [4, 5].

Cu toate acestea, o mică proporție de pacienți nu realizează RVS cu schemele existente, în special cei care au eșuat anterior la tratamentul cu un preparat DAA, la care au apărut mutații asociate rezistenței la inhibitorii NS3/4A și NS5A de prima generație [6].

Opțiunile de tratament de linia a doua pentru acești pacienți sunt limitate. O posibilă strategie de retratare a acestor cazuri constă în combinarea a 3

DAA cu diferite mecanisme de acțiune care păstrează activitatea antivirală împotriva acestor mutații emergente. Astfel de scheme de combinație cu 3 DAA ar putea, de asemenea, să permită scurtarea duratei tratamentului la mai puțin de 12 săptămâni la pacienții naivi cu VHC și să îmbunătățească eficacitatea la pacienții cu genotip 3 și ciroză, care sunt mai dificil de tratat cu schemele de tratament actuale [7, 8, 9]. Sofosbuvir este un inhibitor NS5B analog nucleotidic al polimerazei VHC aprobat pentru tratamentul infecției cu VHC cu genotipurile 1-4, fiind recomandat în combinație cu alți agenți [10, 11]. Velpatasvir este un nou inhibitor NS5A al VHC cu eficacitate pangenetipică [12]. Combinația dintre sofosbuvir și velpatasvir a fost demonstrată în studiile clinice de fază 3 ca fiind foarte eficientă și sigură la pacienții naivi cu VHC de toate genotipurile, inclusiv la pacienții experimentați, la cei cu ciroză compensată și decompensată [13, 14].

Rezistența virală reprezintă un factor esențial în explicarea eșecului virusologic la pacienții tratați cu antivirale cu acțiune directă (DAA) pentru infecția cronică cu VHC. Cu toate acestea, importanța rezistenței virale depinde în principal de schema DAA și de genotipul VHC. Pentru tratamentul de primă linie cu glecaprevir/pibrentasvir sau velpatasvir/sofosbuvir, nu este necesară efectuarea unei analize generale a rezistenței de bază din cauza activității antivirale înalte și a barierei ridicate la rezistență. Dacă sunt disponibile, testarea rezistenței poate ajuta la optimizarea terapiei la anumite subgrupuri de pacienți cu genotip 3 și alte genotipuri rare ale VHC [15, 16]. Voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir (VOX/VEL/SOF) este prima alegere pentru tratamentul de linia a doua al pacienților în rezultatul unui eșec anterior la DAA, inclusiv glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), cu rate de eradicare virală VHC de peste 90%, indiferent de prezența mutațiilor asociate rezistenței. Cu toate acestea, în țările cu resurse limitate, numai preparatele DAA de prima generație pot fi disponibile pentru terapia de linia a doua [17, 18]. În aceste cazuri, trebuie luate în considerare mutațiile apărute în timpul terapiei antivirale inițiale, dacă sunt disponibile teste, iar tratamentul de eradicare ar trebui să includă trecerea la o nouă clasă DAA pentru a optimiza răspunsul la tratament. Pacienții cu genotipul 3 al VHC prevalează în grupul care suferă de eșec la tratamentul cu DAA. Deși datele despre terapiile de linia a treia sunt limitate, există rezultate promițătoare cu GLE/PIB plus SOF sau VOX/VEL/SOF, cu sau fără Ribavirină, timp de 12 până la 24 de săptămâni. Aceste scheme pot fi utilizate indiferent de profilul mutațiilor asociate rezistenței [19, 20, 21].

**Scopul** cercetării a constat în studierea eficacității tratamentului cu Sofosbuvir + Velpatasvir la pacienții naivi și experimentați și a tratamentului cu Glecaprevir + Pibrentasvir la pacienții experimentați cu hepatită virală C cronică, precum și evaluarea reacțiilor adverse ale acestora.

### **Materiale și metode**

Studiul a fost realizat pe un eșantion de 118 pacienți adulți cu HVC cronică, care au început tratamentul cu DAA în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” în perioada 2019-2021. Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani, cu HVC cronică confirmată prin ARN-VHC pozitiv, cu gradul de fibroză F0-F3, toate genotipurile, pacienți naivi sau tratați anterior cu preparate antivirale cu eșec terapeutic. Criterii de excludere au inclus: sarcina și perioada de alăptare, coinfecția cu HIV sau HVB și HVD, ciroza hepatică, gradul de fibroză F4, carcinomul hepatocelular și alte patologii maligne. Gradul de fibroză hepatică a fost evaluat prin Fibroscan. Gradul de fibroză  $< 12,5$  kPa. Diagnosticul de HVC cronică la pacienții studiați a fost stabilit inițial prin depistarea anti-HCV prin reacția imunoenzimatică și confirmat ulterior prin depistarea ARN-VHC. Concentrația de ARN-VHC a fost determinată prin reacția de polimerizare în lanț (PCR), în regim de timp real, cu utilizarea echipamentului Corbett Rotor-GENE Abbott 2000RT, cu un prag de depistare  $< 25$  copii/ml la Centrul Diagnostic Republican și la SCBI „Toma Ciorbă”. Înainte de inițierea tratamentului s-a testat genotipul VHC (1a, 1b, 2, 3 și 4). Au fost colectate datele anamnestice, clinice, biochimice, serologice și testele de biologie moleculară la inițiere ale tuturor pacienților, la 12 săptămâni de începerea tratamentului și la 24 săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral.

Pacienții incluși în studiu au fost împărțiți în trei loturi, asigurându-se o distribuție comparabilă pe criterii de vârstă și sex.

**Lotul I** a inclus 40 de pacienți naivi tratați cu Velpaget (Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg), produs de GETZ PHARMA PAKISTAN (PVT) LTD. Acești pacienți au primit o pastilă administrată peroral o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

**Lotul II** a fost format din 40 de pacienți tratați anterior cu DAA (Sofosbuvir/Ledipasvir sau Daclatasvir) cu eșec virusologic, care au urmat Velpaget (Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg), produs de GETZ PHARMA PAKISTAN (PVT) LTD. Doza administrată a fost o pastilă pe cale orală o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

**Lotul III**, alcătuit din 38 de pacienți tratați anterior cu DAA (Sofosbuvir/Ledipasvir sau Daclatasvir) cu eșec virusologic, care au urmat Maviret (Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg), produs de AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Doza administrată a constat în 3 comprimate, luate peroral o dată pe zi, în timpul mesei, timp de 12 săptămâni.

Teste de rezistență au fost efectuate în cazul a trei pacienți care nu au obținut un răspuns virusologic susținut la 24 de săptămâni după tratament. Aceste teste au inclus secvențierea profundă a regiunilor NS3A, NS5A și NS5B ale ARN-HCV. Rezultatele secvențierii ARN-VHC au fost comparate cu secvențe din probele de referință pentru a determina prevalența mutațiilor și asocierea acestora cu rezultatele virusologice.

Pentru a asigura respectarea eticii cercetării, a fost obținut consimțământul informat scris de la toți pacienții înainte de înscrierea acestora în studiu și înainte de efectuarea oricăror proceduri de cercetare. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 75, ședința din 26.04.2017).

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

### **Rezultate**

Caracteristicile inițiale ale pacienților sunt prezentate în tabelul 1. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 27 și 79 ani, cu o valoare medie de  $49,9 \pm 1,2$  ani. Dintre aceștia, 62 (52,5%) au fost bărbați, în timp ce 56 (47,5%) au fost femei. Grupurile de pacienți au fost echilibrate în general, în ceea ce privește vârsta, sexul, nivelul ARN-VHC, intensitatea sindromului citolitic și gradul de fibroză hepatică. În total, din cei 118 pacienți incluși în studiu, 82 (69,5%) au fost diagnosticați cu VHC de genotip 1; 2 (1,7%) cu VHC de genotip 2; 20 (17%) cu VHC de genotip 3, 1 (0,84%) cu VHC de genotip 4 și 13 (11%) cu VHC de alte genotipuri. Trebuie de menționat că pentru genotipurile 5, 6 și 7, pentru care nu au fost disponibile teste de diagnostic, identificare precisă a genotipului a rămas nerealizată. Majoritatea pacienților cu experiență anterioară în tratament au primit anterior scheme terapeutice care conțineau DAA, Interferoni și Ribavirină.

**Tabelul 1**

*Caracteristica generală a pacienților*

Caracteristica	Pacienți naivi		Pacienți experimentați	
	SOF+VEL 12 săpt. (n=40)		SOF+VEL 12 săpt. (n=40)	GLE+PIB 12 săpt. (n=38)
Vârsta, ani	49,25±1,0		50,13±1,29	50,28±1,28
Bărbați/femei, n (%)	22 (55) /18 (45)		19 (47,5)/21 (52,5)	21 (55,3)/17 (44,7)
ARN-HCV, copii/ml	6.380.000		4.825.000	4.365.000
ALT, UI/l	118,23±12,2		88,13±10,2	98,43±9,2
HCV genotip, n (%)				
1b	32 (80)		26 (65)	24 (63,2)
2	0		1 (2,5)	1 (2,6)
3	3 (7,5)		8 (20)	9 (23,7)
4	0		1 (2,5)	0
altele	5 (12,5)		4 (10)	4 (10,5)
Stadiul de fibroză				
F0-F1	20 (50)		18 (45)	16 (42)
F2	11 (27,5)		12 (30)	10 (26,3)
F3	9 (22,5)		10 (25)	12 (31,6)

SOF - sofosbuvir; VEL – velpatasvir; GLE – glecaprevir; PIB – pibrentasvir

Rezultatele obținute la sfârșitul tratamentului, atât la pacienții naivi, cât și în cazul celor experimentați, nu au înregistrat variații semnificative. În grupul de pacienți tratați cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni toți pacienții naivi (100%, 40 din 40; 95% ÎI, 91%-100%) au înregistrat RV12, iar cei experimentați în tratamente anterioare cu DAA, care au urmat aceeași schemă, au înregistrat un răspuns la tratament în 90% dintre cazuri (36 din 40, 95% ÎI, 76%-97%), ( $P_{1-2} = 0,04$ ). (tabelul 2)

La pacienții naivi, tratați cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni, ratele RVS24 au fost de 95% (38 din 40; 95% ÎI, 83%–99%), iar la pacienții experimentați, care au urmat aceeași schemă, ratele RVS24 au fost semnificativ mai mici - 70% (28 din 40; 95% ÎI, 54%–83%), ( $P_{1-2} = 0,0035$ ).

Schema de tratament cu GLE+PIB, fiind o schemă de linia a doua, a fost administrată doar pacienților experimentați în tratamente antivirale. Ratele de răspuns atât la sfârșitul tratamentului

**Tabelul 2**

*Răspunsul la tratamentul antiviral la pacienții naivi și cei experimentați*

Caracteristica	Pacienți naivi		Pacienți experimentați			
	SOF+VEL 12 sapt (n <sub>1</sub> =40)	95%ÎI	SOF+VEL 12 sapt (n <sub>2</sub> =40)	95%ÎI	GLE+PIB 12 săpt (n <sub>3</sub> =38)	95%ÎI100
ARN-VHC nedetectabil						
Săptămâna 12 de tratament (RV12)	40 (100)	91-100	36 (90)*	76-97	38 (100)	91-100
24 săptămâni după tratament (RVS24)	38 (95)	83-99	28 (70)**	54-83	38 (100)***	91-100
Eșec la tratament	2 (5)	0,6-17	12 (30)	16-46	0	

\* $P_{1-2} = 0.0414$ ; \*\* $P_{1-2} = 0.0035$ ; \*\*\*  $P_{2-3} = 0.0003$ ; 95%ÎI – interval de încredere

(RV12), cât și la 24 de săptămâni după finalizarea tratamentului (RVS24) au fost de 100% (38 din 38; 95% ÎI, 91%-100%), ( $P_{2-3} = 0,0003$ ).

Pacienții naivi cu genotipul 1b al VHC, care au primit SOF+VEL timp de 12 săptămâni au avut rata RVS24 de 100% (32 din 32; 95% ÎI, 89%-100%). În cazul pacienților naivi cu genotipul 3, doar 33,3% (1 din 3; 95% CI, 18%-52%) au avut un răspuns la tratament. În schimb, toți pacienții naivi cu alte genotipuri au înregistrat RVS24 în 100% dintre cazuri (5 din 5; 95% CI, 48%-100%) (tabelul 3).

București, România. Doi dintre acești pacienți au fost supuși anterior mai multor cure de tratament antiviral, inclusiv Interferoni, Ribavirină și DAA, în timp ce un alt pacient a urmat două cure de tratament cu DAA. În rezultatul secvențierii profunde (cu o limită de 1%) au fost depistate mutații în cel puțin una dintre cele trei gene țintă (NS3, NS5A și NS5B).

Unul dintre pacienții experimentați cu două scheme de DAA, având genotipul 1b cu ARN- VHC nedetectabil la sfârșitul curelor de tratament anterioare, a înregistrat un eșec virusologic la 24 săptămâni

**Tabelul 3**

*Caracteristica RVS24 după genotipuri*

Caracteristica	Pacienți naivi		Pacienți experimentați			
	SOF+VEL 12 sapt (n <sub>1</sub> =40)	95% ÎI	SOF+VEL 12 sapt (n <sub>2</sub> =40)	95% ÎI	GLE+PIB 12 săpt (n <sub>3</sub> =38)	95% ÎI
RVS 24 pe genotipuri, total			28 (70)		38 (100)	
1b	32/32 (100)	89-100	25/26 (96,2)	80,4-99,9	24/24 (100)*	85,7-100
2	0		0/1 (0)		1/1 (100)	
3	1/3(33,3)	18-52	1/8 (12,5)	0,32-52,6	9/9 (100)**	66,4-100
4	0		0/1 (0)		0	
Alte genotipuri	5/5 (100)	47,8-100	2/4 (50)	6,76-93,24	4/4 (100)***	39,8-100

Notă. Valoarea - n (%); \*  $P_{2-3} = 0,22$ ; \*\* $P_{2-3} < 0,0001$ ; \*\*\* $P_{2-3} < 0,0001$

Pacienții cu genotipul 1b al VHC care au primit anterior DAA au răspuns cel mai bine la tratamentul de linia a doua, ratele de RVS24 fiind de 96,2% (25 din 26; 95% ÎI, 80%-100%) la cei care au urmat SOF+VEL și 100% (24 din 24; 95% ÎI, 86%-100%) la cei tratați cu GLE+PIB ( $P_{2-3} = 0,22$ ).

Pacienții experimentați cu genotip 3 VHC care au primit tratament cu SOF+VEL au avut o rată RVS24 de 12,5% (1 din 8; 95% ÎI, 0,32%-52,6%), ceea ce reprezintă un răspuns semnificativ mai scăzut în comparație cu cei tratați cu GLE+PIB, RVS24 - 100% (9 din 9; 95% ÎI, 66%-100%) ( $P_{2-3} < 0,0001$ ).

De asemenea, pacienții experimentați cu alte genotipuri VHC au răspuns mai slab la tratamentul cu SOF+VEL, înregistrând RVS24 în 50% cazuri (2 din 4; 95% ÎI, 6,8%-93%), în timp ce cei tratați cu GLE+PIB au avut RVS24 de 100% (4 din 4; 95% ÎI, 40%-100%) ( $P_{2-3} < 0,0001$ ).

La trei pacienți care nu au obținut RVS24 după administrarea DAA de prima linie, au fost efectuate teste de rezistență la Laboratorul de Biologie Moleculară al Institutului de Boli Infecțioase „Matei Balș”,

după finalizarea tratamentului. Testele de rezistență au confirmat prezența mutației Y93H în grupul de preparate NS5A. La cei doi pacienți cu genotip 3, experimentați repetat cu Interferoni, Ribavirină și DAA și care au înregistrat eșec virusologic, au fost identificate mutațiile A30K, L31M și Y93H pentru grupul NS5A. Conform rezultatelor testelor de rezistență, acești pacienți au primit tratament cu GLE+PIB timp de 12 săptămâni, pentru care erau susceptibili. Toți trei au înregistrat RVS24 susținut.

2/3 din pacienții celor trei grupuri au avut cel puțin o reacție adversă pe parcursul tratamentului cu DAA (tabelul 4). Cele mai frecvente manifestări au fost cefalee, diaree, fatigabilitate, greață și stare de oboseală. Din modificările de laborator înregistrate pe parcursul tratamentului antiviral, la câte doi pacienți s-a înregistrat o creștere nesemnificativă a creatininei și a amilazei serice, iar la un pacient s-a observat o hiperglicemie până la 9 mmol/l. Toate acuzele au fost de severitate ușoară până la moderată și au fost înlăturate cu tratament simptomatic. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza acestor reacții adverse.

## Reacțiile adverse la tratamentul antiviral cu DAA

Caracteristica	Pacienți naivi	Pacienți experimentați	
	SOF+VEL 12 sapt (n <sub>1</sub> =40)	SOF+VEL 12 sapt (n <sub>2</sub> =40)	GLE+PIB 12 săpt (n <sub>3</sub> =38)
Reacții adverse, total	26 (65)	25 (62,5)	23 (60,5)
Cefalee	4 (10)	5 (12,5)	4 (10,5)
Diaree	4 (10)	4 (10)	3 (8)
Fatigabilitate	5 (12,5)	5 (12,5)	5 (13,2)
Greață	5 (12,5)	4 (10)	3 (8)
Constipații	1 (2,5)	0	0
Xerostomie	2 (5)	2 (5)	2 (5)
Dureri abdominale	1 (2,5)	1 (2,5)	2 (5)
Stare de oboseală	2 (5)	2 (5)	3 (8)
Modificari de laborator			
Creatinina, > 115 mmol/l	1 (2,5)	1 (2,5)	0
Hiperglicemie, > 5,8 mcmol/l	0	0	1 (2,6)
L-amilaza sângelui, > 100	1 (2,5)	1 (2,5)	0

## Discuții

Odată cu aprobarea DAA, regimurile combinate sigure și eficiente sunt acum disponibile pentru majoritatea pacienților infectați cu VHC. Ratele RVS care depășesc 90% pot fi atinse în majoritatea populațiilor de pacienți, indiferent de genotipul viral, experiența anterioară de tratament sau prezența cirozei. Deși proporția de pacienți care nu realizează RVS cu schemele DAA aprobate în prezent este mică, numărul absolut de eșecuri ale tratamentului cu DAA va crește constant odată cu rata de pacienți care intră în tratament. Prin urmare, eșecurile DAA reprezintă o necesitate medicală sporită pentru noi opțiuni de retratament [17, 18].

Studii recente au constatat că GT-3 este cel mai dificil de vindecat, dar și genotipul 1a, care prezintă rate de succes mai mici în comparație cu genotipul-1b (22). Date similare am obținut și în studiul nostru, în care pacienții, atât cei naivi, cât și cei experimentați cu GT3, au înregistrat RVS24 mai mic comparativ cu GT1 și alte genotipuri [17]. Rezistența naturală la inhibitorii NS3, NS5A și NS5B poate contribui la eșecul tratamentului. Mutația Q80K NS3-protează afectează sensibilitatea la combinațiile simeprevir + peg-interferon + ribavirină. Atinge până la 48% prevalență în genotipul-1a, dar este mai scăzută în altele. Variantele rezistente, în special în NS5A, dezvoltate la eșec, pot persista la o proporție semnificativă de pacienți, chiar și la 3 ani de la întreruperea tratamentului, făcând dificilă readministrarea aceleiași clase de DAA. Acest lucru poate deveni o problemă pentru acei pacienți care nu răspund la

schemele orale cu virusuri multirezistente. Datele recente susțin importanța investigării prelabile și a determinării exacte a schemelor de tratament în funcție de genotipul și subtipul genotipului 1 (1a/1b). Deși testarea rezistenței înainte de inițierea tratamentului nu este încă bine justificată în practica clinică pentru selectarea schemelor DAA, ea rămâne o opțiune valoroasă la retratarea pacienților care au avut eșec la DAA, pentru a lua decizii de tratament bazate pe rezultatele testelor de rezistență. În acest context, este important să se ia în considerare persistența mutațiilor pe termen lung după eșecul tratamentului [21].

## Concluzii

1. Tratamentul cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni a condus la rate ridicate de RVS24 la pacienții naivi, în 95% dintre cazuri, în timp ce la pacienții experimentați rata a fost semnificativ mai mică, de 70% (P= 0,0035).

2. Schema de tratament cu GLE+PIB, administrată pacienților experimentați, a înregistrat RVS24 la 100% din cazuri (P= 0,0003).

3. Atât pacienții naivi, cât și cei experimentați cu GT1b au răspuns semnificativ mai bine la tratamentul cu SOF+VEL, în comparație cu cei cu GT3.

4. Testarea rezistenței la pacienții care au avut eșec la DAA rămâne o opțiune valoroasă pentru a lua decizii în ceea ce privește retratarea lor, având în vedere persistența mutațiilor pe termen lung după eșec.

5. 2/3 din pacienți au avut cel puțin o reacție adversă pe parcursul tratamentului cu DAA. Cele

mai frecvente manifestări au fost cefalee, diaree, fatigabilitate, greață și stare de oboseală. Cu toate acestea, niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza acestor efecte adverse.

**Declarație de conflict de interes.** Autorii declară lipsa conflictului de interes.

## Bibliografie

- Messina, J.P., Humphreys, I., Flaxman, A. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61 (2015), pp. 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>.
- Gower, E., Estes, C., Hindman, S. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *J Hepatol*, 61 (Suppl) (2014), pp. S45-S57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>.
- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A.D. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57 (2013), pp. 1333-1342 <https://doi.org/10.1002/hep.26141>.
- 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*, 36 (Suppl 1) (2016), pp. 47-57. <https://doi.org/10.1111/liv.13027>.
- Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A. et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *Jama*, 312 (2014), pp. 631-640 <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7085>.
- Cento, S., Chevaliez, C., Perno, F. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance. *Curr Opin HIV AIDS*, 10 (2015), pp. 381-389. <https://doi.org/10.1097/coh.000000000000177>.
- Ampuero, J., Romero-Gómez, M., Reddy K.R. Review article: HCV genotype 3—the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther*, 39 (2014), pp.686-698 <https://doi.org/10.1111/apt.12646>.
- Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad319>.
- EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/10/EASL-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
- Harvoni (ledipasvir-sofosbuvir) tablets US prescribing information Gilead Sciences, Foster City, CA (March 2015). [http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni_pi.pdf)
- Lawitz, E., Freilich, B., Link, J. et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. *J Viral Hepat*, 22 (2015), pp. 1011-1109 <https://doi.org/10.1111/jvh.12435>.
- Feld, J.J., Jacobson, I.M., Hézode, C. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2599-2607 DOI: 10.1056/NEJMoa1512610.
- Foster, G.R., Afdhal, N., Roberts, S.K. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2608-2617 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1512610>.
- Kohli, A., Kattakuzhy, S., Sidharthan, S. et al. Four-week direct-acting antiviral regimens in noncirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: an open-label, nonrandomized trial. *Ann Intern Med*, 163 (2015), pp. 899-907. <https://doi.org/10.7326/M15-0642>.
- Taylor, J., Appleby, T., Barauskas, O. et al. P0899: Preclinical profile of the pan-genotypic HCV NS3/4A protease inhibitor GS-9857. *J Hepatol*, 62 (2015), p. S681 [http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278\(15\)31102-8](http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278(15)31102-8).
- Kirby, B., Yang, J., Yang, C. et al. P0861: Evaluation of the pan-genotypic HCV NS3/4A protease inhibitor GS-9857 in healthy volunteers *J Hepatol*, 62 (2015), p. S663 [http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278\(15\)31063-1](http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278(15)31063-1).
- Gane, E.J., Schwabe, C., Hyland, R.H. et al. Efficacy of the combination of sofosbuvir, velpatasvir, and the NS3/4A protease inhibitor GS-9857 in treatment-naïve or previously treated patients with HCV genotype 1 or 3 infections. *Gastroenterology*, 151 (2016), pp. 448-456.e1 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.021>.
- Lawitz, E., Poordad, F., Gutierrez, J.A et al. C-Swift: grazoprevir (MK-5172) þ elbasvir (MK-8742) þ sofosbuvir in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, with and without cirrhosis, for durations of 4, 6, or 8 weeks (interim results). *Hepatology*, 60 (Suppl 1) (2014) LB-33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.038>.
- Malandris, K., Kalopitas, G., Theocharidou, E. et al. The Role of RASs /RVs in the Current Management of HCV. In: *Viruses*. 2021 Oct 18;13(10):2096. <https://doi.org/10.3390/v13102096>.
- Piekarska, A., Berkan-Kawińska, A., Deroń, Z. et al. Sofosbuvir /velpatasvir in treatment-experienced HCV-infected patients - short report. In: *Clin Exp Hepatol*. 2020 Feb 17 Feb;6(1):60-62. <https://doi.org/10.5114/ceh.2020.93059>.
- Baumert, T.F., Berg, T., Lim, J.K., et al. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology* 2019, 156, 431–445. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.024>.

### Autor corespondent:

**Irina Russu**, conferențiar universitar,  
Catedra de boli infecțioase, tropicale  
și parazitologie medicală,  
tel.: 060053414,  
e-mail: irina.rusu@usmf.md.

## EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU POLIMERI AI ACIZILOR NUCLEICI ÎN HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ AGHBE NEGATIVĂ

Valentin CEBOTARESCU<sup>1</sup>, Gheorghe PLĂCINTĂ<sup>1</sup>, Victor PÂNTEA<sup>1</sup>, Lilia COJUHARI<sup>1</sup>, Liviu IAROVOP<sup>2</sup>, Valentina SMESNOI<sup>4</sup>, Andrew VAILLANT<sup>3</sup>, Michel BAZINET<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Catedra de boli infecțioase, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

<sup>2</sup> Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

<sup>3</sup> Replicor Inc. Montreal, Canada

<sup>4</sup> IMSP SCBI Toma Ciorba

### Rezumat

În cadrul acestui studiu clinic, a fost investigat un eșantion de 40 de pacienți cu hepatită cronică virală B, AgHBe negativă. Aceștia au fost divizați în două loturi a câte 20 de pacienți: un lot experimental și un lot de control comparativ adaptiv. Durata studiului a fost de 24 de săptămâni, în timpul cărora pacienților li s-a administrat Tenofovir 245 mg zilnic. În cadrul lotului experimental, începând cu săptămâna a 25-a de tratament, 10 pacienți au primit Rep-2139 Mg, în timp ce alți 10 pacienți au primit Rep-2165 Mg, a câte 250 mg intravenos în perfuzie lentă împreună cu Pegasys 180mg s.c. săptămânal și Tenofovir 245 mg zilnic. Această schemă terapeutică a fost menținută timp de 48 de săptămâni, durata totală a tratamentului fiind de 72 de săptămâni. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice, biochimice, molecular biologice, serologice și imagistice, prin excluderea hepatitelor cu virusul C și D, a infecției citomegalice și HIV-infecției. În lotul de control comparativ adaptiv, din săptămâna a 25-a, pacienților li s-a administrat Pegasys 180mg s.c. săptămânal, împreună cu Tenofovir 245 mg zilnic, timp de 48 de săptămâni, iar începând cu săptămâna a 49-a, un subgrup de 10 pacienți a primit REP 2139-Mg, iar alți 10 pacienți au primit REP 2165-Mg câte 250 mg 2 intravenos în perfuzie lentă împreună cu Pegasys 180 mg s.c. săptămânal și Tenofovir 245 mg zilnic timp de 48 săptămâni suplimentare. Astfel, durata totală a tratamentului în lotul de control comparativ adaptiv a fost de 96 de săptămâni. Tratamentul a fost bine tolerat de către pacienți, seroconversia AgHBs-antiHBs a fost constatată în timpul tratamentului de 48 săptămâni la 15 din cei 20 de pacienți din lotul experimental și la 12 din cei 20 de pacienți din lotul de control comparativ adaptiv.

**Cuvinte-cheie:** hepatita virală B, tratament, REP-2139-Ca, Pegasys

### Summary

#### Effectiveness of nucleic acid polymers treatment in chronic viral hepatitis B HBeAg negative

In the clinical study there were 40 patients with chronic viral hepatitis B, negative HBeAg, divided into two groups of 20 patients each (the experimental group and the adaptive comparative control group), for a period of 24 weeks with Tenofovir 245 mg daily, and in the experimental group from the 25th week, Rep-2139 Mg was administered to 10 patients and Rep-2165 Mg to another 10 patients, 250 mg

intravenously in slow infusion together with Pegasys 180 mg s.c. weekly and Tenofovir 245 mg daily for 48 weeks, the total duration of treatment being 72 weeks. The diagnosis was established on the basis of anamnestic, clinical, biochemical, molecular biological, serological and imaging data, by excluding hepatitis C and D virus, cytomegalic infection and HIV infection. In the adaptive comparative control group at week 25, Pegasys 180mg s.c. is administered. weekly, together with Tenofovir 245 mg daily, for 48 weeks, and from the 49th week REP 2139-Mg (in 10 patients), REP 2165-Mg (in another 10 patients) cit 250mg 2 intravenously in slow infusion is added together with Pegasys 180mg s.c. weekly and Tenofovir 245 mg daily for 48 weeks. The duration of treatment in the adaptive control group was 96 weeks.

The treatment was well tolerated, HBsAg-antiHBs seroconversion was found during the 48-week treatment in 15 of 20 patients in the experimental group and in 12 of 20 in the adaptive comparative control group.

**Keywords:** viral hepatitis B, treatment, REP-2139-Ca, Pegasys

### Резюме

#### Эффективность лечения полимерами нуклеиновых кислот при хроническом вирусном гепатите HBeAg негатив

В клиническом исследовании приняли участие 40 пациентов с хроническим вирусным гепатитом B, отрицательными по HBeAg, разделенные на две группы по 20 пациентов в каждой (экспериментальная группа и группа адаптивного сравнительного контроля), в течение 24 недель получавшие тенофовир в дозе 245 мг ежедневно и в экспериментальной группе с 25-й недели 10 пациентам вводили Rep-2139 Mg и еще 10 пациентам Rep-2165 Mg по 250 мг внутривенно в медленной инфузии совместно с Пегасисом 180 мг п/к. еженедельно и тенофовир по 245 мг ежедневно в течение 48 недель, общая продолжительность лечения составила 72 недели. Диагноз устанавливался на основании анамнестических, клинических, биохимических, молекулярно-биологических, серологических и инструментальных данных путем исключения вируса гепатита C и D, цитомегалической инфекции и ВИЧ-инфекции. В адаптивной сравнительной контрольной группе на 25 неделе подкожно вводят Пегасис в дозе 180 мг. еженедельно совместно с Тенофовиром по 245 мг ежедневно, в течение 48 недель, а с 49-й недели вместе



с Пегасисом добавляют РЭП 2139-Мг (у 10 пациентов), РЭП 2165-Мг (еще у 10 пациентов) цит по 250мг 2 внутривенно в медленной инфузии. 180 мг п/к. еженедельно и тенофовир по 245 мг ежедневно в течение 48 недель. Продолжительность лечения в группе адаптивного контроля составила 96 недель. Лечение переносилось хорошо, сероконверсия HBsAg-антиHBs обнаружена в течение 48-недельного лечения у 15 из 20 пациентов основной группы и у 12 из 20 в группе адаптивного сравнительного контроля.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит В, лечение, REP-2139-Са, Пегасис

## Introducere

Infecția cu VHB reprezintă o problemă majoră de sănătate publică pe plan mondial, afectând cel puțin 250 de milioane de persoane la nivel global și ducând la aproximativ 800000 de decese anual.

Terapiile actuale pentru infecția cu VHB includ analogi nucleozidici/nucleotidici, care inhibă replicarea virală prin blocarea transcriptazei inverse a VHB sau terapii imunologice, cum ar fi interferonul pegylat, care încearcă să restabilească controlul imun asupra infecției [7]. Cu toate acestea, deși sunt utilizate pe scară largă în tratamentul infecției cu VHB, fiind incluse în Programul Național de tratament al infecției cronice cu VHB, analogii nucleozidici/nucleotidici suprimă în mod eficient replicarea virală, pot inversa fibroza și pot preveni evoluția spre ciroză, dar necesită administrare pe toată durata vieții, iar pegIFN duce la restabilirea controlului imun, dar numai la o mică proporție de pacienți. Eșecul ambelor preparate (analogi nucleozidici/nucleotidici și pegIFN) de a atinge vindecarea funcțională este posibil în cazul majorității pacienților.

**Scopul cercetării** a constat în determinarea eficacității, siguranței și proprietăților antivirale ale preparatelor de studiu REP-2139 Mg ori REP-2165 Mg în combinație cu Tenofovir disoproxil și Pegasys în tratamentul hepatitei cronice virale B.

## Materiale și metode

Studiul a inclus 40 de pacienți cu hepatită cronică virală B, AgHBe negativ, cu vârste cuprinse între 20 și 60 de ani. Acești pacienți au fost împărțiți în două grupuri a câte 20 de persoane: un lot de studiu și un lot martor. Criteriile de includere au fost următoarele: HBsAg > 1000 UI/ml, absența anticorpilor detectabili la HIV, HVD, HCV sau CMV, absența cirozei, consimțământul de a folosi metode contraceptive adecvate pe durata tratamentului cu REP-2139 Mg ori REP-2165 Mg și timp de 6 luni după încheierea acestuia, (BMI)  $\geq 18$  kg/m<sup>2</sup> și  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Pentru stabilirea diagnosticului și monitorizarea progresului tratamentului, s-au efectuat investigații biochimice (bilirubina totală și fracțiile ei, ALT, AST,

GGT, FA, ureea, creatinina), hemoleucograma + trombocite, investigațiile serologice (Anti HBcor sum, anti HBs), de asemenea imunologice – ANA, AFP. S-au efectuat investigații imagistice, inclusiv ecografia organelor abdominale și fibroscanul. Inițial, pacienții din ambele grupuri au administrat tratament cu Tenofovir disoproxil 245 mg, timp de 24 de săptămâni, acest tratament fiind continuat pe toată durata studiului. Cura de tratament în grupul de studiu a constat din REP-2139 Mg/REP-2165 Mg (1:1) 250 mg, în perfuzie intravenos lent plus Pegasys 180 mcg s/c în asociere cu Tenofovir disoproxil 245 mg, timp de 48 de săptămâni. Pacienții din grupul martor au administrat Pegasys 180 mcg s/c în asociere cu Tenofovir, timp de 24 de săptămâni, apoi în asociere cu REP-2139 Mg/REP-2165 Mg(1:1) 250 mg, în perfuzie intravenos lent, timp de 48 de săptămâni. Astfel, durata totală a tratamentului a fost de 96 de săptămâni.

## Rezultate

Tabloul clinic al pacienților incluși în acest studiu a fost sărac, caracteristic hepatitelor virale cronice, caracterizat prin simptome precum fatigabilitate, astenie fizică, dispepsie și artralгии, cu prezența hepatomegaliei, iar la unii și splenomegalie. Pe parcursul tratamentului, manifestările clinice au fost marcate de apariția semnelor caracteristice efectelor adverse asociate tratamentului cu interferon pegilat, incluzând modificări hematologice, cum ar fi leucopenia și trombocitopenia.

Dintre cei 40 de pacienți implicați în studiu, 36 au prezentat un efect antiviral evident, cu scăderea nivelului de AgHBs de diferite grade. Doar patru dintre acești pacienți au fost considerați non-respondenți.

Seroconversia AgHBs – anti-HBs a fost constatată în timpul tratamentului de 48 de săptămâni la 15 din cei 20 de pacienți din grupul experimental și la 12 din cei 20 de bolnavi din grupul de control. De menționat că s-a observat o creștere semnificativă a nivelului de anti-HBs, odată cu inițierea tratamentului cu Pegasys.

Nivelul ADN VHB s-a redus pe parcursul tratamentului, ajungând la valori nedetectabile la 22 din cei 40 de pacienți la sfârșitul tratamentului (55%).

Valorile ALT erau inițial normale la 47% dintre pacienți, cu variații nesemnificative pe parcursul tratamentului, păstrându-se normale la 32% pacienți, ceea ce poate fi explicat prin menținerea nivelului crescut al ALT, pe fundalul tratamentului cu Pegasys, însă la supravegherea ulterioară s-a observat o creștere a procentului pacienților cu valori normale la 91%, la 24 de săptămâni și 94%, la 48 de săptămâni de la începutul tratamentului.

Investigațiile imagistice au arătat o fibroză hepatică <7 kPa doar la 52% dintre pacienți, cu ameliorarea fibrozei <7 kPa la 81% după tratament.

La administrarea peg-IFN, cele mai frecvente reacții adverse au fost trombocitopenia și neutropenia, constatate la toți pacienții, care nu au necesitat reducerea dozei de peg-IFN sau terapie de susținere (el-trombopag).

Febra, însoțită de frisoane și mialgie, a fost observată la unii pacienți la începutul tratamentului cu NAP, dar a fost tranzitorie și nu a necesitat intervenții medicamentoase.

## Discuții

Hepatitele virale cronice AgHBe negative ridică probleme terapeutice importante. Din punct de vedere morfologic, peste 50% dintre pacienți prezintă leziuni necroinflamatorii severe, iar la 20-30% se constată deja prezența cirozei la momentul diagnosticului. Din punct de vedere virusologic, boala se caracterizează prin fluctuații ale viremiei urmate de remisiuni spontane. Din punct de vedere biochimic, se observă creșteri ale ALT și AST în episoadele de acutizare, urmate de normalizări în perioadele de remisie [4, 5].

În tratamentul hepatitei cronice virale B, în ultimele decenii s-au înregistrat progrese considerabile odată cu aprobarea de către forumul medical mondial a analogilor nucleotidici/nucleozidici, în special a Tenofovirului și Entecavirului. Acești agenți antivirali au permis obținerea atingerii nivelului nedetectabil al ADN-ului viral, normalizarea probelor biochimice și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Cu toate acestea, clearance-ul AgHBs se produce foarte rar, doar la 0,5% anual [1, 7]. Studiul actual, unul dintre primele de acest fel la nivel mondial, a demonstrat înalta activitate antivirală a polimerilor acizilor nucleici, precum REP-2139 Mg și REP-2165 Mg, în combinație cu Tenofovir și Pegasys. Acest tratament a condus la seroconversia AgHBs - anti-HBs la 75% dintre pacienții din lotul experimental și la 60% dintre cei din lotul de control adaptiv, timp de 48 de săptămâni de tratament. De asemenea, s-a observat negativarea ADN-VHB și normalizarea ALAT după 48 de săptămâni de tratament [2, 3].

## Concluzii

Tratamentul combinat REP 2139-Mg sau REP 2165-Mg aplicat la cei 40 de pacienți incluși în studiu a fost bine tolerat și a avut ca rezultat controlul infecției, fără a necesita terapie suplimentară.

Seroconversia AgHBs – anti-HBs a fost constatată în timpul celor 48 de săptămâni de tratament la 15

dintre cei 20 de pacienți din grupul experimental și la 12 dintre cei 20 de pacienți din grupul de control.

Controlul funcțional (ADN-VHB < 2000 UI/ml cu ALT normal) a fost prezent la 29 din 35 de pacienți, ceea ce reprezintă 80% din eșantionul studiat. Dintre aceștia, 49% au obținut vindecarea funcțională, caracterizată prin ADN-VHB nedetectabil, AgHBs < LOQ și ALT normal.

Creșterea nivelului transaminazelor a fost observată la 38 din cei 40 de pacienți, această apărând pe fondul tratamentului cu Pegasys.

## Lista abrevierilor utilizate

- ALT – alaninaminotransferaza
- ANA - anticorpi antinucleari
- AST – aspartataminotransferaza
- BMI - indicele masei corporale
- CMV – citomegalovirus
- HIV – virusul imunodeficienței
- HCV – hepatita virală C
- GGT – gamaglutamiltranspeptidaza
- FA – fosfataza alcalină
- NAP - polimeri pe bază de acizi nucleici
- PCR – reacția de polimerizare în lanț
- VHB – virus hepatic B
- VHD – virus hepatic D
- AFP – Alfa-feto proteina

**Declarație de conflict de interese.** Toți autorii nu declară niciun conflict de interese.

## Bibliografia

1. Bazinet M. et al. *Journal of Hepatology* 2020;73:5142.
2. Blanchet M. et al. *earch*2019;164:97–105.
3. Boulon R. et al. *earch* 2020:104853.
4. Choi H. J. et al. *Journal of Hepatology* 2020;73:714–715.
5. Chow N., Wong D., Lai C., Mak L., Fung J., Ma H., Lei M. et al. Effect of antiviral treatment on hepatitis B virus integration and hepatocyte clonal expansion. *icalouseases*2022.
6. Shekhtman L., Cotler S., Hershkovich L., Uprichard S., Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et al. Modelling hepatitis D virus RNA and HBsAg dynamics during nucleic acid polymer monotherapy suggest rapid turnover of HBsAg. *entificorts*2020;10:7837.
7. World Health Organization. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. In; 2021.

## Autor corespondent:

**Valentin Cebotarescu**, dr. șt. med., conf. univ.,  
Catedra de boli infecțioase,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel: +37379505146,  
e-mail: valentin.cebotarescu@usmf.md.

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

*Mariana AVRICENCO<sup>1</sup>, Irina RUSSU<sup>2</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Boli infecțioase Toma Ciorbă, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Catedra 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  $\leq 109$ 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 virusologic 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  $\leq 109$ 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  $\leq 109$  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).

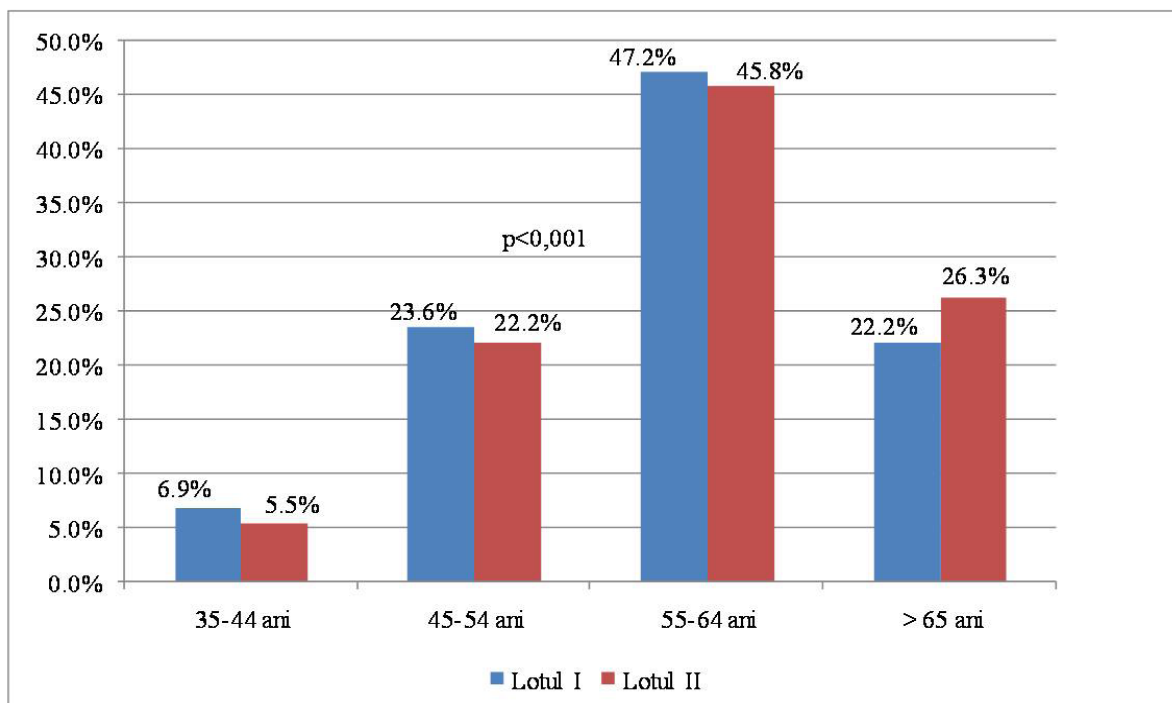
Prezența infecției cu VHC a fost confirmată prin depistarea anticorpilor Anti HCV și ARN VHC. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și a investigațiilor paraclinice (imagistice, biochimice, serologice și testelor de biologie moleculară).

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

## Rezultate

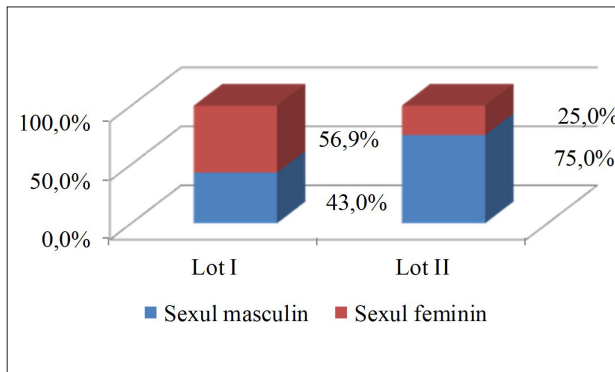
Vârsta medie a pacienților din lotul I (L I) a constituit  $59,3 \pm 7,8$  ani, variind în limitele dintre 36 și 75 de ani și nu s-a deosebit semnificativ de vârsta pacienților din lotul II (L II) –  $59,6 \pm 7,2$  ani, fiind cuprinsă între 35 și 80 de ani ( $p > 0,05$ ).

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 bărbații 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)

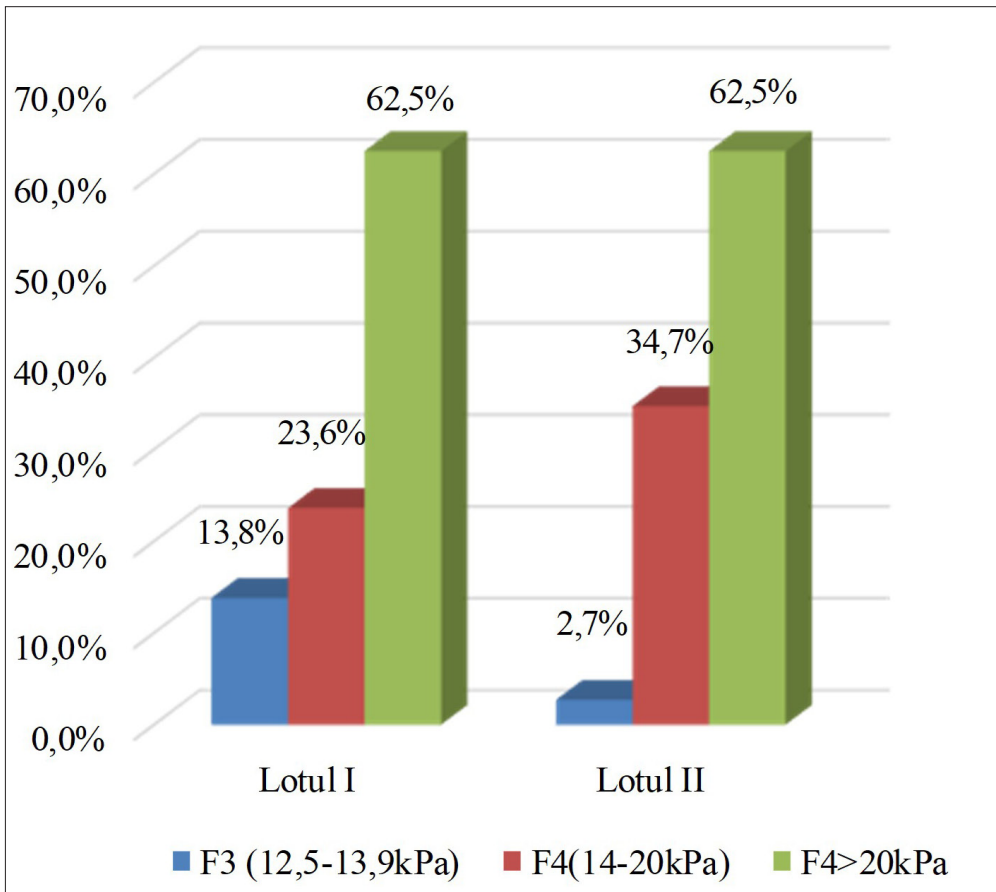
kPa): 45 (62,5%) de pacienți în fiecare lot (figura 3).

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.

Tendența 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 <sub>1-2</sub> , 95%ÎI	P <sub>3-4</sub> , 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 pacienții 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 <sub>1-2</sub> , 95%ÎI	P <sub>3-4</sub> , 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 ≤ 109g/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 > 120g/l (p>0,05) (tabelul 4). Totuși, după tratament, în lotul I numărul pacienților cu valori ale Hb > 120g/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 95g/l și 101g/l în lotul II. La 6 luni după finalizarea terapiei antivirale, un singur pacient (1,3%) din lotul I a avut valorile Hb – 89g/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 100-110g/l. În lotul II, la 6 luni după încheierea terapiei cu PAAD, un pacient (1,3%) a prezentat valori ale Hg 101g/l, iar ceilalți (71 din 72 de pacienți) au avut Hb > 110g/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 <sub>1-2'</sub> 95%ÎI	P <sub>3-4'</sub> 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 x 10<sup>9</sup>/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 patogeneza sa este complexă.

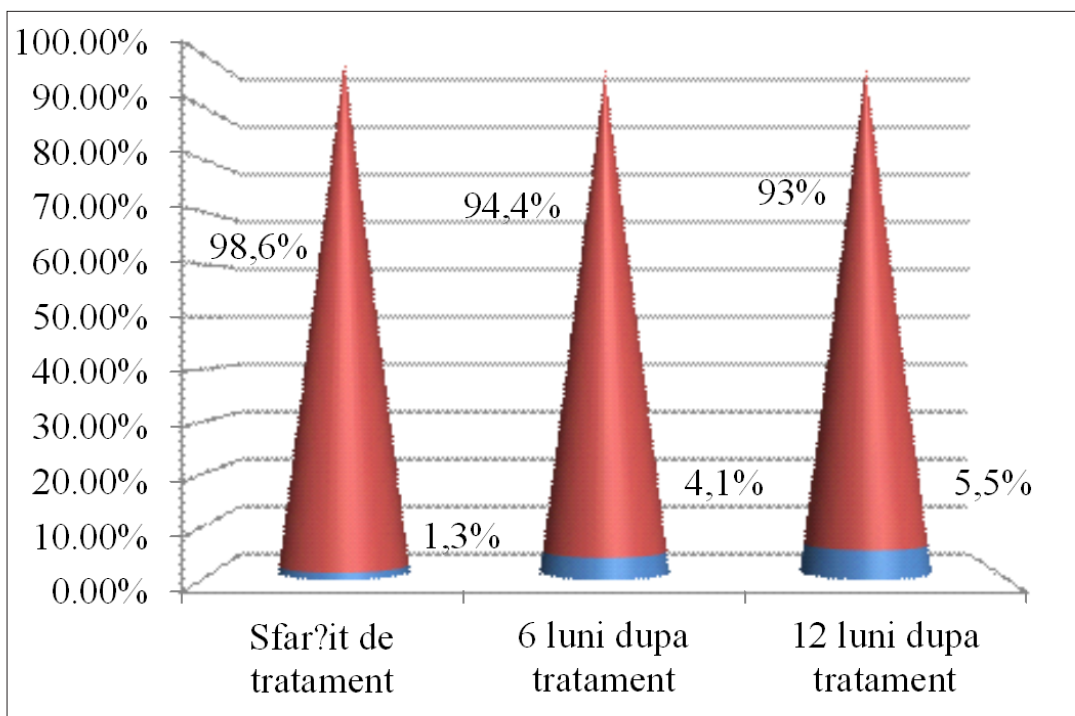


Figura 4. Răspunsul la tratamentul cu PAAD în ciroza hepatică cu VHC

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 pacienții 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 precizarea 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. Rawi 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., Suciuc 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 A 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.

## INFECȚIA CU CLOSTRIDIODES DIFFICILE ÎN CONTEXTUL BOLII DE COVID-19

**Camelia GLAVAN<sup>2</sup>, Lilia COJUHARI<sup>1</sup>, Valentin CEBOTARESCU<sup>1</sup>,  
Victor PANTEA<sup>1</sup>, Petru PAVELIUC<sup>2</sup>, Gheorghe PLĂCINTĂ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Catedra de boli infecțioase, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

<sup>2</sup> IMSP SCBI Toma Ciorbă

**Rezumat**

Acest studiu se concentrează pe analiza unui eșantion de 110 pacienți internați în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, cu diagnosticul de enterocolită prin *Clostridium difficile* în perioada martie 2020 – iunie 2023. Scopul cercetării a fost de a evalua aspectele clinice, de laborator și epidemiologice ale cazurilor de CDI apărute în timpul pandemiei de Covid-19. Au fost aplicate următoarele metode de cercetare: documentară; matematică și statistică. S-a constatat o creștere semnificativă în Republica Moldova a incidenței de ICD în perioada pandemică de Covid-19, comparativ cu perioada anterioară pandemiei. Dezechilibrul microbiotei intestinale, apărut în urma terapiei îndelungate cu antibiotice, favorizează colonizarea cu *C. difficile*, precum și cu alte tipuri de floră patogenă.

**Cuvinte-cheie:** *Clostridium difficile*, pandemia COVID-19, floră patogenă, antibiotic

**Summary****Infection with Clostridioides difficile in the context of COVID-19**

This study refers to a group of 110 patients, hospitalized in the IMSP SCBI “Toma Ciorbă”, with the diagnosis of Enterocolitis due to *Clostridium difficile* in the period March 2020 - June 2023. The purpose of the research: Clinical, laboratory and epidemiological evaluation of cases of CDIs that appeared during the Covid-19 pandemic. The following research methods were applied: documentary; mathematic and statistics. A significant increase in the incidence of ICD was found in the Republic of Moldova during the Covid-19 pandemic period, compared to the pre-pandemic period. The imbalance of the intestinal microbiota, resulting from long-term antibiotic therapy, favors colonization with *C. difficile*, as well as other pathogenic flora.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, COVID-19 pandemic, pathogenic flora antibiotics

**Резюме****Инфекция с Clostridioides difficile в контексте COVID-19.**

Данное исследование относится к группе из 110 пациентов, госпитализированных в ИМСП ГКБ «Том Чорбэ» с диагнозом «Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*» в период с марта 2020 г. по июнь 2023 г. Цель исследования: Клинико-лабораторная и эпидемиологическая оценка. случаев ИКД появилось во время пандемии Covid-19. Были применены следующие методы исследова-

ния: документальный; математический; статистика. Значительный рост заболеваемости МКБ был обнаружен в Республике Молдова в период пандемии Covid-19 по сравнению с допандемическим периодом. Дисбаланс кишечной микробиоты, возникающий в результате длительной антибактериальной терапии, способствует колонизации *C. difficile*, а также другой патогенной флорой.

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*, пандемия COVID-19, патогенная флора, антибиотик

**Introducere**

Infecția cu *Clostridioides difficile* (CDI) continuă a fi o problemă majoră de sănătate publică în spitalele din întreaga lume, precum și de ambulatoriu în unele țări. Impactul acestei infecții poate fi măsurat prin rata anuală de mortalitate a CDI, care este alarmant de ridicată în Europa (8.382 de decese pe an) și în Statele Unite (29.000 de decese pe an) [4].

Infecția cu CDI a reprezentat una din problemele medicale și epidemiologice grave, cu care s-a confruntat sistemul medical și în perioada pandemiei de Covid-19.

Bacteria *C. difficile* produce două exotoxine importante: toxina A (TcdA) și toxina B (TcdB), ambele fiind toxine glucozilante responsabile pentru simptomele CDI, cum ar fi leziunile intestinale, inflamația mucoasei și recrutarea marcată de neutrofile [9].

S-a constatat că citokinele eliberate de sistemul imun în timpul CDI sunt asemănătoare cu cele produse în cazul pacienților cu forme severe de COVID-19. Suprareglarea multor citokine, în principal IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A și IL-16, a fost observată la pacienții cu CDI. Mai mult, axa IL-1 $\beta$ /Th17 joacă un rol cheie în producerea de răspunsuri inflamatorii în CDI. În special, răspunsurile crescute ale Th17 afectează mortalitatea asociată CDI prin creșterea producției de IL-17 [12].

Un raport anterior a relevat o asociere între citokinele Th17 IL-6 și IL-23 și severitatea CDI. Aceste descoperiri demonstrează efectele cheie ale celulelor Th17 asupra severității CDI. De asemenea, a fost demonstrat rolul celulelor Th17 la pacienții cu forma severă de COVID-19 [11].

Factorii de risc implicați în infectarea cu *C. difficile* includ utilizarea excesivă a antibioticelor

în lipsa indicațiilor medicale stricte, precum și terapia antimicrobiană multiplă (fie secvențială, fie simultană) și pe termen lung [1].

Prevalența *Clostridioides difficile*, depinde și de echilibrul microbiotei intestinale. Recent, s-a demonstrat că perturbarea echilibrului microbiomului intestinal, numit „disbioză intestinală”, este direct asociată cu un risc crescut de infecție cu *C. difficile* (CDI), care, la rândul său, duce la dezvoltarea bolilor legate de intestin [2, 3].

Se atestă o creștere semnificativă a incidenței și severității Infecției cu *C. difficile*, iar prevenirea, diagnosticul corect și tratamentul eficient sunt necesare pentru a reduce riscul pentru pacienți, a minimaliza răspândirea infecției și a diminua probabilitatea de recurență a acesteia [6].

Managementul eficient al infecției cu *C. difficile* necesită cunoștințe comprehensive privind agentul patogen, gazda ce prezintă risc de infectare, modul în care are loc transmiterea, precum și implementarea unor metode performante de diagnostic [6].

**Scopul** cercetării a constat în evaluarea clinică, de laborator și epidemiologică a cazurilor de CDI aparute în timpul pandemiei de Covid-19, în scopul determinării factorilor de risc predispozanți enterocolitei prin *Clostridioides difficile*, prognosticul severității afecțiunii, investigarea complicațiilor și urmărirea evoluției cazurilor clinice.

## Materiale și metode

Studiul a inclus un eșantion de 110 pacienți, spitalizați în cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, în perioada martie 2020 – iunie 2023. Vârsta acestor pacienți a variat între 8 și 83 de ani, cu o medie de  $62 \pm 1$  ani.

Numărul pacienților de sex feminin a predominat (73,6 %) asupra celor de sex masculin (26,4%).

Dintre pacienții incluși în studiu, 72 de persoane (65,4%) au suportat anterior clostridiozei o infectare cu Covid-19, în timp ce 21 (19,0%) au suferit diverse intervenții chirurgicale. La ceilalți 17 pacienți (15,6%) nu a fost specificată boala anterior suportată.

Din cei 72 de pacienți cu istoric de COVID-19, 60 au fost spitalizate, iar 12 s-au tratat ambulatoriu, având forme ușoare ale bolii.

Dintre cei 60 de pacienți spitalizați, 26 au suportat forme severe și 34 au avut forme medii de COVID-19, cu durata de spitalizare de  $18.01 \pm 0,98$  zile. Dintre cei 26 de pacienți cu forme grave, 14 au fost internați în secțiile de terapie intensivă, cu o durată medie de spitalizare de  $15.01 \pm 0,98$  zile.

Atât pacienții tratați de Covid-19, cât și cei care au suportat intervenții chirurgicale, au primit tratament cu antibiotice.

De asemenea, au fost aplicate următoarele metode de cercetare: documentară pentru studierea

și analiza literaturii științifice de specialitate; matematică pentru calculele matematice efectuate în studiu; statistică – a inclus regresia și analiza datelor în formă de pachet.

## Rezultate obținute

Toți cei 110 pacienți incluși în studiu au prezentat rezultate pozitive la testul de coprocultură pentru *Clostridium difficile* (toxina A/B).

La debutul bolii, toți pacienții au prezentat diaree. Se observă o variație în frecvența scaunelor, astfel: mai puțin de 3 scaune au fost înregistrate la 5,4% dintre pacienți, 3-6 scaune la 30% dintre pacienți, 7-10 scaune la 40,9%, 11-15 scaune la 15,5%, 16-20 scaune la 7,3% și mai mult de 20 de scaune la 0,9% dintre pacienți.

Alte manifestări clinice au fost: subfebrilitatea la 5 pacienți (4,5%), febră la 27 (24,5%), vome la 12 bolnavi (10,9%), crampe abdominale în partea inferioară au acuzat 70 de pacienți (63,6%). Diareea la 7 bolnavi (6,3%) a conținut mucus, iar la 3 pacienți (2,7%) s-a observat striuri sanguine în scaun.

Dintre pacienții spitalizați a fost și un copil în vârstă de 8 ani, care a prezentat subfebrilitate ( $T 37,1^{\circ}\text{C}$ ), scaune lichide cu mucus de 3-4 ori pe zi. Acest pacient anterior îmbolnăvirii a suportat gastroenterocolită provocată de *Proteus mirabilis*.

Boala recurentă a fost înregistrată la un singur pacient, care inițial a fost diagnosticat cu enterocolită provocată de *Cl. difficile*, spitalizat, externat cu ameliorarea simptomelor în urma tratamentului corespunzător, dar ulterior, în decurs de 4 săptămâni, simptomele au reapărut.

Din cei 110 pacienți incluși în studiu, 83 (75,4%) au menționat tratamentul anterior cu antibiotice, în timp ce la 22 (20%) nu a fost specificată medicația antimicrobiană prescrisă, iar 5 pacienți (4,6%) nu au urmat terapie cu antimicrobiene în ultimele 4 săptămâni înainte de debutul CDI.

Conform datelor anamnestice, 26 de pacienți (31,3%) au primit terapie antimicrobiană dublă asociată, iar 12 (14,4%) au primit terapie cu triplă asociere de antibiotice.

Cea mai frecvent utilizată grupa de antibiotice a fost cefalosporinele, care au fost prescrise la 43 de pacienți (51,8%), cu precădere generația a III-a (pulb. Sol. inj. Ceftriaxon; pulb. Sol. Inj. Cefatoxim; pulb. sol. inj. Cefoperazon+Sulbactam).

Fluorchinolonele au fost indicate la 25 pacienți (30,1%), în toate cazurile ciprofloxacina. Macrolidele, cum ar fi azitromicina sau claritromicina, au fost utilizate la 11 bolnavi (13,2%).

Un număr de 10 pacienți (12%) au utilizat amoxicilină în comprimate, iar metronidazolul a fost inclus la 7 bolnavi (8,4%). Aminoglicozidele

au fost prescrise la 5 pacienți (6,0%), iar din grupul glicopeptidelor (vancomycină) a fost utilizată la 4 persoane (8,4%). Carbopenemele (Meropenemul) au fost utilizate la 2 pacienți (2,4%). Amfenicolii, în special Levomicitina, au fost utilizate doar la un pacient (1,2%).

Perioada de timp dintre utilizarea antimicrobienilor și apariția manifestărilor clinice din cadrul clostridiozei a variat între 2 și 6 săptămâni. Însă, în majoritatea cazurilor (peste 75%), simptomele au apărut în decurs de trei săptămâni de la inițierea antibioterapiei.

Toți pacienții au fost supuși investigațiilor paraclinice. Examenul hematologic a relevat leucocitoză la 40 de pacienți (36,3%). La 51 (46,3%) s-a înregistrat o deviere spre stânga a formulei leucocitare, iar la 2 (1,8%) pacienți s-a observat limfocitoza. La 40% dintre acești pacienți, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost accelerată.

Totodată, la 46 de pacienți (41,8%) a fost stabilită anemia, iar la 8 bolnavi (7,3 %) s-a înregistrat trombocitoza, în timp ce trombocitopenia a fost prezentă la 2,7% dintre pacienți.

Modificările biochimice cele mai frecvente au fost în cadrul transaminazelor, și anume ALT majorat la 3 pacienți (2,7%), AST la 1 (0,8%) și GGTP la 2 pacienți (1,8%). Proteina C reactivă a fost majorată la 2 pacienți (1,8%), iar procalcitonina la un singur pacient.

Rezultatele investigației bacteriologice a materiilor fecale la enterobacterii patogene, au evidențiat creșterea bacteriană la 73 (66,3%) dintre pacienți, iar la 37 (33,7%) nu a fost depistată floră bacteriană patogenă.

Dintre bacteriile patogene identificate, cele mai frecvente au fost: *Candida albicans* la 16 pacienți (21,9%), *Candida glabrata* 11 bolnavi (15,0%), *Proteus Mirabilis* la 9 (12,3%), *Esherichia Coli* și *Morganella morganii* la câte 6 pacienți (8,2%), *Klebsiella pneumoniae* la 7 (9,6%), *Proteus vulgaris*, *Pseudomona aeruginosa* și *Citobacter freundii* la câte 5 pacienți (6,8%).

Tratamentul administrat pacienților cu Clostridioză a presupus Vancomycinum în doză de 250 mg x 4 ori/zi, per os, timp de 10 zile la 52 de pacienți (47,2%). La 30 de bolnavi (27,3%) tab Metronidazolium 500 mg peroral, de trei ori pe zi, timp de 10 zile. Alți 22 de pacienți (20%) au primit o asociere dintre tab Vancomycinum și tab Metronidazolium, iar patru au primit ca tratament Cefalosporine, generația a-III-a (tab.Cepim 1,0 x 2 ori/zi) și la doi pacienți li s-a administrat un antibiotic din grupa Fluorchinolone (tab. Ciprinol 500 mg x2 ori/zi), timp de 5-7 zile.

La pacientul care a suportat recidivă, întrucât primul episod a fost tratat cu o doză standard de

Vancomycinum, în reușită de asemenea s-a administrat Vancomycinum prelungit cu doze reduse treptat: 125 mg de patru ori pe zi timp de 10-14 zile, apoi de două ori pe zi timp de o săptămână, ulterior o dată pe zi timp de o săptămână, în final, la fiecare două-trei zile timp de două până la opt săptămâni.

De rând cu terapia antimicrobiană toți cei aflați în studiu au urmat tratament simptomatic, patogenetic inclusiv la necesitate perfuzii intravenoase, preparate proteice.

Evoluția bolii a fost favorabilă la 108 pacienți, cu ameliorarea simptomelor și externare la domiciliu în stare satisfăcătoare. Doar 2 pacienți au fost transferați în cadrul IMSP IMU și IMSP „Timofei Moșneaga” ca urmare a agravării maladiilor concomitente.

## Discuții

Datele prezentate în acest studiu indică o creștere considerabilă a cazurilor de CDI în timpul pandemiei de COVID-19 în Republica Moldova, înregistrându-se 110 cazuri spitalizate în IMSP „Toma Ciorbă”. Acest lucru este în contrast puternic cu perioada anterioară a anilor 2010-2020, când s-au înregistrat doar 8 cazuri.

Studiile similare efectuate în Statele Unite ale Americii și Europa au evidențiat o tendință opusă, cu o scădere a numărului de cazuri de CDI în timpul pandemiei de COVID-19.

Despre aceasta relevă un studiu de cohortă retrospectiv efectuat în SUA, folosind baza de date Premier Healthcare, unde au fost comparate perioadele din aprilie 2019 până în martie 2020 (perioada pre-COVID-19) și aprilie 2020 până în martie 2021 (perioada COVID-19), utilizând analize bivariabile sau analize de serie de timp întrerupte. Acest studiu a inclus un număr de 25 992 de pacienți cu CDI și maladii concomitente, precum și 22 130 de pacienți cu diagnosticul unic de CDI. Concluziile au indicat o reducere a prevalenței CDI la pacienți internați (57,8 la 10 000 pre-COVID-19 vs 49,4 la 10 000 perioada COVID-19,  $P < 0,0001$ ) [8].

Într-un studiu spaniol de centru terțiar, Ponce-Alonso și colab. au observat o reducere cu 70% a densității incidenței CDI în perioada cu incidența maximă a COVID-19, comparativ cu aceeași perioadă din anul precedent, pe care au atribuit-o întăririi măsurilor de control al infecțiilor [7].

Un alt studiu de analiză retrospectivă a unui singur centru în Nottingham University Hospitals NHS Trust (NUHT), Marea Britanie, din ianuarie 2019 până în iunie 2021, rata CDI la 10.000 OBD (zile pat ocupate) a fost semnificativ mai mică în primul și al doilea trimestru din 2021, comparativ cu aceeași perioadă din 2020 ( $p < 0,0001$ ) [10].

În contrast, Lewandowski și colab. au raportat o creștere semnificativă a incidenței CDI în timpul pandemiei de COVID-19 în comparație cu perioada pre-pandemică în studiul lor cu un singur centru din Varșovia, Polonia (10,9% față de 2,6%;  $P < 0,001$ ) [5].

### Concluzii

1. S-a constatat o creștere semnificativă a incidenței de CDI în Republica Moldova în timpul pandemiei de COVID-19, comparativ cu perioada pre-pandemică. Această creștere necesită investigații suplimentare și studii pentru a înțelege mai bine factorii implicați și modul în care pandemia a influențat cazurile de CDI. Acest lucru nu poate fi explicat doar prin aplicarea abuzivă de antibiotice sau exclusiv numai ca urmare a suportării infecției cu SARS-CoV-2, sau aflarea în condiții de staționar etc.

2. Persoanele care au suportat infecția cu SARS-CoV-2, în special grupurile de vârstă înaintată, sunt mai sensibile la contractarea unor infecții noi, cu riscuri suplimentare de a fi expuse la tratament antibacterian și de a dobândi CDI.

3. Dezechilibrul microbiotei intestinale, cauzat de utilizarea îndelungată a antibioticelor, favorizează colonizarea cu *C. difficile*, precum și cu altă floră patogenă.

4. Principalele clase de antibiotice responsabile de creșterea riscului de enterocolită cu *C. difficile* sunt cefalosporinele de generația a III-a, fluorochinolonele, carbapenemele.

5. Perioada de timp dintre administrarea antibioticelor și manifestarea simptomelor CDI variază, dar în majoritatea cazurilor simptomele apar în primele două săptămâni de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Se observă și cazuri rare în care simptomele pot apărea mai târziu, până la 10 săptămâni după sistarea tratamentului cu antibiotice.

**Declarație de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese

### Bibliografie

- Akerlund T., Persson I., Unemo M. et al. Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* type 027/NAP1. In: *J. Clin. Microbiol.* 46(4), 1530–1533 (2008).
- Brown K. A., Khanafer N., Daneman N. et al. Antibiotics and the risk of community associated *Clostridium difficile* infection (CDI): a meta-analysis. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57:2326-2332.
- Collins J., Auchtung J. M. Control of *Clostridium difficile* infection by defined microbial communities. *Microbiol Spectr.* (2017) 5:10. 10.1128/microbiolspec.BAD-0009-2016.
- Lessa F. C., Mu Y., Bamberg W. M., Beldavs Z. G., Dumyati G. K., Dunn J. R. și colab. Povara infecției cu *Clostridium difficile* în Statele Unite. *N Eng J Med.* (2015) 372 :825–34. 10.1056/NEJMoa1408913
- Lewandowski K., Rosolowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzba W., Rydzewska G. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021;131(2):121–127.
- Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, GHID Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*, Chișinău 2021
- Ponce-Alonso M., Saez De La Fuente J., Rincon-Carlavilla A., Moreno-Nunez P., Martinez-Garcia L., Escudero-Sanchez R. et al. Impactul pandemiei bolii coronavirus 2019 (COVID-19) asupra infecției nosocomiale cu *Clostridioides difficile*. *Infecta. Control Hosp. Epidemiol.* 2020:1–5. doi: 10.1017/ice.2020.454.
- Prevalence and Health Outcomes of *Clostridioides difficile* Infection During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a National Sample of United States Hospital Systems.
- Shen A. *Clostridium difficile* toxins: mediators of inflammation. *J Innate Immun.* (2012) 4:149–58. 10.1159/000332946
- Voona S., Abdic H., Montgomery R., Clarkson A., Twitchell H., Hills T., Briggs S., Crooks C., Monaghan T. M. Impact of COVID-19 pandemic on prevalence of *Clostridioides difficile* infection in a UK tertiary centre. *Anaerobe.* 2022 Feb;73:102479. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102479. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34801705; PMCID: PMC8607812.
- Wu D., Yang X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* (2020) 53:368–70. 10.1016/j.jmii.2020.03.005
- Yu H., Chen K., Sun Y., Carter M., Garey K.W., Savidge T. C. et al. Cytokines are markers of the *Clostridium difficile*-induced inflammatory response and predict disease severity. *Clin Vaccine Immunol.* (2017) 24:e00037–17. 10.1128/CI.00037-17

### Autor corespondent:

#### Camelia Glavan,

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”,  
Chișinău, Republica Moldova,  
tel.: +37369790743,  
e-mail: kamelia.glavan@gmail.com



## SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC LA COPII - PREZENTĂRI DE CAZURI CLINICE

**Ludmila BÎRCA<sup>1,2</sup>, Viorica HEMEI<sup>1,2</sup>, Tatiana ALEXEEV<sup>2</sup>, Stela CORNILOVA<sup>1,2</sup>, Ina PETCOVA<sup>1,2</sup>, Victor MUȘUC<sup>1</sup>, Diana VLAD<sup>1</sup>, Tatiana JURAVLIOV<sup>2</sup>, Ludmila SERBENCO<sup>2</sup>, Lidia PLĂCINTĂ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Catedra de boli infecțioase USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

<sup>3</sup>Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău

**Rezumat**

Sindromul hemolitic uremic (SHU) este o afecțiune rară, cu o incidență crescută la copiii cu vârste până la 5 ani (2-3 cazuri/100000). Este cea mai frecventă cauză de insuficiență renală acută la sugari și copii mici fiind caracterizată prin apariția simultană a triadei de simptome: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală acută. Rata mortalității SHU variază între 5% și 15%, iar 12-30% din copii afectați rămân cu sechele pe termen lung. Diagnosticul este cel mai des asociat cu un episod de diaree sanguinolentă provocată de *Escherichia coli* enterohemoragică, producătoare de Shigatoxină. Stabilirea precoce a diagnosticului și inițierea promptă a terapiei de substituție a funcției renale determină prognosticul favorabil al bolii. Scopul a fost de a prezenta cazurile clinice ale copiilor cu SHU, evidențiind particularitățile clinico-evolutive. Au fost descrise două cazuri clinice ale pacienților tratați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii. Descrierea cazurilor clinice a relatat evoluția tabloului clinic și paraclinic, precum și etapele stabilirii diagnosticului în cazul SHU la copii. De asemenea, punem accentul pe importanța diagnosticului diferențial pentru triada compusă din anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală acută. Sunt prezentate abordarea pacienților din perspectiva factorilor de prognostic, precum și particularitățile managementului diagnostic și terapeutic. SHU reprezintă o afecțiune severă care se manifestă prin anemie hemolitică, trombocitopenie și leziune renală acută, cu prognostic determinat de gradul afectării renale. Diagnosticul precoce și instituirea timpurie a terapiei de substituție a funcției renale reprezintă factori esențiali în reducerea mortalității asociate acestei afecțiuni.

**Cuvinte-cheie:** sindrom hemolitic uremic, anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, insuficiență renală acută, copil

**Summary****Hemolytic uremic syndrome in children - clinical case reports**

Haemolytic uremic syndrome (HUS) is a rare condition with an increased incidence in children up to 5 years of age (2-3 cases/100000). It is the most common cause of acute renal failure in infants and young children and is characterized by the simultaneous occurrence of the triad: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The mortality rate of HUS is 5-15% and 12-30% of children are left with long-term sequelae. The diagnosis is most commonly associated with an episode of bloody diarrhea caused by enterohaemorrhagic Shigatoxin-producing *Escherichia*

*coli*. Early diagnosis and early initiation of renal replacement therapy determine the favorable prognosis of the disease. Purpose was to present clinical cases of children with HUS highlighting the clinical and evolutionary peculiarities. Two clinical cases of patients treated in the Municipal Clinical Hospital of Contagious Diseases for Children, were described. The description of clinical cases reported the evolution of the clinical and paraclinical picture and the stages of diagnosis in childhood HUS. At the same time, it emphasizes the importance of differential diagnosis for the triad composed of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The approach to the patient in terms of prognostic factors is presented, as well as the particularities of diagnostic as well as therapeutic management. HUS is a severe disease manifested by hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury, with prognosis determined by the degree of renal damage. Early diagnosis and early initiation of renal replacement therapy is responsible for reducing mortality.

**Keywords:** hemolytic uremic syndrome, microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute renal failure, child

**Резюме****Гемолитико-уремический синдром у детей - клинические случаи**

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) - редкое заболевание с повышенной частотой встречаемости у детей до 5 лет (2-3 случая/100000). Он является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности у детей грудного и раннего возраста и характеризуется одновременным возникновением триады: микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Смертность при ГУС составляет 5-15%, а 12-30% детей остаются с отдаленными последствиями. Чаще всего диагноз связан с эпизодом кровавой диареи, вызванной энтерогеморрагической кишечной палочкой, продуцирующей шигатоксин. Ранняя диагностика и раннее начало заместительной почечной терапии определяют благоприятный прогноз заболевания. Цель работы - представить клинические случаи детей с ГУС с выделением клинических и эволюционных особенностей. Описаны два клинических случая пациентов, находившихся на лечении в Городской детской инфекционной больнице. Описание клинических случаев позволило представить эволюцию клинической и пара-клинической картины и этапы диагностики при ГУС в детском возрасте. В то же время подчеркивается важность дифференциальной диагностики с триадой,

*состоящей из микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Представлен подход к пациенту с точки зрения прогностических факторов, особенности диагностического и терапевтического ведения. ГУС - тяжелое заболевание, проявляющееся гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек, прогноз которого определяется степенью поражения почек. Ранняя диагностика и раннее начало заместительной почечной терапии способствуют снижению летальности.*

**Ключевые слова:** Гемолитико-уремический синдром, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острая почечная недостаточность, ребенок

## Introducere

Sindromul hemolitic-uremic se caracterizează prin apariția simultană a anemiei hemolitice microangiopatie, trombocitopeniei și insuficienței renale acute [8].

Microangiopatiile trombotice (TMA) reprezintă un spectru de boli caracterizate prin anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie. Cauza principală este leziunea endotelială, care apare în diferite organe, inclusiv creier, plămâni, inimă, tractul gastrointestinal și rinichi. Principalele reprezentante ale acestei clase de maladii sunt: sindromul hemolitic-uremic (SHU), purpura trombotică trombocitopenică (TTP) și hemoliza, creșterea enzimelor hepatice și sindromul numărului scăzut de trombocite (HELLP) [3]. Purpura trombocitopenică și SHU au caracteristici clinice comune, diferența este că TTP este cea mai comună formă de TMA la adulți, iar SHU este cea mai frecventă și severă formă de TMA la copii, fiind una din cauzele principale ale leziunilor renale acute la copii și sugari.

Cauzele SHU sunt infecțioase și neinfecțioase. Deși în 90% din cazuri tabloul clinic tipic al SHU la copil apare în urma unui prodrom diareic cauzat de toxina Shiga-like, produsă de *E. coli* O157:H7, sunt menționate și alte cauze care inițiază triada: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiența renală acută. SHU a fost clasificat ca

„diaree-pozitiv” (tipic) și „diaree-negativ” (atipic). Prima apare ca urmare a infecției cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga și mai rar cu *Shigella dysenteriae* de tip 1. Deoarece diareea poate fi observată atât în cazurile „tipice”, cât și în cele „atipice”, această clasificare ar fi creat confuzii, astfel s-a renunțat la ea, aprobându-se în prezent clasificarea în subgrupe etiologice. (tabelul 1) [4, 6].

Conform structurii epidemiologice, SHU apare preponderent vara, în zonele rurale, afectând frecvent copiii, după episoade de gastroenterită acută cauzată de *E. Coli* enterohemoragică (EHEC) sau *Sh. dysenteriae*. Vârsta țintă sunt copiii sub 3-5 ani, incidența fiind de 1,9-2,9 cazuri/100 000. Conform statisticilor, 5-8% dintre infecțiile cu *E. Coli* O157: H7 se complică cu SHU. Rata mortalității SHU constituie de la 5-15%, iar cca 12-30% dintre copii rămân cu sechele pe termen lung, cum ar fi boala cronică renală, hipertensiunea arterială sau leziunile neurologice [2].

Din punct de vedere patogenetic, SHU tipic este inițiat de toxinele Stx-1 *Shigella dysenteriae* și Stx-2 *E. Coli* O157: H7 și de toxinele altor serotipuri de *escherichia*, care exercită acțiune citopatică asupra celulelor epiteliale ale intestinului. SHU tipic, cauzat de Shigatoxină, se caracterizează prin schimbări histomorfologice, situate în glomeruli și tubii renali. Shigatoxina se leagă de receptorul globotriaosilceramidei (Gb3) – (rinichi, creier și intestin) din membrana celulară, se internalizează și induce moartea celulelor prin inhibarea sintezei proteinelor. Copiii au mai mult Gb3 decât adulții. Toxinele induc apoptoza endotelială, sporesc coagularea intravasculară, predominant în glomeruli, condiționând microangiopatia trombotică, cu îngroșarea peretelui vascular [9].

Tabloul clinic al SHU include afectarea stării generale prin apariția febrei/subfebrilității, inapetenței, fatigabilitate și nemijlocit diareea care începe după 3-8 zile de la ingerarea alimentelor contaminate. În stadiile incipiente, diareea este de obicei apoasă și poate deveni sanguinolentă pe măsura ce boala progresează. Durerile abdominale, greața, vomela, tenesmele pot însoți diareea [6]. Serotipul bacteriei (de exemplu, O157-H7),

**Tabelul 1**

### Clasificarea etiologică a SHU [3]

1.	Cauze primare fără maladii coexistente, datorate tulburărilor sistemului complement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutații în genele complementului,</li> <li>- Anticorpi către factorul H al complementului,</li> <li>- Erori înnăscute ale metabolismului cobalaminei C,</li> <li>- Mutații în gena DGKE.</li> </ul>
2.	Cauze secundare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecții,</li> <li>- Medicamente, în special, la copiii cu cancer sau transplant, în sarcină sau la copiii cu maladii autoimune (LES).</li> </ul>

tipul de toxine (de exemplu, Stx2), vârsta pacientului (adică <5 ani), febra, diareea severă, sexul feminin și leucocitoza cresc riscul de dezvoltare a SHU.

Semnele tipice ale SHU apar de obicei la 2-14 zile după debutul diareei, iar simptomele generale devin tot mai accentuate: anorexie, fatigabilitate marcată, paliditate cu nuanță icterică, apar erupții peteșiale sau purpură, hemoragii, edeme periorbitale/periferice, oligoanurie, mai rar, hematurie macroscopică, hipertensiune arterială [5]. De asemenea, pot apărea iritabilitatea, confuzia, starea mentală alterată, convulsiile, simptomele de accident vascular cerebral și chiar coma. Se pot observa creșteri ale nivelului de transaminaze hepatice și ale bilirubinei serice [7].

Diagnosticul sindromului hemolitic uremic se bazează pe simptome concomitente ce relevă afectarea SNC, renal, gastrointestinal, cardiac și prezența sindromului de coagulare intravasculară diseminată. Un rol esențial în diagnostic îl are și anamneza epidemiologică detaliată cu istoric alimentar și de călătorii [4, 6].

Hemograma completă și frotiul de sânge periferic evidențiază prezența anemiei și a trombocitopeniei. Nivelul hemoglobinei este adesea mai mic de 10 g/dl. Frotiul periferic evidențiază schizocite caracteristice. Testul Coombs este negativ, în concordanță cu hemoliza mecanică [5]. Testele diagnostice ca hemoleucograma completă, biochimia sângelui, panoul metabolic complet și analiza urinei vin în completarea și stabilirea diagnosticului clinic [7]. Leucocitoza severă și în creștere progresivă, trombocitopenia și prezența schizocitelor sunt primii indicatori ce sugerează SHU în desfășurare. Panoul metabolic arată creșteri ale nivelului de creatinină, în concordanță cu leziunile renale

acute. De asemenea, prezintă semne de hemoliză acută, cu bilirubina indirectă și lactatdehidrogenaza crescute. Pe măsura progresiei bolii, hiponatremia și hiperkaliemia se pot dezvolta odată cu instalarea insuficienței renale. Analiza urinei relevă hematurie și proteinurie [4]. Diagnosticul diferențial al SHU este prezentat în tabelul 2.

Spitalizarea în secția de terapie intensivă este obligatorie. Tratatamentul are ca obiective corectarea anemiei, echilibrarea hidro-electrolitică, managementul leziunii renale acute, controlul HTA, abordarea afectărilor neurologice și corecția trombocitopeniei [4].

Indicatori de prognostic nefavorabil al SHU sunt leucocitoza marcată (>20x10<sup>9</sup>/l) cu neutrofilie, afectarea sistemului nervos central (comă, accident vascular ischemic sau convulsii), colita ischemică, oligoanuria >10 zile, terapie de substituție a funcției renale >4 săptămâni, HTA persistentă și rezistentă la tratament, formele familiale recurente [7]. Mortalitatea în SHU este estimată la aproximativ 5%, iar complicațiile renale pe termen lung apar la 5-25% dintre copiii cu SHU [4].

**Scopul** acestui studiu a constat în descrierea particularităților clinice, paraclinice și evolutive ale sindromului hemolitic uremic la copii, prin prisma cazurilor clinice ca punct de referință.

### Materiale și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul Spitalului Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, prin examinarea retrospectivă a fișelor de observație clinică ale copiilor cu sindrom hemolitic uremic în perioada mai 2018 – mai 2023.

**Tabelul 2**

#### Diagnosticul diferențial al SHU [1]

Patologia luată în considerare pentru diagnosticul diferențial	Elemente care nu susțin diagnosticul diferențial
Lupus eritematos sistemic	Vârsta <10 ani; Fără rash; Fără artrită; Nivel normal al C3 (72 mg/dL)
Hipertensiunea arterială malignă	TA 110/60 mmHg (percenti la 95-99/ percenti la <90)
Tromboza bilaterală de venă renală	Ecograf - dimensiuni normale ale rinichilor bilateral (în mod normal rinichii au dimensiuni crescute în tromboză)
CID	Factorul trigger este de obicei sepsis-ul; Timp de protrombină normal (11,5 sec.); Timp de tromboplastină parțial activată normal (22 sec.)
Purpură trombotică trombocitopenică	Prodrom de gastroenterită (în loc de infecție virală); Fără peteșii sau purpură; Puține manifestări ale sistemului nervos centrale; Disfuncție renală severă (în loc de disfuncție renală moderată)

**Rezultate**

**Caz clinic 1**

La data de 23.05.2018, la a doua zi de boală, a fost adus la Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii (SCMBCC) un copil cu acuze la slăbiciune generală, dureri abdominale, tenesme și scaune lichide frecvente, aproximativ 25-30 ori în 24 ore, sărace, cu striuri de sânge. Copilul a primit inițial tratament ambulator cu Enterofuril și Rehidron, dar starea sa nu s-a ameliorat. Diagnosticul prezumtiv la momentul internării a fost de enterocolită acută (hemocolită). Din anamneza epidemiologică, s-a aflat că copilul frecventează gradinița și a negat contactul cu bolnavi contagioși. La momentul internării, starea generală a copilului era de gravitate medie. Examenul obiectiv a identificat abdomen dureros la palpare, preponderent în regiunea iliacă stângă, colon sigmoidian spasm și dureros la palpare. Scaunul era lichid, galben-verzui, cu incluziuni patologice (mucus, striuri de sânge). Micțiunile erau în cantități normale, de culoare obișnuită. Copilul a fost consultat de către medicii chirurghi din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii „V. Ignatenco”, care au exclus o patologie chirurgicală.

Începând cu prima zi de internare, modificările paraclinice s-au exprimat printr-o leucocitoză moderată ( $11,4 \times 10^9/l$ ), neutrofilie (73%) și limfopenie (14%). Parametrii biochimiei sângelui (ureea, creatinina, bilirubina) nu au prezentat modificări patologice. Datele analizei generale de urină au detectat acetonurie, leucociturie (6-8 c/v) și eritrociturie (1-2 c/v). Examenul coprologic a evidențiat mucozități, prezența leucocitelor (70-80 c/v) și eritrocitelor (40-50 c/v), coprocultura fiind negativă. USG a relevat o hepatomegalie ușoară, schimbări difuze în

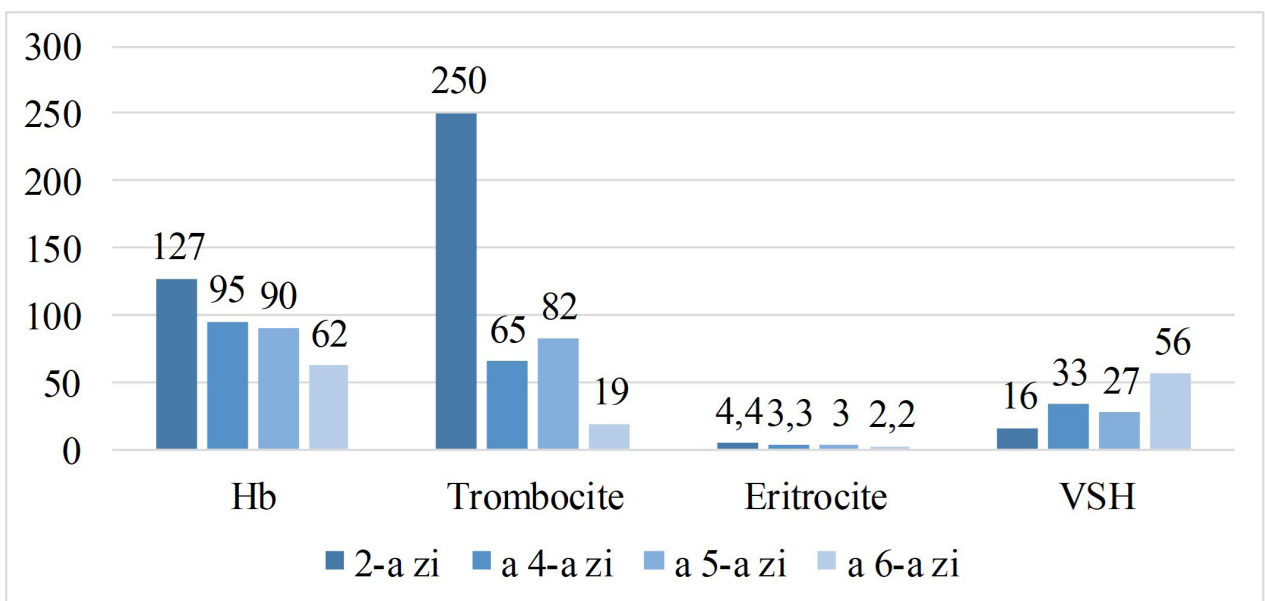
parenchimul ficatului, din contul elementelor intra-parenchimatoase, schimbări difuze în parenchimul pancreasului. Rinichii, bazinele și sistemul de calice au fost în limitele normale.

Începând cu a cincea zi de spitalizare (a șasea zi a bolii), starea generală a copilului s-a agravat, iar sindromul toxic a devenit mai pronunțat, manifestându-se prin vomă, amețeli și paloare. Copilul a dezvoltat oligurie, iar datele paraclinice au continuat să aibă o dinamică negativă. Hemoleucograma a arătat prezența anemiei, cu o hemoglobină de 62 g/l, trombocitopenie ( $19,0 \times 10^9/l$ ) și VSH accelerat (55 mm/h) (figura 1).

Examenul biochimic a pus în evidență azotemie - (uree serică 36,79 mmol/l, creatinină serică 497,5 mmol/L); tulburări electrolitice - hiponatriemie (sodiu 126,1 mmol/L), hipocalcemie (calciu ionizat 2,07 mmol/L), hipocloremie (clorul 94,1 mmol/L); sindrom citolitic (ALT – 279,9 U/L, AST – 231,8 U/L); bilirubina totală - 27,7 mcmmol/L, bilirubina conjugată – 16,1 mcmmol/L, bilirubina liberă 11,6 mcmmol/L; amilaza serică (95 UI) (tabelul 3).

Echilibrul acido-bazic a evidențiat acidoză metabolică (pH 7,22, bicarbonat seric 29,3 mmol/L) (tabelul 4).

Copilul a fost transferat în secția de terapie intensivă, unde a fost inițiată o schemă de tratament consistentă. Aceasta a inclus: reechilibrare electrolitică prin perfuzii endovenoase în volum maxim de 800 ml (Sol. NaCl 0,9%, Sol. Ringer, Sol. Glucoză 10%), terapie antimicrobiană (sol. Cefotaxim 750 mg x 2ori/zi, i.v.), antiinfecțioase intestinale (Susp. Nifuroxazid 200 mg x 3ori/zi, per os), antiflatulente, spasmolitice. La a șasea zi de la debutul bolii, semnele și simpto-



**Figura 1.** Evoluția modificărilor parametrilor AGS, în dependență de ziua bolii.

**Tabelul 3***Rezultatele analizei biochimice a sângelui*

<b>Parametrii</b>	<b>23.05.2018</b>	<b>28.05.2018</b>	<b>Unități de măsură</b>
Proteine totale	-	55,4	62-80 g/L
Albumina	-	28,7	38-54 g/L
Ureea	2,26	36,79	2,5-8,3 mmol/L
Creatinina	56,4	497,5	53-115 mmol/L
ALT	17,7	279,9	0-40 U/L
AST	20,8	231,8	0-37 U/L
Bilirubina totală	14,4	27,7	mcmol/L
Bilirubina conjugată	-	16,1	mcmol/L
Bilirubina liberă	14,4	11,6	mcmol/L
Amilaza	22,6	95	10-90 U/L
Fosfataza alcalină	-	864,6	100-1200 U/L
GGTP	-	8,1	5-35 U/L
Potasiu	3,92	4,33	3,5-5,3 mmol/L
Sodiu	138,4	126,1	135-148 mmol/L
Calciu	2,36	2,07	2,2-2,5 mmol/L
Clor	102,4	94,1	98-707 mmol/L
Protrombina	-	85	85-105%
Fibrinogenul	-	3,4	2,0-4,0 g/L

**Tabelul 4***Datele parametrilor echilibrului acido-bazic*

<b>Parametrii EAB</b>	<b>28.05.18</b>	<b>Unități de măsură</b>
pH - Sânge venos	7,22	7,35-7,45
pCO <sub>2</sub> - Sânge venos	29,3	45,0-48,0
pO <sub>2</sub> - Sânge venos	57	80-100
Na <sup>+</sup> - Sânge venos	132	135-144
K <sup>+</sup> - Sânge venos	4,57	3,5-5,00
Ca <sup>+</sup> - Sânge venos	1,24	1,15-1,29
Glucosa - Sânge venos	4,5	3,8-5,8
Cl - Sânge venos	95	98-105
sO <sub>2</sub> c	84,2	0-100
FO <sub>2</sub> Hb	80,9	0-100
FCO <sub>2</sub> Hb	20	0-20
FHHb	15,2	0-100
FMetHb	1,9	0-100

mele (paloare, oligurie, debutul după un episod de hemocolită) au crescut suspiciunea de SHU, ipoteză susținută de rezultatele analizelor de laborator care au arătat prezența anemiei hemolitice, trombocitopeniei și insuficienței renale acute, însoțite de acidoză metabolică și tulburări electrolitice.

Cu diagnosticul de „Sindrom hemolitic uremic tipic (D+), insuficiență renală acută, faza oligo-anurie, anemie II-III. Gastroenterocolită acută, de etiologie neidentificată, forma gravă”, copilul a fost transferat la IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția de terapie intensivă, pentru tratament specializat. Aici s-au efectuate intermitent 5 ședințe de hemodializă, în paralel cu administrarea de terapie antihipertensivă, antiagregantă și angioprotectoare, precum și corecția tulburărilor electrolitice. Cu o evoluție clinico-paraclinică favorabilă, copilul a fost externat și a continuat tratamentul suportiv și nefroprotector sub supravegherea unui nefrolog pediatru.

### Caz clinic 2

Pacienta în vârstă de 1 an și 5 luni, s-a adresat pe data de 15.05.23 la SCMBCC, cu următoarele acuze: febră de 38°C, vome, apatie, somnolență, refuzul alimentației și scaune lichide, de culoare galben-verzuie, cu mucus și striuri de sânge. La momentul internării, diagnosticul a fost de enterocolită acută (hemocolită), iar copilul prezenta deshidratare moderată.

Boala a debutat cu 3 zile înainte de prezentarea la spital, cu acuzele sus-menționate. Nu se cunoaște tratamentul administrat anterior, deoarece copilul se afla în grija bunicilor în altă localitate. Din anamneza epidemiologică, s-a aflat că copilul a revenit de peste hotare cu o lună înainte și că nu a avut contact cu persoane bolnave contagioase. Din cele expuse de aparținători, copilul a pus accidental în gură moloz și excremente de la păsări.

La momentul internării, starea generală a copilului era gravă. Examenul obiectiv a identificat paliditate, poziție pasivă, somnolență, copilul reacționând cu plâns slab la manipulații. Ochii copilului erau înfundați, acesta nu putea să bea lichide, iar plica cutanată revenea până la 2 secunde. Limba era saburală, abdomenul balonat, sensibil pe traiectul intestinului subțire. Copilul avea scaune lichide frecvente > 10 ori/24 h, cu incluziuni patologice, cu mucus și striuri de sânge. Micțiile erau libere, de culoare obișnuită în volum corespunzător vârstei. Copilul a fost internat în secția de terapie intensivă și reanimare. În prima zi de spitalizare, datele hemoleucogramei au arătat o leucocitoză ( $18,3 \times 10^9/l$ ) și VSH - 22 mm/h. Biochimia sângelui a evidențiat doar o hipoproteinemie moderată (58,9 g/l). Analiza generală a urinei a prezentat proteinurie moderată, iar examenul coprologic a

relevat prezența leucocitelor 12-14 c/v. Coprocultura și testele pentru rotavirusuri au fost negative.

La a doua zi de la internare, starea copilului s-a agravat. Acesta era palid, somnolenț și a dezvoltat oligurie și edem palpebral. Zgomotele cordului au devenit atenuate. Hemoleucograma repetată a evidențiat anemie (hemoglobină 95 g/l) și trombocitopenie (trombocite  $83,0 \times 10^9/l$ ). Creatinina serică s-a mărit (225 mmol/L), se atesta hipoproteinemie (37,39 g/L), sindrom de citoliză hepatică – ALT (81,2 U/L), AST (132,1 U/L), PCR - 158 IU/mmol/L; procalcitonina – 2,8 ng/ml, D – dimeri – 4352 ng/ml. Echilibrul acidobazic releva prezența acidozei metabolice (pH 7,35, bicarbonat seric 27,9 mmol/L, Be – 9,2).

Schema de tratament adoptată a inclus următoarele măsuri: reechilibrare electrolitică prin perfuzii endovenoză în volum maxim de 1000 ml (Sol. Hartman, Sol. Ringer, Sol. NaCl 0,9%, Sol. Trisoli, Sol. Glucoză 5-10%), terapie antimicrobiană (Sol. Ceftriaxon 500 mg x 2 ori/zi, i.v., Sol. Ampicilini 500 mg x 2 ori/zi, i.m.), antiinfecțioase intestinale (Susp. Nifuroxazid 100 mg x 3 ori/zi, per os), corticosteroizi (Sol. Dexametason 0,2 mg/kg), vasopresori (Sol. Dopamina 4% - 3 mcg/kg/h) și tratament simptomatic.

La a patra zi de la debutul bolii, cu diagnosticul de „Sindrom hemolitic uremic, perioada de oligoanurie. Enterocolită acută, de etiologie neidentificată, formă gravă”, copilul s-a transferat la Institutul Mamei și Copilului, în secția de terapie intensivă, pentru tratament specializat, unde s-a inițiat terapia de substituție renală extracorporală prin hemodializă. Pe parcursul celor 24 de zile de spitalizare, au fost efectuate 16 ședințe de hemodializă. Ulterior, la insistența aparținătorilor, copilul a plecat în Germania pentru continuarea tratamentului.

### Concluzii

SHU este o maladie severă, care se manifestă prin anemie hemolitică, trombocitopenie și leziune renală acută, cu prognostic determinat de gradul afectării renale. Diagnosticul precoce și instituirea timpurie a terapiei de substituție a funcției renale contribuie esențial la îmbunătățirea prognosticului acestei afecțiuni.

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

### Abrevieri

AGS- Analiza generală a sângelui  
HTA- Hipertensiune arterială  
IMSP – Instituția Medico-Sanitară Publică  
IRA- Insuficiență renală acută  
SHU – Sindrom Hemolitic Uremic  
USG – Ultrasonografie

**Bibliografie:**

1. Bălgrădean M. Patologie actuală în nefrologie pediatrică. București, Medbook, 2016, p.169-180, ISBN 978-606-93708-2-7.
2. Bhandari J., Sedhai Yub Raj. Hemolytic Uremic Syndrome, ianuarie 2023 [citată 10 August 2022]. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310498/>.
3. Bora G., Fatih Ö. Hemolytic Uremic Syndrome in Children, 2021 Sep; 56(5): 415-422. National library of Medicine.
4. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8848578/>
5. Ciuntu A., Beniș S., Gavriluța V., Paveliuc E. PCN-419 „Sindromul hemolytic uremic la copil”, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății RM nr.1266 din 29.12.2022, ediția I, 2022, 37 p.
6. Ciuntu A., Gavriluța V., Postolachi S., Bernic J. „SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC LA COPII (CAZ CLINIC)”. Jurnal medical „Arta Medica”; al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal Nr. 1 (70), 2019, p. 16-18.
7. Gillespie R. S., Langman C. B. Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome, May 24, 2022. Disponibil: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-overview-4>.
8. Guo W.Y., Song D., Liu X-R., Chen Z. Immunological features and functional analysis of anti-CFH autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2019, 34, p. 269-281.
9. Niaudet P., Boyer O. G. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children. August, 2023 Disponibil: <https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children/print>.
10. Scott K., Van Why., Ellis D. Avner. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition, Nephrology, part 23, 2011. ISBN: 978-1-4377-0755-7.

**Autor corespondent:**

**Viorica Hemei**, medic infecționist-pediatru,  
IMSP SCMBCC,  
asist. un. Catedra de boli infecțioase  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel:+37360066971,  
e-mail: viorica.hemei@usmf.md

CZU: 616.936-036.22(478)

**EVOLUȚIA MALARIEI DE IMPORT ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN ULTIMII CINCI ANI**

**Valentin CEBOTARESCU<sup>1</sup>, Victor PÂNTEA<sup>1</sup>, Lilia COJUHARI<sup>1</sup>, Lidia PLĂCINTĂ<sup>3</sup>,  
Gheorghe SAVIN<sup>1,2</sup>, Camelia GLAVAN<sup>1,2</sup>, Svetlana MACOVACHI<sup>1</sup>, Gheorghe PLĂCINTĂ<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Catedra de Boli Infecțioase, USMF Nicolae Testemițanu

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

<sup>3</sup> Catedra de Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală, USMF Nicolae Testemițanu

**Rezumat**

Malaria este o boală infecțioasă frecvent întâlnită în multe regiuni tropicale și subtropicale și reprezintă o problemă prioritară de sănătate publică. Este cea mai răspândită afecțiune în zonele tropicale și cea mai frecventă boală de import în zonele neendemice, inclusiv în Republica Moldova, unde anual se înregistrează cazuri de malarie de import. Studiul retrospectiv și prospectiv se referă la un lot de 20 de pacienți cu diagnosticul de malarie de import, spitalizați în IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, pe parcursul ultimilor 6 ani, în perioada 01.08.2018 - 01.08.2023. Zonele geografice de unde au venit pacienții au fost preponderent statele din Africa Subsahariană cu predominarea zonelor din Africa de Vest (13 pacienți). Majoritatea (17/20 pacienți) au fost diagnosticați cu *Pl. Falciparum* și doar 3 cu *Pl. Ovale*. Manifestările clinice au fost caracteristice malariei, inclusiv febră 38°-40°C, frisoane, cefalee, transpirații, astenie, mialgii, artralgii și inapetență. Cu

toate acestea, s-a constatat că pacienții au solicitat asistență medicală destul de târziu, prezentându-se la spital în medie după 6 zile de la debutul simptomelor. Evoluția bolii a fost în majoritatea cazurilor sub forma unor cazuri severe, inclusiv două cazuri care au condus la deces.

**Cuvinte-cheie:** Malarie, *Pl. Falciparum*, *Pl. Ovale*

**Summary**

**The evolution of imported malaria in the Republic of Moldova in the last 5 years**

Malaria is an infectious disease commonly found in many tropical and subtropical areas and is a priority public health problem. It is the most widespread disease in tropical areas and the most frequent imported disease in non-endemic areas, including the Republic of Moldova, where imported malaria cases are registered annually. The retrospective and prospective study refers to a group of 20 patients diagnosed with imported

*Malaria, hospitalized in IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, during the last 6 years, between 01.08.2018 - 01.08. 2023. The geographical areas where the patients came from were mainly the states of sub-Saharan Africa with the predominance of areas in West Africa 13 patients. Most 17/20 patients were with Pl. Falciparum and only 3 with Pl. Ovale. The clinical manifestations were characteristic with fever 38°-40°C, chills, headache, sweating, asthenia, myalgias, arthralgias and loss of appetite, but the day of addressing the patients to the hospital was quite late, constituting an average of 6 days. The evolution of the disease was with the predominance of severe forms with 2 cases of death.*

**Keywords:** Malaria, Pl. Falciparum, Pl. Ovale

### Резюме

#### **Эволюция завозной малярии в Республике Молдова за последние 5 лет**

*Малярия – это инфекционное заболевание, которое часто встречается во многих тропических и субтропических регионах и является приоритетной проблемой общественного здравоохранения. Это наиболее распространенное заболевание в тропических регионах и самое частое завозное заболевание в эндемичных районах, включая Республику Молдова, где ежегодно регистрируются завозные случаи малярии. Ретроспективное и проспективное исследование относится к группе из 20 пациентов с диагнозом завозной малярии, госпитализированных в ИМСП ГБЦ «Том Чорбэ» в течение последних 6 лет, с 01.08.2018 по 01.08. 2023 г. Географическими областями, откуда прибыли пациенты, были в основном государства Африки к югу от Сахары с преобладанием территорий Западной Африки 13 пациентов. Большинство 17/20 пациентов были с Pl. Falciparum и только 3 с Pl. Ovale. Клинические проявления были характерны: лихорадкой 38-40°C, ознобом, головной болью, потливостью, астенией, миалгиями, артралгиями и потерей аппетита, однако день обращения больных в больницу был достаточно поздним, составляющим в среднем 6 дней. Течение заболевания протекало с преобладанием тяжелых форм, с 2-мя случаями летального исхода.*

**Ключевые слова:** Малярия, Pl. Falciparum, Pl. Ovale

### Introducere

Actualmente, malaria continuă să fie o patologie cu impact major atât asupra populației din zonele endemice, cât și a celei din zonele extratropicale, fapt datorat migrației intense a populației, inclusiv din Republica Moldova, îndeosebi în ultimele decenii.

Malaria este o boală infecțioasă frecvent întâlnită în multe zone tropicale și subtropicale și constituie o problemă prioritară de sănătate publică, situându-se printre principalele cinci boli cu cel mai mare impact asupra mortalității globale. Este cea mai răspândită afecțiune în zonele tropicale și cea mai

frecventă boală de import în zonele neendemice, inclusiv Republica Moldova [3].

Potrivit celui mai recent raport al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în 2021 s-au înregistrat 247 de milioane de cazuri de malarie, comparativ cu 245 de milioane de cazuri în 2020. Numărul estimat al deceselor cauzate de malarie a fost de 619 000 în 2021, față de 625 000 în 2020 [6].

În timpul celor doi ani de pandemie de COVID-19 (2020–2021), întreruperile legate de SARS-CoV-2 au dus la aproximativ 13 milioane de cazuri de malarie și la încă 63000 de decese [6].

Africa Subsahariană continuă să suporte o pondere disproporționat de mare din povara globală a malariei, cu aproximativ 95% din toate cazurile de malarie și 96% din decesele asociate acesteia în anul 2021. Copiii sub 5 ani au reprezentat aproximativ 80% din totalul deceselor cauzate de malarie în această regiune [6].

Republica Moldova are statut de țară liberă de malarie, dar în fiecare an se înregistrează cazuri de malarie de import. În 2022, s-au raportat 7 astfel de cazuri, dintre care 2 s-au soldat cu deces. Până în luna august a anului 2023, au fost înregistrate 2 cazuri. Prezența vectorului specific al malariei (anofelidele) în mod constant pe teritoriul țării poate crea un mediu favorabil pentru reintroducerea infecției, în mod special din cauza schimbărilor climatice legate de încălzirea globală și fluxurile de migrație intensă în zonele endemice [4].

**Scopul** cercetării a constat în evidențierea particularităților clinice și epidemiologice ale cazurilor de malarie de import în Republica Moldova, în ultimii cinci ani, cu obiectivul de a îmbunătăți managementul acestei maladii și de a atenționa comunitatea medicală asupra riscului care îl poartă această boală, uneori chiar cu potențial letal.

### Materiale și metode

Studiul retrospectiv și prospectiv s-a concentrat pe un lot de 20 de pacienți cu diagnosticul de malarie de import, care au fost spitalizați în IMSP SCBI „Toma Ciorbă” în ultimii cinci ani, în perioada 01.08.2018 - 01.08.2023. Dintre acești pacienți, 19 (95 %) au fost de sex masculin cu vârste cuprinse între 23 și 50 de ani. Diagnosticul a fost confirmat în baza datelor clinice, epidemiologice și paraclinice, incluzând teste hematologice și probe biologice. Testele parazitologice, cum ar fi examenul microscopic al frotiului de sânge și picătura groasă, au confirmat diagnosticul etiologic cu aprecierea nivelului de parazitemie. Cercetarea a constat în analiza datelor fixate în fișa de observație a pacientului, precum și monitorizarea pacienților pe durata spitalizării lor.



## Rezultate și discuții

Pe parcursul ultimilor cinci ani, în IMSP SCBI „Toma Ciorbă” au fost spitalizați 20 de pacienți cu diagnosticul malarie de import, cu următoarea distribuție: în 2018 – 1 pacient, în 2019 – 3 pacienți, în 2020 – 0 pacienți, în 2021 – 3 pacienți, în 2022 – 11 pacienți, iar în 2023 – 2 pacienți. În anul 2022 urmărim o creștere a numărului de cazuri de malarie importată, ceea ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, raportate de OMS [2]. Lipsa cazurilor în anul 2020 este poate fi atribuită, probabil, restricțiilor de călătorie impuse în legătură cu pandemia de COVID-19. Dintre cei 20 de pacienți, 3 au fost diagnosticați cu *Plasmodium Ovale*, în timp ce 17 au fost învecțați cu *Plasmodium Falciparum*.

Zonele geografice de unde au venit pacienții au fost preponderent statele din Africa Subsahariana, cu predominarea zonelor din Africa de Vest - 13 pacienți (Côte d'Ivoire – 7 pacienți, Siera Leone - 1, Benin - 2, Ghana - 1, Mali - 1, Nigeria - 1). De asemenea, patru pacienți au venit din țările din Africa Centrală, inclusiv Ciad (1 pacient), Camerun (1 bolnav) și Angola (2 pacienți). Trei pacienți au fost identificați ca venind din America de Sud, cu 2 pacienți din Guyana Franceză și un pacient din Brazilia.

Dintre cei 20 de pacienți spitalizați, 15 au fost cetățeni ai Republicii Moldova, care s-au aflat la muncă în regiunile endemice, unii dintre ei fiind în misiuni militare. Alți 2 pacienți erau refugiați din Ucraina, reveniți din serviciul pe nave, 2 pacienți erau fotbaliști, originari din Nigeria și Mali, care în acel moment se aflau la campionatul național al Republicii Moldova și 1 pacient, originar din Côte d'Ivoire, care a venit în Republica Moldova la studii.

Dintre toți pacienții, doar 5 din cei 20 au administrat chimioprofilaxie, cu Doxicilină per os, câte 100 mg pe zi, pe toată perioada de ședere în regiunea endemică. Ceilalți pacienți nu au fost informați despre necesitatea administrării chimioprofilaxiei și a controlului medical la revenirea în țară.

Deși manifestările clinice au fost destul de evidente, incluzând febră 38°-40°C, frisoane, cefalee, transpirații, astenie, mialgii, artralгии și inapetență, simptome comune cu datele prezentate în literatură [1], ziua adresării și stabilirii diagnosticului de malarie a fost destul de tardivă, constituind în medie 6 zile, cu o durată maximă de 13 zile în cazul unui pacient și de 23 de zile în cazul altuia, diagnosticul preventiv fiind de infecție respiratorie acută și sindrom febril prelungit, respectiv. Alte simptome mai puțin evidente au fost fatigabilitatea, odinofagia, grețuri, vome, scaune lichide, subicter și tuse. Rezultatele examenului obiectiv au arătat prezența hepatomegaliei la 9 pacienți, splenomegalie la 13 pacienți și leziuni pulmonare la 6 pacienți. Evoluția bolii a

variat, fiind în formă medie la 7 pacienți și în formă severă la ceilalți 13. Din acești 13, la 2 pacienți s-a dezvoltat edemul cerebral cu evoluție foarte severă, care a condus la dezvoltarea insuficienței poliorganice și, în cele din urmă, la deces. De menționat că niciunul dintre pacienții decedați nu au administrat tratament profilactic pe perioada șederii în țările cu risc endemic major. În ambele cazuri, s-a stabilit că la solicitarea primară a asistenței medicale pacienții au comunicat informații controversate, fapt ce a împiedicat suspiciunea unui caz probabil de malarie. De asemenea, au fost identificate deficiențe în concretizarea anamnezei epidemiologice și erori de laborator în depistarea plasmodiului malaric la un pacient febril cu trombocitopenie severă.

Durata de spitalizare a constituit în medie 7 zile, cu variații de până la 12 zile. Șase pacienți au necesitat cure repetate de tratament din cauza persistenței parazitemiei.

Diagnosticul la toți pacienții a fost confirmat prin metoda parazitologică (microscopia frotilului și a picăturii groase de sânge) cu prezența trofozoitelor inelari a *Pl. Falciparum* la 17 pacienți și la 3 pacienți *Pl. Ovale*. Intensitatea parazitemiei a fost mai intensă la pacienții cu *Pl. Falciparum*, aceasta variind între 720 și 1 520 000/mkl de sânge, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate [2]. Examenul hematologic a relevat trombocitopenie și VSH crescută la toți cei 20 pacienți incluși în studiu, iar 6 dintre aceștia au dezvoltat anemie. Modificările biochimice au inclus hipertransaminazemie, cu creșteri moderate ale ALT la 9 pacienți, AST la 10 pacienți, precum și valori ale creatininei majorate la 7 pacienți și ale ureei la 5 pacienți. Evoluția bolii a fost favorabilă la 18 din cei 20 de pacienți. Terapia a fost complexă și a inclus remedii antimalarice (artesanat, artemether, meflochină, doxicilină, clorochină, chinină), cu administrarea schemelor combinate de tratament: artemether+meflochină – 4 pacienți; artemether-lumefantrine – 3 pacienți; meflochină+clorochină – 1 pacient, 1 pacient chinină+doxicilină, 1 pacient – atovaquone+ proguanil. Ceilalți pacienți au administrat tratament în monoterapie cu artemether. Toți pacienții au necesitat tratament simptomatic cu antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene, hepatoprotectoare și perfuzii intravenoase.

Pacienții care au administrat chimioprofilaxie au dezvoltat forme medii ale malariei, cu evoluție favorabilă, fără complicații și o durată de spitalizare mai scurtă.

## Concluzii

1. Malaria cauzată de *Pl. Falciparum* rămâne cea mai frecventă formă de malarie, fiind asociată cu un nivel de parazitemie mai mare și o evoluție

mai severă, din cauza adresabilității și stabilirii tardive a diagnosticului, atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova.

2. Chimioprofilaxia este cea mai eficientă metodă de prevenire a formelor severe de malarie, iar lipsa monitorizării adecvate a migrației cetățenilor în țările endemice, indiferent de scopul acesteia (muncă, vacanță, turism) poate duce la întâzieri în stabilirea diagnosticului și în administrarea tratamentului specific maladiei într-un interval optim.

3. Decesele pacienților au survenit din cauza stabilirii tardive a diagnosticului de malarie, ceea ce a împiedicat inițierea precoce a tratamentului antimalaric și a condus la apariția unor complicații extrem de grave.

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

### Bibliografie

1. Bartoloni A., Zammarchi L. Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 4 (1):2012. e2012026. 4084/MJHID.2012.026. PMC 3375727. PMID 22708041.

2. Despommier D., Griffin D., Gwadz R., Hotez P., Knirsch C. The Malaria Parasitic Diseases, 2019. New York: Parasites Without Borders. pp. 110–115.
3. Florescu S., Ceaușu E., Calistru P., Voinea, C., Turcu (Mozes) E., Nica M., Popescu C., Păun L. Patologia tropicală de import în România în ultimii 11 ani. *Revista Română de Boli Infecțioase*. 2010, vol. XIII, nr. 1, 1-15.
4. Ministerul Sănătății Republicii Moldova, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Incidența Malariei în Republica Moldova, 2022 ([www.ansp.md](http://www.ansp.md))
5. World Health Organization guidelines for malaria (3 June 2022). <https://reliefweb.int/report/world/who-guidelines-malaria-3-june-2022>.
6. WHO. World Malaria Report 2023. <https://www.who.int/campaigns/world-malaria-day/2023>.

### Autor corespondent:

**Valentin Cebotarescu**, dr. șt. med., conf. univ.,  
Catedra de boli infecțioase,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel. +37379505146,  
e-mail: [valentin.cebotarescu@usmf.md](mailto:valentin.cebotarescu@usmf.md)

CZU: [616.36-004+616.98:578.828.6]-085.281.8

## TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL HEPATITEI VIRALE C LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV

**Nina TAMOJNIC-MAZUREAC<sup>1</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>, Irina RUSSU<sup>1</sup>, Ina BISTRITCHI<sup>1</sup>,  
Valentina POTÎNG-RAȘCOV<sup>1</sup>, Elena GOLOVCO<sup>2</sup>, Victoria BULGAC<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup> Spitalul Dermatologic și Maladii Comunicabile,

<sup>3</sup> IMSP Spitalul Raional Strășeni AMSA

### Rezumat

În prezent, se constată o răspândire semnificativă a bolilor cauzate de virusul hepatitei C în rândul pacienților infectați cu HIV. Înainte de introducerea terapiei antiretrovirale înalt active (TARV), complicațiile tardive ale patologiilor hepatice cronice cauzate de infecția cu VHC erau rare, deoarece decesele pacienților erau cauzate de efectele imunodeficienței severe induse de HIV/SIDA. Implementarea pe scară largă a tratamentului antiviral (TAV) a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea la pacienții infectați cu HIV și, ca urmare, complicațiile bolii hepatice datorate infecției cronice cu VHC devin tot mai evidente. Prezența simultană a două sau mai multe infecții (infecția HIV și hepatita virală C) crește riscul de transmitere a virusului hepatic C, complică

managementul acestor pacienți și impune costuri mai mari în ceea ce privește îngrijirea și tratamentul lor. A fost efectuat un studiu retrospectiv, transversal în perioada 2017-2021 la IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „T. Ciorbă” din mun. Chișinău. În cadrul studiului am evaluat dosarele medicale ale pacienților cu coinfecție HIV-VHC aflați sub TAV între anii 2017 și 2021. Rezultatele studiului au evidențiat că infecția mixtă cu virusurile HIV și VHC modifică epidemiologia, evoluția clinică, virusologică și naturală a hepatitei C. Aceasta se manifestă diferit și necesită abordări diferite în ceea ce privește depistarea, diagnosticarea și managementul său. Toți pacienții cu infecție HIV ar trebui să fie supuși unui screening pentru detectarea infecției cu VHC. Pacienții coinfectați cu HIV și VHC sunt mai dificil de tratat decât pacienții cu mono-infecție. Tratamentul infecției cu VHC la pacienții coinfectați

ar trebui inițiat mai devreme în cursul evoluției atât a infecției cu HIV, cât și a infecției cu VHC.

**Cuvinte-cheie:** TAV, TARV, HIV, HCV

### Summary

#### **Antiviral treatment of viral hepatitis C in patients with HIV infection**

Hepatitis C virus diseases are now widespread among HIV-infected patients. Before highly active antiretroviral therapy (HAART), late complications of chronic liver disease caused by HCV infection were rare, as patients died from the effects of severe HIV/AIDS-induced immunodeficiency. The widespread introduction of antiviral treatment (ART) has significantly reduced morbidity and mortality in HIV-infected patients and, as a result, complications of liver disease due to chronic HCV infection are now emerging. The simultaneous presence of two or more infections (HIV infection and viral hepatitis C) increases the risk of HCV transmission, complicates the management of these patients and increases the costs of care and treatment. A retrospective, cross-sectional study was conducted in the period 2017-2021 at the IMSP Clinical Hospital of Infectious Diseases "T.Ciorba", Chisinau. In the study we evaluated the medical records of patients with HIV-HCV co-infection undergoing ART between 2017 and 2021. Co-infection with HIV and HCV viruses alters the epidemiology, clinical, virological and natural course of hepatitis C, as a result of which it manifests differently and requires different approaches to its detection, diagnosis and management. All patients with HIV infection should be screened for HCV. Patients co-infected with HIV and HCV are more difficult to treat than mono-infected patients. Treatment of HCV infection in co-infected patients should be initiated earlier in the course of both HIV and HCV infection.

**Keywords:** ART, HAART, HIV, HCV

### Резюме

#### **Противовирусная терапия вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией**

Заболевания, вызванные вирусами гепатита С, в настоящее время широко распространены среди ВИЧ-инфицированных пациентов. До начала высокоактивной антиретровирусной терапии поздние осложнения хронических заболеваний печени, вызванных ВГС-инфекцией, встречались редко, так как пациенты погибали от последствий тяжелого иммунодефицита, вызванного ВИЧ/СПИДом. Широкое внедрение АБТ позволило значительно снизить заболеваемость и смертность ВИЧ-инфицированных пациентов, в результате чего в настоящее время появляются осложнения заболеваний печени, обусловленных хронической ВГС-инфекцией. Одновременное наличие двух и более инфекций (ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита) повышает риск передачи вируса в печень, усложняет ведение таких пациентов и увеличивает затраты на уход и лечение. Ретроспективное, перекрестное исследование было проведено в период 2017-2021 гг. в Клинической инфекционной больнице им. „Т.Чорбэ” в г.Кишиневе. В

настоящем исследовании оценивались все медицинские карты пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, находившихся на лечении в период с 2017 по 2021 год. Были проанализированы демографические и клинические данные. Сочетанная ВИЧ- и ВГС- инфекция изменяет эпидемиологию, клиническое течение, вирусологию и естественное течение гепатита С, в результате чего он проявляется по-разному и требует иных подходов к скринингу, диагностике и лечению. Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть обследованы на ВГС. Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС труднее поддаются лечению, чем моно-инфицированные пациенты. Лечение ВГС-инфекции у ко-инфицированных пациентов должно начинаться на более ранних этапах течения как ВИЧ, так и ВГС-инфекции.

**Ключевые слова:** АБТ, ВААРТ, ВИЧ, ВГС

### Introducere

Hepatita virală reprezintă o amenințare majoră pentru sănătatea publică la nivel global, cu aproximativ 2,3 milioane de persoane care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și sunt coinfectate cu virusul hepatitei C (HCV) [3, 7, 8, 9].

Consumatorii de droguri injectabile (IDU) au fost principalii contributivi la transmiterea VHC [10].

În general, a fost raportată o prevalență de 3% a hepatitei C în întreaga lume, ceea ce constituie aproximativ 130 de milioane de infectați. Dintre aceștia, aproximativ 4-5 milioane de persoane sunt coinfectate cu HIV. Prevalența VHC în rândul consumatorilor de droguri intravenoase este cuprinsă între 72% și 95%, între 1% și 12% la persoanele de orientare homosexuală și între 9 și 27% la heterosexuali în rândul persoanelor infectate cu HIV în SUA și în țările occidentale. Aproximativ 15% până la 45% dintre persoane elimină virusul după infecția acută, iar 20-30 % dintre persoanele infectate cu viremie persistentă dezvoltă fibroză hepatică și potențial ciroză, urmată de insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular [10]. În majoritatea studiilor se raportează că HIV are efecte adverse asupra istoriei naturale a infecției cu virusul hepatitic C. În majoritatea studiilor există o asociere între infecția cu HIV și încărcături virale mai mari de VHC, persistența virusului hepatitei B și un risc crescut de boală hepatică în stadiu terminal. Nivelurile de ARN-VHC devin mai ridicate după coinfecția cu HIV.

Unele studii au arătat că la pacienții infectați cu HIV, nivelurile de ARN-VHC sunt mai ridicate atunci când numărul de CD4+ este mai mic de 200/mm<sup>3</sup>, în comparație cu pacienții infectați cu HIV care au un număr mai mare de CD4+ [8].

Infecția cu virusul hepatic C este frecvent întâlnită în rândul persoanelor infectate cu HIV, o treime dintre americani fiind infectați cu HIV, iar la nivel mondial 7 milioane sunt coinfectați. În prezent,

principala cauză de deces este infecția cronică cu VHC, după complicațiile asociate cu SIDA, în rândul persoanelor infectate cu HIV în regiunile în care este disponibilă terapia antiretrovirală [7]. Numeroase studii au arătat că există niveluri mai ridicate de VHC în sângele pacienților infectați cu HIV coinfecțați cu virusul hepatitei C, ca urmare a unei evoluții rapide a bolilor hepatice legate de virusul hepatitei C și a unui risc mai mare de boli hepatice și ciroză. Hepatita virală C este considerată în prezent o infecție adaptabilă la persoanele infectate cu HIV, deși nu este considerată o boală care definește SIDA [4].

**Scopul** cercetării este de a analiza datele de laborator, încărcătura virală, stadiul de fibroză, și asocierea tratamentului antiviral cu tratamentul antiretroviral pentru a elimina VHC la persoanele cu coinfecție HIV+HVC.

### Materiale și metode

Un studiu retrospectiv transversal a fost efectuat la IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „T. Ciorbă” din municipiul Chișinău în perioada anilor 2017-2021. Studiul actual a evaluat toate dosarele medicale ale pacienților cu HIV aflați sub tratament între 2017 și 2021. Au fost colectate și analizate datele demografice, clinice și paraclinice ale tuturor pacienților cu HIV coinfecțați cu VHC. Datele statistice au fost prelucrate în programul Excel și calculate cu ajutorul programului MedCalc.

### Rezultate

Datele generale din eșantionul analizat sunt prezente în tabelul 1. Majoritatea pacienților aveau peste 40 de ani, iar vârsta medie pentru bărbați era de 47,38±1,4 ani, iar pentru femei de 49,08±2,24 ani. De

asemenea, s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește locul de trai, majoritatea pacienților provenind din mediul urban. Procentajul bărbaților coinfecțați cu HIV-VHC care trăiau în mediul urban era de 84,61%, iar în mediul rural era de 15,38%. În cazul femeilor, 91,6% trăiau în mediul urban și 8,33% în mediul rural. De asemenea, s-a constatat prezența factorilor nocivi, precum consumul de droguri la femei - 1p, 8,33%, la bărbați - 6p, 23,07%.

Au fost analizate investigațiile de laborator: valorile medii de ALT, AST, AFP, Urea, Creatiniă, încărcătura virală - predomina la pacienții de sex masculin.

Regimurile de medicamente antiretrovirale utilizate pentru tratamentul pacienților coinfecțați cu HIV-HCV sunt prezentate în tabelul 3. Toate medicamentele antiretrovirale au fost administrate în combinație cu inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază + inhibitorii de integrază, dar majoritatea pacienților 15 (39,47%) au primit tratamentul compus din tenofovir + lamivudin+ dolutegravir (TDF+3TC+DTG).

Comorbiditățile observate la pacienții coinfecțați cu HIV-HCV sunt prezentate în detaliu în tabelul 4. Analiza datelor a relevat că majoritatea pacienților din acest studiu prezentau comorbidități. Cele mai frecvente comorbidități în rândul acestor pacienți au fost tuberculoza pulmonară, înregistrată la 13 pacienți (34,2%) și pancreatita cronică la - 12 bolnavi (31,57%). Alte comorbidități înregistrate au inclus candidoza orofaringiană - 3 (7,89%), diabetul zaharat - 2 (5,26%), hemangiomul hepatic - 1 (2,63%), herpesul zoster - 1 (2,63%), hipertensiunea arterială - 2 (5,26%), schizofrenia - 1 (2,63%), bronșita cronică mucopurulentă - 1 (2,63%), Wasting sindrom - 1 (2,63%) și pielonefrita cronică la un pacient (2,63%).

**Tabelul 1**

*Caracteristicile socio-demografice ale pacienților din lotul de studiu*

	Feminin		Masculin		P
Vârstă medie	49,08±2,24		47,38±1,4		0,007
	N	(%)	N	(%)	
Sex	12	(31,57%)	26	(68,42%)	0,006
Urban	11	(91,6%)	22	(84,61%)	0,56
Rural	1	(8,33%)	4	(15,38%)	0,55
Anul depistării HIV →2000- 2000→2010 2010→2020	1p 6p 5p	(8,33%) (50%) (41,6%)	1p 13p 12p	(3,84%) (50%) (46,15%)	0,57 1 0,79
Anul depistării VHC →2000 2000→2010 2010→2020	3p 6p 3p	(25%) (50%) (25%)	2p 4p 9p	(7,69%) (5,38%) (34,61%)	0,14 0,001 0,56
Consum de droguri i/v	1p	(8,33%)	6 p	(23,07%)	0,28

Tabelul 2

Indicii clinici și paraclinici la pacienții din lotul de studiu

	Feminin	Masculin	P
ALT, U/l	64,64±14,61	73,06±8,80	0,03
AST, U/l	62,78±15,24	65,09±8,13	0,54
AFP, U/ml	26,02±19,72	3,17±0,39	0,0001
Urea, mg/dl	4,13±0,26	4,55±0,22	0,0001
Creatinina, mg/dl	72,22±1,71	75,50±3,56	0,0046
ARN-VHC, copii/ml	5.112298± 1.565795	17.607912± 12.097699	0,0011
Genotipul n (%)	1a--	1a--	0,10
	1b-9p(75%)	1b-12p(46,15%)	0,06
	3a-1p(8,33%)	3a-10p(38,46%)	0,40
	3a/3b-2p(16,66%)	3a/3b-2p(7,69%) nu s-a identificat- 2p(7,69%)	
Fibroscan n (%)	F0-5p(41,66%)	F0-1p(3,84%)	0,0036
	F1-2p(16,66%)	F1-2p(7,69%)	0,40
	F2-1p(8,33%)	F2-3p(11,53%)	0,76
	F3-2p(16,66%)	F3-11p(42,29%)	0,12
	F4-1p(8,33%)		

Tabelul 3

Combi-națiile de medicamente TARV+TAV utilizate în tratamentul HIV-HCV și durata administrării

TARV	TAV	Durata administrării
ABC+3TC+DTG	Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg	12 săptămâni
LPV/r+3TC+AZT	Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg	12 săptămâni
AZT+3TC+DTG	Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg	12 săptămâni
FTC+DTG	Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg	12 săptămâni
TDF+3TC+DTG	Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg	12săptămâni
	Velpatasvir100mg+Sofosbuvir400mg	24 săptămâni
TDF+3TC+EFV	Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg	12 săptămâni
TDF+FTC+EFV	Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400 mg	12 săptămâni

În urma tratamentului antiviral, toți pacienții incluși în acest studiu au obținut răspuns virologic susținut sub acțiunea tratamentului antiviral.

### Discuții

Infecția cu VHC este una dintre bolile majore ale omenirii și o problemă gravă de sănătate publică în întreaga lume. Acest studiu a avut ca obiective determinarea prevalenței VHC în rândul persoane-

lor seropozitive HIV, care au fost tratate cu terapie antiretrovirală și analizarea factorilor implicați în rezultatele tratamentului pentru pacienții cu coinfecție HIV-HCV. Există discuții în continuare cu privire la efectul coinfecției cu VHC asupra nivelului celulelor CD4 și a creșterii enzimelor hepatice înainte și după HAART la pacienții HIV-pozitivi. Pe de altă parte, multe studii raportate la nivel global sugerează că prezența infecției cu HIV crește rata de progresie a

*Pondereea comorbidităților în rândul populației de studiu HIV-HCV*

Comorbidități	Nr.	(%)
Tuberculoza pulmonară <i>n</i> (%)	13	(34,2%)
Bronșita cronică mucopurulentă <i>n</i> (%)	1	(2,63% )
Candidoza orofaringiană <i>n</i> (%)	3	(7,89% )
Herpes zoster <i>n</i> (%)	1	(2,63%)
Diabet zaharat <i>n</i> (%)	2	(5,26%)
Pancreatita cronică <i>n</i> (%)	12	(31,57%)
Hipertensiune arterială <i>n</i> (%)	2	(5,26%)
Schizofrenie <i>n</i> (%)	1	(2,3%)
Wasting sindrom <i>n</i> (%)	1	(2,36%)
Hemangiom hepatic <i>n</i> (%)	1	(2,36%)
Pielonefrita cronică <i>n</i> (%)	1	(2,36%)

bolilor hepatice legate de HCV la pacienții coinfecți HIV-HCV [2, 3]. Răspunsul imunitar T-helper afectat de HIV modifică, la rândul său, răspunsul celulelor imune la VHC. Datorită acestui mecanism, replicarea VHC progresează mai rapid, iar o replicare mai mare și lezarea hepatocitelor duce la o accelerarea progresiei bolilor legate de ficat [2].

Etapele principale în managementul coinfecției HCV/HIV includ îmbunătățirea screeningului pentru ambele infecții și implicarea persoanelor care trăiesc cu coinfecție HIV/HCV în îngrijirea și includerea lor cât mai rapidă în tratamentul cu DAA. Prin urmare, persoanele coinfectate cu HIV și cu VHC trebuie să urmeze un tratament timpuriu pentru a încetini progresia de la HIV la SIDA și de la HVC cu fibroză incipientă la HVC cu fibroză avansată și ciroza hepatică.

Având în vedere mecanismul de interacțiune al acestor 2 virusuri și complicațiile lor asupra managementului adecvat al acestor pacienți coinfecți, obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua prevalența VHC în rândul persoanelor seropozitive HIV și de a prezice factorii implicați în rezultatele tratamentului pacienților coinfecți.

Majoritatea pacienților din studiul actual au fost de sex masculin, cu vârsta peste 40 de ani, așa cum se arată în tabelul 1, ceea ce indică faptul că există o asocieră a coinfecției cu sexul și vârsta pacientului. Prevalența mai mare în grupul vârstnic poate reflecta comportamentul sexual, natura cronică a bolii sau poate fi legată de imunitate.

Aceste constatări sunt comparabile cu cele ale unui studiu raportat de Sugimoto et al., care a constatat o prevalență mai mare a coinfecției HIV-HCV la bărbați și la vârste de peste 40 de ani.

### Concluzii

1. La persoanele cu HVC cronică, coinfecția cu HIV accelerează progresia fibrozei hepatice. Prin urmare, tratamentul infecției HIV și a HVC ar trebui să fie o prioritate la persoanele cu coinfecție HIV-HCV.

2. Persoanele coinfectate necesită un tratament agresiv al ambelor virusuri. Deși se recomandă inițierea timpurie a tratamentului antiretroviral pentru a reduce rata de progresie a bolii hepatice, cea mai eficientă modalitate de a reduce morbiditatea și mortalitatea legate de VHC în cazul coinfecției este eliminarea VHC. Agenții antivirali noi cu acțiune directă (DAA) au revoluționat tratamentul pentru VHC.

3. Persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA și sunt coinfectate cu HCV ar trebui să aibă acces echitabil și universal la prevenirea, îngrijirea și tratamentul ambelor infecții, HIV/SIDA și HVC.

4. Disponibilitatea tratamentelor antivirale cu acțiune directă foarte eficiente, convenabile și sigure a schimbat tabloul tratamentului pentru HVC la persoanele cu coinfecție HIV-HCV.

5. Monitorizarea și gestionarea interacțiunilor medicamentoase dintre antiretrovirale HIV și antivirale cu acțiune directă (DAA) trebuie să fie o preocupare specială în gestionarea coinfecției HIV-HCV..

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

## Bibliografie

1. Cooke G. S., Andrieux-Meyer I., Applegate T. L. et al. Lancet Gastroenterology&Hepatology Commissioners. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology&Hepatology Commission Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:135184.
2. Chung R. Management of HIV/HCV coinfection. The PRN Notebook. 2004;9(1):14.
3. Gatti F., Nasta P., Matti A., Manno D., Mendeni M., Pouto M. Treating hepatitis C virus in HIV patients: are side effects a real obstacle? AIDS Rev. 2007;9:16–24.
4. Martin-Carbonero L., Soriano V., Valencia E. et al. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2001;17(16):1467–71. <https://doi.org/10.1089/08892220152644160>.
5. Platt L., Easterbrook P., Gower E. et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16:797-808.
6. Sugimoto K., Stadanlick J., Ikeda F. et al. Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis C virus infection and cellular immuneresponse. Hepatology. 2003;37(3):590 <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50103>. Google Scholar Crossref PubMed.
7. Taylor L. E., Swan T., Mayer K. H. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. Clin Infect Dis. 2012;55(Suppl 1):S33–42. <https://doi.org/10.1093/cid/cis367>. Google Scholar Crossref PubMed.
8. Thomas D. L. HIV/HCV coinfection: comorbidity and clinical implications. Adv Stud Med. 2005;5:5352–5.
9. Thomas D. L. Global Elimination of Chronic Hepatitis. N Engl J Med. 2019;380:2041–2050.
10. Trickey A., Fraser H., Lim A. G. et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:435-444.

### Autor corespondent:

**Nina Tamojnic-Mazureac**, asistent universitar, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF Nicolae Testemițanu, tel.+37369497958, e-mail: nina.tamojnic@usmf.md

CZU: [616.98:578.825.13+616.72-002.77]-092-053.2

## SINDROMUL DE ACTIVARE MACROFAGICĂ SECUNDARĂ ȘI INFECȚIA CU EPSTEIN BARR VIRUS

**Stela CORNILOVA<sup>1,2</sup>, Ludmila BÎRCA<sup>1,2</sup>, Ninel REVENCO<sup>3</sup>, Ludmila MANIC<sup>1</sup>, Olese OLEVSCHI<sup>1,2</sup>, Ina PETCOVA<sup>1,2</sup>, Diana VLAD<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

<sup>2</sup> Catedra de boli infecțioase, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

<sup>3</sup> Departamentul de pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o entitate clinico-biologică caracterizată prin activarea nespecifică a sistemului monocit-macrofag, cu infiltrare tisulară cu macrofage normale activate. Această afecțiune se manifestă prin simptome precum febră, hemofagocitoză, limadenopatie, hepatosplenomegalie și pancitopenie. Criteriile de diagnostic sunt: febra >38,5°C, cu durată peste 7 zile; splenomegalia; citopenia afectând minimum 2/3 linii neasociate unei afecțiuni medulare: Hb < 90 g/l; trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>/l; neutrofile < 1x10<sup>9</sup>/l; hipertrigliceridemia >2 mmol/l și/sau hipofibrinogenemia < 1,5 g/l; hiperferitinemia > 500mcg/l; criteriile histologice de hemofagocitoză medulară și/sau hepatică, splenică sau ganglionară și citotoxicitatea scăzută sau absentă a celulelor NK. Sindromul hemofagocitic asociat infecției cu EBV presupune infiltrarea organelor limfoide și a măduvei hematogene cu limfocite B infectate cu EBV și macrofage, cu producția în exces de citokine proinflamatorii. Prezentăm

cazul unui copil în vârstă de 8 ani, diagnosticat cu sindromul de activare macrofagică secundară.

**Cuvinte-cheie:** sindromul de activare macrofagică, virusul Epstein Barr, artrita juvenilă idiopatică

### Summary

**Secondary macrophagic activation syndrome and Epstein Barr virus infection**

Macrophage activation syndrome (MAS), is a clinicobiological entity, characterized by non-specific activation of monocytic-macrophagic cell-line, tissular infiltration with normal activated macrophages, characterized by fever, hemophagocytosis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, pancytopenia. The diagnostic criteria are: fever more than 7 days, pick >38,5°C; splenomegaly; cytopenia affecting minimum 2/3 lines unassociated to a medullar infection: Hb < 90 g/l; thrombocytes < 100 x 10<sup>9</sup>/l; neutrophils < 1x10<sup>9</sup>/l; a high triglycerides level >2 mmol/l, a low fibrinogen < 1,5 g/l; a high feritin level >

500mcg/l; and histological criteria of medullar/hepatic, splenic or ganglionar hemophagocytosis. Macrophage activation syndrome associated with EBV infection involves infiltration of lymphoid organs with with EBV infected lymphocytes B and macrophages, with excess production of proinflammatory cytokines. We present the case of a 8 years old child, diagnosed with secondary macrophage activation syndrome

**Keywords:** macrophage activation syndrome, Epstein Barr virus, juvenile idiopathic arthritis

### Резюме

#### Вторичный синдром макрофагической активации и инфекция с вирусом Эпштейна-Барр

Гемофагоцитарный синдром - это заболевание характеризующееся неспецифической активацией моноцитарно-макрофагальной системы с инфильтрацией тканей нормальными активированными макрофагами, характеризующееся лихорадкой, гемофагоцитозом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, панцитопенией. Критерии диагностики являются: лихорадка выше 38,5°C продолжительностью более 7 дней, спленомегалия, цитопения более чем в 2 линиях: гемоглобин ниже 90 г/л, тромбоциты менее 100×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы меньше 1×10<sup>9</sup>/л; гипертриглицеридемия (свыше 2 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л); ферритин сыворотки выше 500 мкг/л; гистологические критерии гемофагоцитоза в спинном мозге, печени, селезенки или лимфоузлах и снижении цитотоксичности NK-клеток. Гемофагоцитарный синдром ассоциированный с ЭБВ инфекцией характеризуется инфильтрацией лимфоидных органов и спинного мозга лимфоцитами В заражёнными ЭБВ и макрофагами, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Приводим пример 8-летнего ребенка с диагнозом вторичный гемофагоцитарный синдром.

**Ключевые слова:** гемофагоцитарный синдром, Эпштейн Барр вирус, ювенильный идиопатический артрит

### Introducere

Sindromul de activare macrofagică (SAM) reprezintă o entitate clinico-biologică caracterizată prin activarea nespecifică a sistemului monocit-macrofag, cu infiltrare tisulară cu macrofage normale activate [2].

Există două tipuri distincte de SAM: primar, cunoscut și sub denumirea de limfohistiocitoză hemofagocitară familială (HLH), și secundar reactiv la o infecție virală sau bacteriană, afecțiune malignă sau autoimună, medicamentoasă. Cel mai frecvent tip de SAM secundar este asociat cu infecțiile virale cu virusul Epstein Barr, cytomegalovirus, parvovirus 19, mai rar, cu maladii cauzate de virusul varicelo-zosterian, herpes simplex, herpes 6, adenovirus, enterovirus etc. De asemenea, SAM poate apărea în contextul unor deficiențe imunitare, tratamentelor imunosupresive sau citotoxice, în cazul administrării de anumite medicamente (fenitoina, carbamazepina, minociclina, fenobarbital, nutriție parenterală pre-

lungită cu lipide solubile), cât și în diverse neoplazii (limfom non-Hodgkin, leucemie cu tricholeucocite, boala Hodgkin etc.), cu boli inflamatorii de sistem (LES, maladia Still, poliartita reumatoidă, sclerodermie, sardoidoza, boli inflamatorii intestinale, paniculite histiocitare citofagice, maladia de Kikuchi) [1, 2].

Societatea Histiocyte a stabilit un set de criterii clinice și de laborator care permit stabilirea diagnosticului de SAM, pentru care este necesar să se îndeplinească minimum 5 criterii din cele 8 stipulate:

- ✓ febra >38,5°C, cu durata peste 7 zile;
- ✓ splenomegalia;
- ✓ citopenie afectând minim 2/3 linii neasociate unei afecțiuni medulare: Hb < 90 g/l, trombocite < 100 × 10<sup>9</sup>/l, neutrofile < 1 × 10<sup>9</sup>/l;
- ✓ hipertrigliceridemie > 2 mmol/l și/sau hipofibrinogenemie < 1,5 g/l;
- ✓ hiperferitinemie > 500mcg/l;
- ✓ criterii histologice de hemofagocitoză medulară și/sau hepatică, splenică sau ganglionară și citotoxicitate scăzută sau absent a celulelor NK [1, 3].

Sindromul hemofagocitic asociat infecției cu EBV presupune infiltrarea organelor limfoide și a măduvei hematogene cu limfocite B infectate cu EBV și macrofage, însoțită de o producție excesivă de citokine proinflamatorii. Are un tablou clinic asemănător bolii Duncan, însă se deosebește prin absența mutației la nivelul cromozomului X. Virusul Epstein-Barr (EBV) este catalogat ca Herpes Human Virus 4, subfamilia γ herpesvirus, și posedă tropism către celulele epiteliale nazofaringiene și limfocitele B (LB). Virusul parcurge în organism două cicluri diferite: ciclul litic sau productiv și ciclul latent sau non-productiv [9]. Se consideră că EBV nu produce efect citopatic în celulele infectate. În timpul primoinfecției, EBV infectează celulele epiteliale nazofaringiene cu replicarea activă și eliminarea prin salivă a virionilor noi formați. O parte din acești virioni traversează mucoasa și infectează LB din formațiunile limfatice faringiene. În LB, se stabilește o infecție latentă cu expresia limitată de proteine virale. Aceste limfocite cauzează reinfectarea celulelor epiteliale, cauzând secreția intermitentă de EBV în salivă. Mai mult, deoarece virusul poate comuta între un ciclu de viață latent și unul litic, EBV are capacitatea de a provoca infecții cronice recidivante/reactivate. Infecția cronică sau recurentă a celulelor epiteliale cu EBV a fost legată de lupusul eritematos sistemic și sindromul Sjögren, în timp ce infecția cronică/recurentă a limfocitelor B a fost asociată cu artrita reumatoidă, scleroza multiplă și alte boli [9].

Evident, EBV joacă un rol important în etiologia artritei reumatoide (RA), deși nu toate probele indică o asociere între RA și EBV [12]. Mecanismele implicării EBV în declanșarea RA pot fie mimicria moleculară în inițierea RA, efectele de



activare a infecției cronice recurente în celulele epiteliale articulare și a limfocitelor B din lichidul sinovial. Astfel, manifestările clinice majore ale RA pot fi asociate cu infecția latentă cu EBV, fiind demonstrată corelația dintre nivelul AND EBV din ser și activitatea procesului inflamator [10]. Mai mult ca atât, s-a demonstrat prezența AND EBV în lichidul sinovial al pacienților cu RA [4, 11, 13]. Conform unor date, recăderile în RA sunt precedate de reactivarea EBV din limfocitele B, ceea ce poate duce la hiperproducția de limfocite B inoculate cu EBV și invadarea lichidului sinovial cu infectarea celulelor epiteliale sinoviale [5].

Conform recomandărilor internaționale, în tratamentul artritei reumatoide, este aprobată administrarea intravenoasă sau subcutanată de Golimumab în asociere cu metotrexat și, după caz, corticoizi orali. Colimumabul este un anticorp monoclonal care se leagă de factorul de necroză tumorală alfa (TNF $\alpha$ ), implicat în producerea inflamației și se găsește în concentrații mari la pacienții cu boli reumatologice, inclusiv artrita juvenilă idiopatică. Astfel, prin blocarea factorului TNF $\alpha$ , golimumabul reduce inflamația și alte simptome ale bolii [8].

Au fost raportate cazuri de limfom și alte afecțiuni maligne, unele fatale, la copii și adolescenți tratați cu Golimumab [6, 7]. Printre cele mai frecvente reacții adverse se numără suprainfecțiile bacteriene (1%), infecțiile fungice ( $\leq 2\%$ ; care pot fi invazive sau superficiale), infecțiile virale (4% - 5%; inclusiv herpes și gripă), afecțiuni hematologice și oncologice, precum agranulocitoza, anemia aplastică, limfomul malign (inclusiv limfomul Hodgkin și limfomul non-Hodgkin), melanomul malign, neoplasme maligne, carcinomul cu celule Merkel, neutropenia, pancitopenia și trombocitopenia.

Metotrexatul are proprietăți care se datorează interacțiunii cu factorul de creștere al anumitor celule din organism care se înmulțesc rapid (medicament antitumoral), precum și reducerii reacțiilor nedorite de apărare contra propriului organism (imunosupresor) și are efect antiinflamator [14]. Au fost raportate cazuri rare de tumori maligne limfoproliferative în urma terapiei pe termen lung cu metotrexat, dar care au regresat după întreruperea tratamentului. Aceste limfoproliferări aveau la origine limfocitele B, iar unele au fost asociate cu infecția latentă cu virusul Epstein Barr [9].

**Scopul** acestei lucrări a constat în prezentarea cazului unui copil cu sindrom de activare macrofagică secundară, asociat cu infecția latentă cu EBV în reactivare clinico-serologică, cu sindrom mononucleozic pe fond de artrită juvenilă idiopatică tratată cu Metotrexat în asociere cu Golimumab.

## Prezentare de caz clinic

Fetiță cu vârsta de 8 ani, domiciliată în municipiul Chișinău, spitalizată în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii (SCMBCC) pe data de 29.03.2023, la a 10-a zi de boală, cu următoarele simptome: febră persistentă până la 38,5-39,0 $^{\circ}$  C, dureri la deglutiție, tuse seacă periodică, respirație nazală dificilă, voce nazonată, somnolență, slăbiciune generală, adenopatie cervicală marcată (6-7 cm). De la debutul bolii, la recomandarea medicului de familie, s-a inițiat tratamentul cu Betaclav timp de 6 zile, care a fost ineficient. Astfel, la data de 29.03.23, copilul a fost direcționat către IMSP SCMBCC pentru diagnostic și tratament adecvat. Diagnosticul prezumtiv la momentul spitalizării, luând în considerație acuzele și datele obiective, a fost stabilit ca mononucleoză infecțioasă.

La momentul internării, starea generală a pacientei a fost evaluată ca fiind de gravitate medie. Examenul obiectiv a depistat istmul faringian hiperemiat difuz cu amigdalele palatine hipertrofiate gr. II, cu depuneri purulente în lacune bilateral, poliadenopatie marcată (ganglionii limfatici măriți în volum până la 6x7 cm), hepatomegalie majoră (ficatul cu 5-6-5 cm sub rebord costal) și splenomegalie (splina cu 3-4-5 cm sub rebord costal). Modificările paraclinice s-au exprimat printr-o leucocitoză severă (40,8 x10 $^9$ /l), limfocitoză (60,6%) cu monocitoză (17,8%) și prezența de monocite atipice (22%), VSH accelerat (36 mm/oră) și hipertransaminazemie (ALT - 235 U/l, AST - 114 U/l).

Starea generală a copilului a fost agravată prin prezența antecedentelor personale patologice severe. Copila a fost diagnosticată cu artrită juvenilă idiopatică începând din anul 2019, fiind tratată cu Metotrexat în doza săptămânală de la 5 mg la 10 mg, începând din 2021, tratamentul fiind asociat cu Golimumab.

Din prima zi de spitalizare în cadrul SCMBCC pentru confirmarea diagnosticului s-au efectuat o serie de investigații serologice specifice pentru infecția cu CMV, EBV și hepatitele virale B, C, hemocultura, urocultura precum și examenele instrumentale (USG organelor abdominale, ECG, radiografia cutiei toracelui).

Rezultatele investigațiilor serologice au confirmat infecția latentă cu EBV în reactivare, prin prezența anticorpilor către EBV VCA IgM - pozitiv, EBV EA IgG - pozitiv, EBV VCA IgG - pozitiv, EBV EBNA IgG - pozitiv și infecția latentă cu CMV (anti CMV IgM - negativ, CMV IgG - pozitiv), markerii hepatici fiind negativi (Hbs Ag - negativ, Anti HBs - pozitiv (37,3U/ml), anti HB cor tot - negativ, anti HCV tot - negativ).

**Ecografie abdominală:** Hepatosplenomegalie. Ascită în bazinul mic. Semne de colecistită acută. Schimbări reactive în parenchimul pancreasului. Dilatare și deformare a sistemul pielocalicial al rinichiului pe dreapta.

**Reevaluarea ecografică peste două zile:** Hepatosplenomegalie. Semne de colecistită acută. Schimbări reactive în parenchimul pancreasului. Ganglionii limfatici abdominali cu aspect normal. Dilatare și deformare a sistemul pielocalicial al rinichiului pe dreapta.

**Radiografie pulmonară:** fără modificări patologice. ECG: Ritmul sinusal cu aritmie sinusală accentuată. Interval PQ scurt. Modificarea undei T. FCC 84 b/min. Hemocultura și urocultura efectuate în primele zile de spitalizare au fost cu rezultat negativ (fără creștere bacteriană).

Inițial, managementul terapeutic al copilului a inclus tratament antibacterian (cefotaxime sodium 100 mg/kg/zi), corticoizi (dexametazonum 0,2 mg/kg/zi), antivirale (viferon), hepatoprotectoare (acidum ursodeoxycholicum) și terapia de dezintoxicare parenterală.

Pe parcursul spitalizării, starea generală a copilului s-a agravat, manifestându-se prin creșterea sindromului toxic general, persistența febrei la valori de 39°C, cu multiple ascensiuni (3–4) pe zi, care cedau foarte greu la antipiretice. De asemenea, s-a menținut la același nivel poliadenopatia și hepatosplenomegalia, cu răspândirea depunerilor purulente pe amigdale, precum și dinamica negativă a parametrilor paraclinic de alertă (hiperferitinemia – 1537

ng/ml) au impus transferul pacientei, la a 6-a zi de spitalizare, în secția de terapie intensivă.

Luând în considerație toate modificările clinice și paraclinice, pentru a exclude o posibilă patologie limfoproliferativă asociată infecției cu EBV, pe data de 05.04.2023, la a 17-a zi de boală, copilul a fost consultat de către un specialist oncohematolog în cadrul IMSP Institutul Oncologic, cu efectuarea puncției sternale.

**Mielograma** a arătat următoarele rezultate: celule blastice 1,0%, neutrofile (mielocite 22,0%, metamielocite 8,0%, nesegmentate 14,0%, segmentate 12,0%), eozinofile (segmentate 1,0%, suma seriei granulocitare 57,0%), limfocite 29,0%, monocite 2,0%, seria eritrocitară (eritroblaști policromatofili 5,0%, eritroblaști oxifili 6,0%, suma seriei eritrocitare 11,0%). Concluzia mielogramei a indicat: Maduva osoasă este bogat celulară. Celulele blastice constituie 1,0 %, limfocitele reprezintă 29,0% din total. Megacariocite sunt în număr mărit, iar numărul trombocitelor se încadrează în limitele normale.

În plus, în serul pacientei s-a detectat prezența ADN EBV prin PCR, înregistrându-se valori majore – 172000 copii/ml, confirmând astfel o replicare virală.

În dinamică, starea generală a copilului rămâne foarte gravă, persistă sindromul toxic, febril și dispeptic, poliadenopatia și hepatosplenomegalia, sindromul citolitic pronunțat (anemie, leucocitoză și trombocitopenie - *tabelul 1*), hipoproteinemia, hipertransaminazemia și indicii inflamatori majorați (valori crescute a D dimerilor, feritinei și a trigliceridelor - *tabelul 2*).

**Tabelul 1**

*Modificările prezente în hemoleucograma pacientei*

Data/valorile obținute	29.03.23	30.03.23	03.04.23	05.04.23	08.04.23	Unități de măsură
Hb	114	102	102	92	87	g/l
Eritrocite	3.81	3.51	3.42	3.18	3.08	*10 <sup>12</sup> /l
Trombocite	161	144	112	107	296	*10 <sup>9</sup> /l
Leucocite	40.8	24.5	12.1	25.5	9.2	*10 <sup>9</sup> /l
Neutrofile	11.2	19.4	8.1	6.6	19.3	%
Eozinofile	0.2	0.3	0.1	0.3	0.5	%
Bazofile	10.2	6.9	11.3	7.0	1.6	%
Limfocite	60.6	57.2	46.3	57.1	70.1	%
Monocite	17.8	16.2	34.2	29.0	8.5	%
Mononucleare atipice	22		30			
VSH	36	50	49	55	51	mm/oră

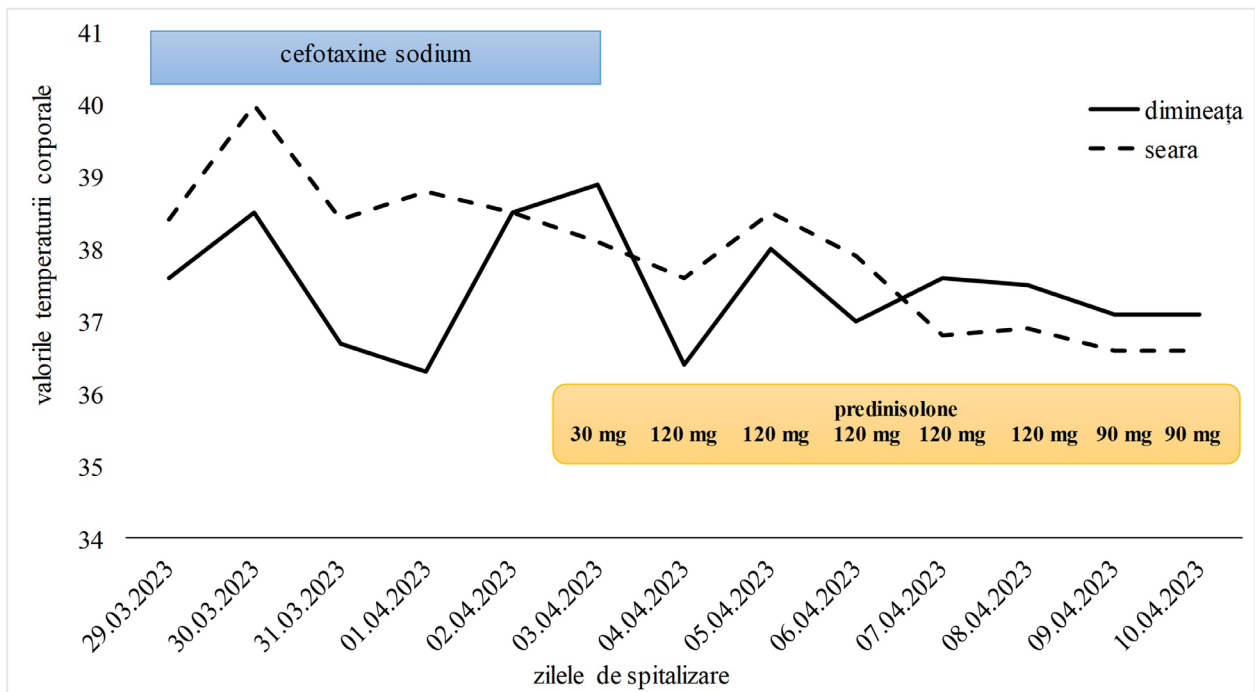
## Modificările în analiza biochimică prezente la pacientă

Data/ valorile obținute	29.03.2023	03.04.2023	05.04.2023	08.04.2023	Unități de măsură
Proteina totală	75,23	68,6	62,2	69,4	g/l
Albumina	-	30,1	27,3	33,0	g/l
Ureea	4,65	4,73	-	2,73	mmol/l
Createnina	90,1	61,0	-	53,3	mmol/l
ALT	235,1	146,5	159,4	192,4	U/l
AST	114,8	173,9	190,1	160,2	U/l
Bilirubina totală	18,6	10,1	22,1	20	mcmol/l
Bilirubina conjugată	1,4	-	5,0	7	mcmol/l
Bilirubina liberă	17,2	10,1	17,1	13	mcmol/l
Glucoza	4,80	6,82	-	5,2	mmol/l
Amilaza	-	43,2	38,5	47,8	U/l
Fosfataza alcalină	-	1157	1033	-	U/l
γGTP	-	269,8	298,5	-	U/l
Colesterolul total	-	-	-	5,6	mcmol/l
Trigliceride	-	-	-	3,5	mcmol/l
Potasiu	4,49	4,39	3,34	3,73	mmol/l
Sodiu	129,4	140,6	136,7	137,7	mmol/l
Calciu seric	2,22	2,28	2,29	2,13	mmol/l
Clor	100,6	102,3	104,3	104,5	mmol/l
Fierul	-	9,6	8,4	-	mcmol/l
PCR	7,61	24,5	7,6	2,8	mg/l
Ca ionic	1,16	-	-	-	mmol/l
D-dimeri	-	4261,3	1254,4	1922,6	ng/ml
Procalcitonina	-	0,05	0,04	0,04	ng/ml
Protrombina	-	113	94	110	%
Fibrinogenul	-	2,4	2,47	2,5	g/l
INR	-	0,89	1,03	0,91	%
Feritina	-	1537	1340	1379	ng/ml

Copilul a fost consultat în consiliu medical care a inclus și un specialist cardioreumatolog din cadrul IMȘIC, Diagnosticul stabilit a fost de infecție latentă cu EBV, acutizare severă, asociată cu sindromul de activare macrofagală în contextul artritei juvenile idiopatice. Declanșarea sindromului de activare macrofagală a impus ajustarea tratamentului inițiat, prin modificarea antibioticului (trecerea la meropenem), escaladarea la doze mai mari de corticoizi (prednisolone 4,5 mg/kg/zi), corecția hipoproteinemiei (albuminum 10%) și a coagulopatiei (PPC).

După ajustarea managementului terapeutic, valorile febrei nu au mai depășit 38°C, iar la a 3-a zi de tratament, s-au înregistrat valori normale ale febrei. În următoarele cinci zile, starea generală a copilului s-a ameliorat treptat, iar modificările paraclinice s-au diminuat (*figura 1*).

Diagnosticul clinic definitiv a fost următorul: infecție latentă cu EBV în reactivare clinico-serologică, cu sindrom mononucleozic, forma gravă. Hepatită mixtă, EBV și autoimună, cu component colestic. Reacție leucemoidă. Artrită idiopatică juvenilă. Anemie defictară de gr I. Trombocitopenie.



**Figura 1.** Dinamica febrei în corelație cu terapia aplicată

În dinamică, starea generală a copilului s-a ameliorat, s-au normalizat valorile paraclinice de afectare hepatică, au revenit la valor normale indicii ferritinei serice. Actualmente, copilul este sub supraveghere medicală în cadrul clinicii de reumatologie și se află într-o stare de remisie medicamentoasă controlată.

### Concluzii

Infecția cu EBV poate fi asociată cu anumite maladii limfoproliferative, mai ales la pacienții imunocompromiși. În cazuri particulare, boala autoimună în asociere cu infecția EBV se poate complica cu sindrom de activare macrofagică. Prin urmare, o conlucrare multidisciplinară în managementul acestei afecțiuni este indispensabilă.

### Abrevieri

ADN – acid dezoxiribonucleic  
 CMV – cytomegalovirus  
 EBV – Epstein Barr virus  
 RA – artrită reumatoidă  
 SAM - sindromul de activare macrofagică  
 TNF $\alpha$  - factorul de necroză tumorală alfa

### Mulțumiri

Mazul prezentat, al unei afecțiuni rar întâlnite și greu diagnosticate, cu risc major pentru viață, a fost o activitate în echipă a personalului IMSP SCMBCC cu o conlucrare multidisciplinară, pentru care aducem mulțumiri doamnei profesor universitar Ninel Revenco, șef al Departament Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”.

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

### Bibliografie

1. Анохин В. А., Фаткуллина Г. Р., Акчурина Л. Б. Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные инфекции, Журнал Инфектологии, том 4, Nr.1, 2012, стр. 81-84. <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/90/85>.
2. Birluțiu V. Sindrom febril asociat activării macrofagice, AMT, vol II, nr.2, 2008, pag. 59.
3. Canna S. W., Marsch R. A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis, Journal of the American Society of Hematology, Blood. 2020 apr 16, 135(16), pag.1332-1343 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107531>.
4. Croia C., Serafini B., Bombardieri M., Kelly S.. Epstein-Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis (2013) 9:1559.10.1136/annrheumdis-2012-202352 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268369>.
5. Gaipul U. S., Voll R. E., Sheriff A., Franz S. Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev (2005) 4:189.10.1016/j.autrev.2004.10.007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15893710>.
6. Golimumab : Pediatric drug information. <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/medications/pediatric/golimumab>.
7. Hess R. D. Routine Epstein-Barr virus diagnostic from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. J of Clinical Microbiology 2004; p.3381-3387.
8. Husni M. E., Deodhar A., Chakravarty S. D., Hsia E.C. Pooled safety results across phase 3 randomized trials of intravenous golimumab in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, Arthritis

- Research and Therapy, 2022; 24:73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35313978>.
9. Kremer J. M. Major side effects of low-dose methotrexate, Martie 2023. [https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-low-dose-methotrexate?search=metotrexat&source=search\\_result&select\\_dTitle=2~148&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-low-dose-methotrexate?search=metotrexat&source=search_result&select_dTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=1).
  10. Kuusela E., Kouri V. P., Olkkonen J., Koivuniemi R. Serun Epstein-Barr virus DNA, detected by droplet digital PCR, correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (2018) 5:778. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600942>.
  11. Masuoka S., Kusunoki N., Takamatsu R., Takahashi H. Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *PLoS One* (2018) 12:e0208957. 10.1371/journal.pone.0208957 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30533036>.
  12. McInnes I. B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* (2017) 10086 :2328. 10.1016/S0140-6736(17)31472-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600942>.
  13. Mehraein Y., Lennerz C., Ehlhardt S., Remberger K. Latent Epstein-Barr virus (EBV) infection and cytomegalovirus (CMV) infection in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis determined by RNA- and DNA-in situ hybridization. *Mod Pathol* (2004) 7:781. 10.1038/modpathol.3800119 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044921>.
  14. ANEXA I. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nordimet-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nordimet-epar-product-information_ro.pdf).

**Autor corespondent:**

**Stela Cornilova**, Vicedirector medical  
IMSP SCMBCC,  
asist. univ. Catedra de boli infecțioase  
USMF Nicolae Testemițanu;  
tel.:+37368465457, 022 73 70 20;  
e-mail: stela.cornilova@mail.ru

CZU: [616.98:578.828.6]-085.281.8

## DINAMICA INDICILOR CLINICI ȘI PARACLINICI SUB ACȚIUNEA REGIMURILOR ANTIRETROVIRALE DE LINIA ÎNTÂI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Pavel MICȘANSCHI<sup>1</sup>, Ina BÎSTRITȘCHI<sup>1</sup>, Irina RUSSU<sup>1</sup>, Stela COJOCARU<sup>1</sup>, Mirabela MAXIMCIUC<sup>1</sup>,  
Iurie CLIMAȘEVȘCHI<sup>2</sup>, Angela NAGÎȚ<sup>2</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, Chișinău, Republica Moldova

**Rezumat**

În ultimii ani, diferite regimuri TARV sunt disponibile pentru tratamentul pacienților HIV+, demonstrându-și eficacitatea și siguranța în studii clinice. Evaluarea indicilor clinici și paraclinici sub acțiunea regimurilor TARV de linia I. A fost efectuat un studiu descriptiv (retrospectiv) pe un eșantion de 120 de pacienți, fiind incluși cei cu infecția HIV depistați primar, care au inițiat TARV de linia I, „naivi” cu vârsta medie de 32 de ani. Schemele TARV inițiate au fost: TDF/FTC/EFV - 91 de pacienți, TDF/3TC/EFV - 13, 3TC/NVP/d4T - 5, AZT/3TC/EFV - 7, AZT/3TC/NFV - 1, AZT/3TC/NVP - 3. Acești pacienți au fost supuși monitorizării virologice, imunologice și clinice timp de 1, 2 și 3 ani de tratament. Din cei 120 de pacienți, 54 (45%) aveau vârsta sub 30 de ani, iar în 83% infecția a fost transmisă pe cale sexuală. Din toți pacienții, 68 s-au adresat tardiv, dintre care 18 au fost depistați în stadiul SIDA. Infecțiile oportuniste predominante au inclus candidoza orofaringiană la 64 de pacienți, tuberculoza pulmonară la 17, Herpes Zoster la 10, Wasting sindrom la 20, encefalopatia HIV la un bolnav și TBC la 17 persoane. Comorbiditățile determinate au fost: hepatita cronică virală B la 14 pacienți, hepatita cronică virală B+C - la 1 (0,83%), hepatita cronică virală C la 24 de bolnavi. Printre

bolile concomitente au fost incluse afecțiunile tractului respirator la 24 de pacienți și afecțiunile tractului digestiv la 35 de pacienți. Studiul a arătat necesitatea unor măsuri pentru îmbunătățirea diagnosticului și inițierea la timp a TARV, precum și importanța aderenței pacienților la terapie pentru a optimiza rezultatul tratamentului, a îmbunătăți calitatea vieții și a reduce transmiterea virusului HIV.

**Cuvinte-cheie:** TARV-tratament antiretroviral, HIV- virusul imunodeficienței umane

**Summary**

**The dynamics of clinical and paraclinical indices under the action of first-line antiretroviral regimes in the Republic of Moldova**

In the last years, various ART regimens are available for the treatment of HIV+ patients, which have shown efficiency and safety in clinical trials. Objective of the study - Evaluation of clinical and paraclinical indices on of first-line ART regimens. A descriptive (retrospective) study described on 120 patients, eligible for the study being primary detected HIV infection who started first-line ART, with age average of 32 years. ART regimens initiated were: TDF/FTC/EFV-91 patients, TDF/3TC/EFV-13, 3TC/NVP/d4T-5, AZT/3TC/EFV-7, AZT/3TC/

NFV-1, AZT/3TC /NVP-3 being monitored virologically, immunologically and clinically for 1, 2, 3 years of treatment. Out of the 120 patients, 54 (45%) were up to 30 years, out of which 83% had the infection transmitted sexually. Out of all the patients, 68 was late presented, out of which 18 were detected in the AIDS stage. Opportunistic infections mainly present were: oropharyngeal candidiasis in 64, pulmonary tuberculosis in 17, Herpes Zoster in 10, Wasting syndrome in 20, encephalopathy HIV-1, TB-17. Detected comorbidities were: chronic viral hepatitis B in 14, chronic viral hepatitis B+C – in 1 (0.83%), chronic viral hepatitis C – 24 patients. Diagnosed concomitant diseases of the respiratory tract - 24 patients, concomitant diseases of the digestive tract - 35 patients. The study showed the necessity of early identification and promptly initiation of ART, patient adherence to therapy so as to optimize treatment outcome and contribute to quality of life and reduction of HIV transmission.

**Keywords:** ART - antiretroviral treatment, HIV - human immunodeficiency virus

### Резюме

**Динамика клинических и параклинических показателей при лечении антиретровирусными схемами первой линии в Республике Молдова**

В последние годы для лечения ВИЧ-положительных пациентов доступны различные схемы АРТ, которые продемонстрировали эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Цель работы. Оценка клинических и параклинических показателей на основе схем АРТ первого ряда. Описательное (ретроспективное) исследование было проведено на 120 пациентах, признанных подходящими для участия в исследовании пациентов с первично выявленной ВИЧ-инфекцией, начавших АРТ первой линии, со средним возрастом 32 года. Были начаты схемы: пациенты с TDF/FTC/EFV-91, TDF/3TC/EFV-13, 3TC/NVP/d4T-5, AZT/3TC/EFV-7, AZT/3TC/NFV-1, AZT/3TC/NVP которые были обследованы вирусологически, иммунологически и клинически в течение 1, 2, 3 лет лечения. Из 120 больных 54 (45%) были в возрасте до 30 лет, из них у 83% инфекция передавалась половым путем. Из всех больных 68 обратились поздно, из них у 18 выявлена стадия СПИДа. Из оппортунистических инфекций преимущественно были выявлены: орофарингеальный кандидоз - у 64, туберкулез легких - у 17, опоясывающий герпес - у 10, синдром истощения - у 20, энцефалопатия ВИЧ-1, туберкулез-17. Из сопутствующих заболеваний: хронический вирусный гепатит В - у 14, хронический вирусный гепатит В+С - у 1 (0,83%), хронический вирусный гепатит С - у 24 больных. инфекций дыхательных путей - 24 больных, сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта - 35 больных. Исследование показало необходимость принятия мер по улучшению диагностики и своевременному началу АРТ, приверженности пациентов к терапии с целью оптимизации результатов лечения и повышение качество жизни и снижению передачи ВИЧ.

**Ключевые слова:** АРТ – антиретровирусная терапия, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

### Introducere

Infecția HIV rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. La sfârșitul anului 2022, se înregistrau 39,0 milioane [33,1–45,7 milioane] de persoane care trăiau cu HIV, dintre care două treimi (25,6 milioane) se aflau în Regiunea OMS Africa. În anumite țări, se observă tendințe în creștere ale noilor cazuri de infecție cu HIV, în timp ce anterior se înregistra o scădere a acestora. În 2022, 630 000 [480 000–880 000] de persoane au decedat din cauza unor afecțiuni legate de HIV, iar 1,3 milioane [1,0–1,7 milioane] de persoane au contractat infecția cu HIV. Cu toate acestea, având acces la prevenirea, diagnosticarea și tratamentul HIV, inclusiv pentru infecțiile oportuniste, infecția cu HIV a devenit o afecțiune cronică gestionabilă, permițând pacienților să ducă o viață calitativă și îndelungată [6, 10].

În Republica Moldova, în anul 2022, au fost înregistrate 929 de cazuri noi de infecție HIV+, iar în total, de la începutul pandemiei până la 31 decembrie 2022, în țară au fost înregistrate 16,106 cazuri HIV+, dintre care 58% sunt bărbați, iar 46% provin din mediul urban. Majoritatea persoanelor depistate cu infecția HIV sunt persoane tinere de vârstă reproductivă, active sexual. Incidența infecției cu HIV la 100 000 populație în anul 2022 a fost de 29,78 cazuri (față de 25,55 cazuri în 2021). În evidența activă erau 9.194 persoane, în TARV se aflau 7.857 persoane HIV+. La finele anului 2022, rata aderenței la TARV, după 12 luni de la inițierea tratamentului, a constituit circa 82%, comparativ cu anul 2021 când a fost de 81% [8].

În ultimii ani, s-au dezvoltat mai multe regiuni antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV, care și-au demonstrat eficacitatea și siguranța în studiile clinice. Pe baza acestor studii clinice, ghidurile de practică clinică oferă recomandări bazate pe dovezi cu privire la schemele optime de TARV la pacienții naivi infectați cu HIV [4].

Cu toate că studiile clinice sunt principala sursă de informații pentru luarea deciziilor cu privire la prescrierea regimurilor ARV, generalizarea constatărilor lor este limitată la pacienții cu afecțiuni asociate, cum ar fi imunodepresia severă, vârsta înaintată sau comorbiditățile, care sunt foarte diferite de populația țintă care va primi aceste regimuri în practica clinică. Prin urmare, este necesar să se coreleze constatările lor cu datele clinice din „lumea reală”, cum ar fi cele obținute din studiile de cohortă [13, 15]. TARV este eficient în reducerea transmiterii sexuale a virusului HIV la pacienții care au suprimat încărcăturile virale. Obiectivele TARV sunt suprimarea replicării HIV, restabilirea funcției imune și ameliorarea calității vieții persoanelor care trăiesc cu HIV [11, 12, 14].

Câteva studii de cohortă au comparat eficacitatea regimurilor antiretrovirale de primă linie. Au fost publicate studii de cohortă care implică un număr rezonabil de subiecți care includ inhibitori de integrază. Cu toate acestea, majoritatea acestor studii s-au concentrat pe un singur preparat sau pe compararea unui singur inhibitor de integrază versus efavirenz. În plus, aceste studii nu oferă informații despre recuperarea imunologică, cu excepția unui studiu care a analizat creșterea absolută a numărului de celule CD4 în contextul a două regimuri ART [3, 5, 9].

Două studii ample s-au concentrat investigarea toxicității regimurilor ARV, dar acestea s-au limitat la inhibitorii integrazei și au analizat doar întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse la TARV, fără a furniza informații despre tipurile de toxicități care au condus la întreruperea tratamentului [2, 7].

Principalele obiective ale tratamentului anti-retroviral includ obținerea unui răspuns virusologic susținut, recuperarea clinică și îmbunătățirea imunologică a persoanelor infectate cu HIV [1].

Rata aderenței la TARV trebuie menținută la un nivel de 95% pentru a optimiza rezultatele tratamentului cu menținerea supresiei virale nedetectabile. S-a confirmat că aderența slabă la medicație este un factor de risc important pentru dezvoltarea tulpinilor HIV rezistente la TARV, care pot fi transmise altor persoane și pot duce la probleme grave de sănătate publică [16].

**Scopul** acestei cercetări a constat în evaluarea eficacității terapiei antiretrovirale și a factorilor asociați acesteia, în dependență de schema TARV utilizată și dinamica indicilor clinici și paraclinici sub influența regimurilor antiretrovirale de linia I.

## Materiale și metode

A fost efectuat un studiu descriptiv pe un lot de 120 de pacienți (dintre care 59 (49,17%) au fost femei și 61 (50,83%) bărbați) în perioada anilor 2015-2018, care au inițiat TARV în IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, secția de tratament HIV/SIDA și în cadrul cabinetului teritorial de supraveghere medicală și tratament antiretroviral. Datele au fost colectate din fișele medicale și au inclus următorii indicatori: sexul pacienților, vârsta, calea de transmitere a infecției HIV, stadiul bolii, infecțiile oportuniste și comorbiditățile, datele paraclinice ce au manifestat date reprezentative și remarcante atât la depistare, cât și la inițierea tratamentului antiretroviral. S-au analizat schemele de TARV utilizate și aderența pacienților pe parcursul a trei ani de tratament. Au fost considerați eligibili pentru studiu pacienții cu infecția HIV/SIDA depistați primar ce au inițiat TARV de linia I „naivi” cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de

ani (vârsta medie fiind de 32 de ani). Au fost excluse persoanele cu patologii psihiatrice, femeile gravide, copiii și cei cu vârsta peste 65 de ani. Datele aferente examinării au fost colectate la depistarea infecției HIV sau la momentul adresării primare, la inițierea TARV cu câteva scheme: Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz (TDF/FTC/EFV)- 91 (75,83%) pacienți, Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz (TDF+3TC+EFV) – 13 (10,83%) pacienți, Lamivudine/Nevirapine/Stavudine (3TC/NVP/d4T) – 5 (4,17%) pacienți, Zidovudine/Lamivudine/Efavirenz (AZT/3TC/EFV)- 7 (5,83%) pacienți, Zidovudine/Lamivudine/Nelfinavir (AZT/3TC/NFV) – 1 (0,83%) pacient, Zidovudine/Lamivudine/Nevirapine (AZT/3TC/NVP)– 3 (2,50%) pacienți, care au fost monitorizați timp de 1, 2, 3 ani de tratament. Pentru examinarea participanților în studiu au fost utilizate metode de investigații imunologice, serologice, molecular-biologice (PCR), metode biochimice. Metodele diagnostice de laborator performante permit determinarea unor indicii și date veridice. Materialul colectat a fost prelucrat statistic cu ajutorul programelor MedCalc și Microsoft Office Excell, Word, 2010-2019.

Eficacitatea TARV a fost definită ca un răspuns virusologic susținut prin PCR-ARN cantitativ plasmatic < 50 copii/ml la șase luni după inițierea tratamentului. Eficiența TARV în reconstrucția imunologică a fost evaluată la creșterea nivelurilor CD4 mai mult de 30% după 12 luni de monitorizare TARV.

## Rezultate

Din cei 120 de pacienți, 54 (45%) aveau vârsta până la 30 de ani, dintre care 83% au dobândit infecția prin transmitere sexuală, iar 17% prin utilizarea drogurilor injectabile. Din totalul pacienților, 68 (56,66%) s-au adresat tardiv, iar 18 (15%) au fost depistați în stadiul clinic SIDA (*tabelul 1*). Datele prezentate în tabel au arătat o probabilitate statistică semnificativă la pacienții cu stadiile imuno-clinice A și B (P=0.03), ceea ce denota că întârzierea TARV duce la un stadiu mai avansat imuno-clinic.

Dintre infecțiile oportuniste constatate la pacienții din lotul nostru, s-au înregistrat următoarele: candidoza orofaringiană a fost prezentă la 64 (53,33%) de pacienți, ceea ce reprezintă valoarea statistică (P=0.03), iar aceasta a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu vârsta peste 30 de ani, tuberculoza pulmonară a fost identificată la 17 (14,17%) dintre pacienți, Herpesul Zoster a afectat 10 (8,33%) persoane, Wasting sindrom a fost întâlnit la 20 (16,67%) dintre pacienți, prezentând o valoare statistică semnificativă (P=0.003), encefalopatia HIV a fost diagnosticată la un pacient (1,51%) și TBC a fost depistat la 17 bolnavi (14,17%), cu valoarea (P=0.0005)

și cu o frecvență mai ridicată la pacienții cu vârsta peste 30 de ani. În ceea ce privește comorbiditățile, s-au înregistrat următoarele: hepatita cronică virală B la 14 (11,67%) pacienți, hepatita cronică virală B+C – la un bolnav (0,83%), hepatita cronică virală C la 24 de pacienți (20,00%). De asemenea, s-au observat și boli concomitente ale tractului respirator (pneumonii, bronșite acute și cronice) la 24 de pacienți (20,00%) (P=0.008), precum și boli concomitente ale tractului digestiv (pancreatite cronice, colecistite, gastrite) la 35 (29,17%) dintre bolnavi. Celelalte date ale studiului nu au reprezentat probabilități statistice semnificative (tabelul 2).

La pacienții incluși în cercetare, diagnosticul la depistarea infecției HIV/SIDA a fost stabilit în urma evaluării stadiilor imuno-clinice, după cum urmează: A1 (asimptomatic) – 15 (12,50%) pacienți, A2 (asimptomatic) – 33 (27,50%), A3 (asimptomatic) – 4 (3,33%), B1 (simptomatic) – 2 (1,67%), B2 (simptomatic) – 33 (27,50%), B3 (simptomatic) – 14 (11,66%), C1 (simptomatic) – 2 (1,67%), C2 (simptomatic) – 3 (2,50%), C3 (simptomatic) – 14 (11,66%). Astfel, din totalul de pacienți investigați, 37 (30,83%) se aflau în stadiul SIDA (figura 1).

Pentru selectarea schemei de ARV se iau în considerație mai mulți factor, inclusiv cantitatea T-

**Tabelul 1**

*Caracteristica generală a eșantionului cercetat, repartizat pe vârste, după indicii imuno-clinici*

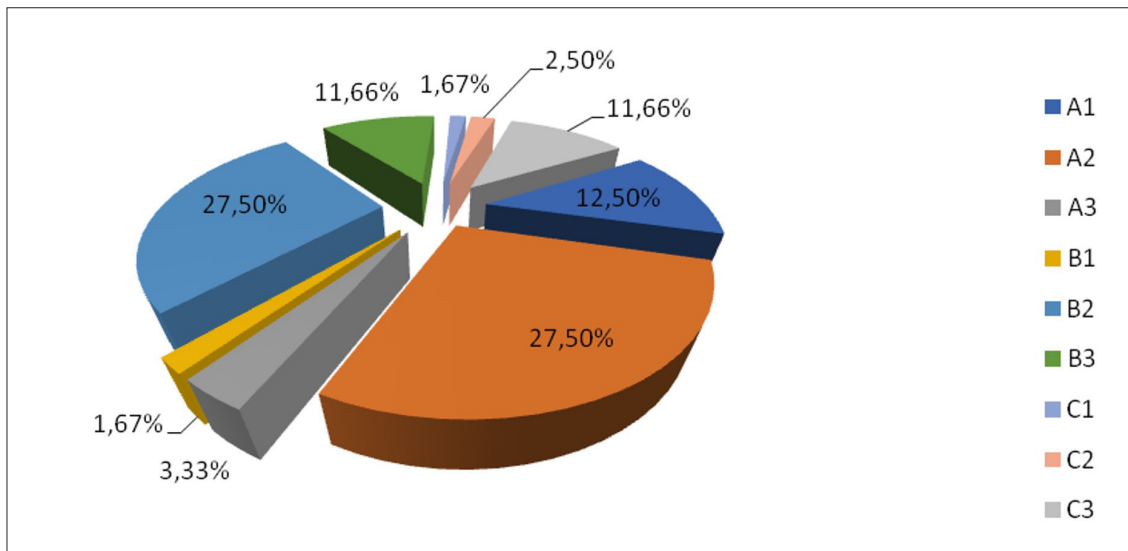
Date		Total participanți în studiu - 120				Valoarea P	
Vârsta, nr (%)		≤30, n=54 (45%)		>30, n=66 (55%)		≤30	>30
Perioada (D - depistarea infecției HIV, I - inițierea TARV)		D	I	D	I	P	P
Stadiul clinic al infecției HIV, nr. (%)	A	34 (62,96)	23 (42,59)	18 (27,27)	12 (18,18)	0.03	0.21
	B	17 (31,48)	28 (51,85)	32 (48,48)	33 (50,00)	0.03	0.86
	C	3 (5,56)	3 (5,56)	16 (24,24)	21 (31,81)	1.0	0.33
Stadiul imun al infecției HIV Celule CD4/μL, nr.(%)	>500	14 (25,92)	6 (11,11)	11 (16,67)	5 (7,57)	0.05	0.11
	200-499	34 (62,96)	37 (68,52)	33 (50,00)	37 (56,06)	0.54	0.49
	<200	6 (11,11)	11 (20,37)	22 (33,33)	24 (36,36)	0.19	0.72
CD4/CD8, nr.(%)	>0,6	16 (29,63)	11 (20,37)	18 (27,27)	10 (15,15)	0.27	0.09
	≤0,6	38 (70,37)	43 (79,63)	48 (72,72)	56 (84,84)	0.27	0.09
PCR, ARN-HIV, copii/ml, nr.(%)	nedetectabil	5 (9,26)	2 (3,70)	5 (7,57)	3 (4,54)	0.24	0.47
	<100 000	27 (50,00)	22 (40,74)	25 (37,87)	22 (33,33)	0.34	0.59
	≥100 000	22 (40,74)	30 (55,56)	36 (54,54)	41 (62,12)	0.13	0.38

**Tabelul 2**

*Caracteristica eșantionului cercetat, repartizat pe vârste, după indicii clinici*

Date	Total participanți în studiu - 120		Valoarea P
Vârsta, nr (%)	≤30, n=54 (45%)	>30, n=66 (55%)	
Candidoza orofaringiană, n (%)	23 (42,59)	41 (62,12)	0.03
Candidoza esofagiană, n (%)	-	4 (6,06)	-
Wasting sindrom, n (%)	3 (5,56)	17 (25,75)	0.003
TBC, n (%)	1 (1,85)	16 (24,24)	0.0005
Herpes Zoster, n (%)	2 (3,70)	8 (12,12)	0.09
Encefalopatia HIV, n (%)	-	1 (1,51)	-
Hepatita virală B, n (%)	8 (14,81)	6 (9,09)	0.33
Hepatita virală C, n (%)	13 (24,07)	16 (24,24)	0.98
Boli concomitente ale tractului respirator, n (%)	5 (9,26)	19 (28,78)	0.008
Boli concomitente ale tractului digestiv, n (%)	14 (25,92)	21 (31,81)	0.48





**Figura 1.** Distribuirea pacienților cu infecția HIV/SIDA în dependență de stadiul imuno-clinic

limfocitelor CD4, nivelul încărcăturii virale (PCR - ARN HIV) și datele clinice. Conform recomandărilor tuturor ghidurilor internaționale și naționale, TARV trebuie inițiat la toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de numărul T-limfocitelor CD4. Un indicator important al succesului sau al eșecului TARV este încărcătura virală (PCR-ARN HIV), urmată de numărul T-limfocitelor CD4.

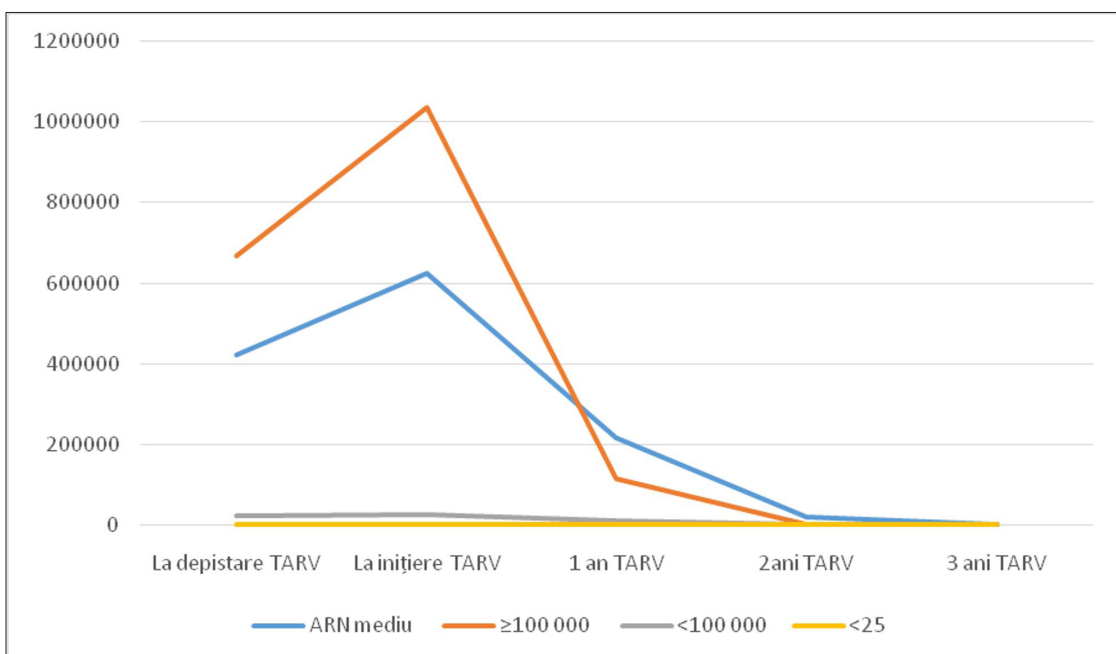
Evoluția încărcăturii virale sub acțiunea TARV, comparativ cu valorile inițiale, este reprezentată în figura 2.

Dinamica numărului limfocitelor CD4 sub acțiunea TARV, comparativ cu valorile inițiale, este reflectată în figura 3.

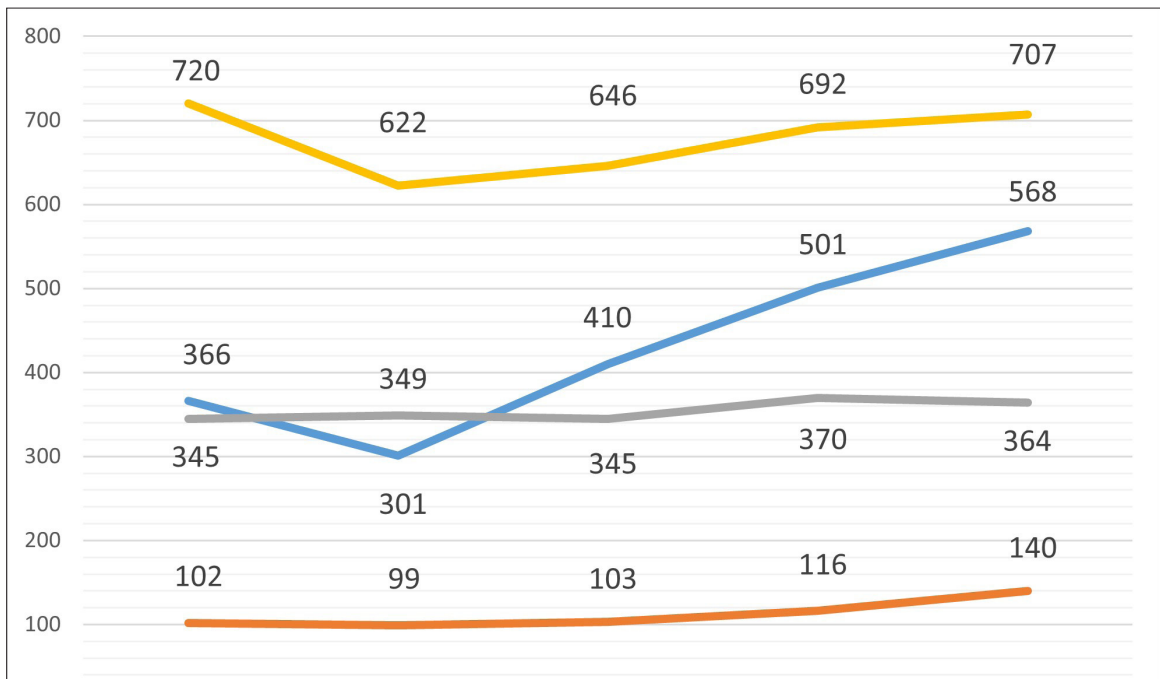
Aderența la TARV a pacienților infectați cu HIV este reprezentată în figura 4.

### Discuții

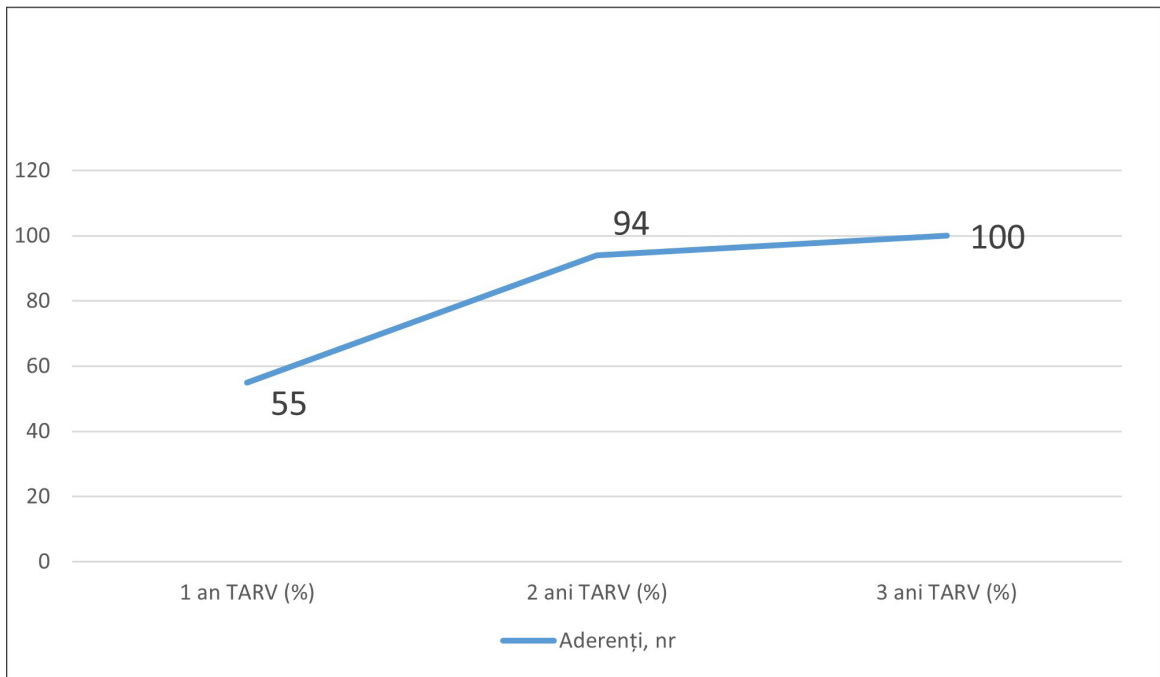
În acest studiu, am evaluat eficacitatea celor mai frecvente regimuri TARV de primă linie prescrise pacienților primar depistați. Toate aceste regimuri sunt recomandate în prezent pentru pacienții infectați cu HIV naivi tratați, conform ghidurilor OMS. Schemele TARV cu TDF/3TC/EFV au fost asociate cu o supresie virală mai mare la șase luni de tratament, comparativ cu celelalte regimuri TARV. Regimul de terapie cu administrare zilnică de comprimate luate o singură dată pe zi este asociat cu o mai mare aderență a pacienților la TARV și cu niveluri mai ridicate de supresie virală. Eficacitatea terapiei antiretrovirale a fost influențată de factori clinici și comportamentali legați de TARV. Inițierea



**Figura 2.** Evoluția încărcăturii virale sub acțiunea TARV



**Figura 3.** Dinamica numărului limfocitelor CD4 sub acțiunea TARV



**Figura 4.** Aderența la TARV a pacienților HIV infectați

tratamentului cu o încărcătură virală ridicată și prezența semnelor și simptomelor care definesc SIDA au avut o asociație negativă pentru supresia virală. Pacienții care au inițiat TARV într-un interval mai scurt după diagnostic au avut șanse mai mari de a obține un răspuns virusologic susținut în acest studiu.

**Concluzii**

1. Datele noi obținute din această analiză subliniază importanța sporirii accesului la diagnostic și

tratament, inclusiv la testarea și disponibilitatea testelor de diagnosticare rapidă. Majoritatea pacienților au inițiat TARV cu imunosupresie avansată, ceea ce a dus la adresarea târzie la serviciile de asistență medicală și, în consecință, la inițierea tardivă a tratamentului antiretroviral. În acest studiu, s-a observat o aderență scăzută la tratamentul antiretroviral în primul an de terapie. Acest aspect poate conduce la dezvoltarea rezistenței virale, progresia bolii,

creșterea morbidității și mortalității cauzate de SIDA și poate contribui la creșterea costurilor de îngrijire a pacienților.

2. Prin urmare, este important să se întreprindă intervenții și acțiuni menite să îmbunătățească diagnosticul și să asigure inițierea la timp a tratamentului. De asemenea, trebuie luate măsuri pentru a încuraja aderența pacienților la terapie astfel încât să optimizeze rezultatul tratamentului și să contribuie la îmbunătățirea calității vieții și la reducerea transmiterii HIV.

### Abrevieri

TARV-tratament antiretroviral  
 HIV- virus imunodeficienței umane  
 SIDA - sindromul imunodeficienței umane dobândite  
 OMS – Organizația Mondială a Sănătății.

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

### Bibliografie

- Edwards J., Stephen R., Hall H. Virologic suppression and CD4+ cell count recovery after initiation of raltegravir or efavirenz-containing HIV treatment regimens, *AIDS*. 2018 Jan 14;32(2):261-266. doi: 10.1097/QAD.0000000000001668. PMID: 29112076; PMCID: PMC5736462.
- Elzi L., Erb S., Furrer H. Adverse events of raltegravir and dolutegravir, *AIDS*. 2017 Aug 24;31(13):1853-1858. doi: 10.1097/QAD.0000000000001590. PMID: 28692533; PMCID: PMC5566167.
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines, Version 11.1. 2022: 7-9 [https://www.aidsactioneurope.org/sites/default/files/599-0\_0.pdf] (vizitat la 03.09.2023).
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2021:29-35.[https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL\_2021\_08\_16.pdf] (vizitat la 03.09.2023).
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, 2022:15-17 [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf] (vizitat la 03.09.2023).
- Kennedy-Martin T., Curtis S., Faries D. A. Literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results, *Trials*. 2015 Nov 3;16:495. doi: 10.1186/s13063-015-1023-4. PMID: 26530985; PMCID: PMC4632358.
- Llibre J., Montoliu A., Miró J. Discontinuation of dolutegravir, elvitegravir/cobicistat and raltegravir because of toxicity in a prospective cohort, *HIV Med*. 2019 Mar;20(3):237-247. doi: 10.1111/hiv.12710. Epub 2019 Jan 27. PMID: 30688007.
- Mondi A., Cozzi-Lepri A., Tavelli A. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort, *J Int AIDS Soc*. 2019 Jan;22(1):e25227. doi: 10.1002/jia2.25227. PMID: 30663278; PMCID: PMC6340053.
- Monitorizarea controlului infecției HIV în Republica Moldova, anul 2022: 9-21 [https://sdmc.md/wp-content/uploads/2023/08/Raport-monitorizare-HIV\_a.-2022-5.pdf] (vizitat la 02.09.2023).
- Moore D., Goodall R., Ives N. How generalizable are the results of large randomized controlled trials of antiretroviral therapy, *HIV Med*. 2000 Jul;1(3):149-54. doi: 10.1046/j.1468-1293.2000.00019.x. PMID: 11737343.
- UNAIDS Global AIDS Update 2022: 1-6 [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\_asset/UNAIDS\_FactSheet\_en.pdf] (vizitat la 02.09.2023).
- Veloso M., Pascom A., Duarte E. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: results from a large real-world cohort after the implementation of dolutegravir, *AIDS*. 2019 Aug 1;33(10):1663-1668. doi: 10.1097/QAD.0000000000002254. PMID: 31082860.
- WHO. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*, 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2016: 119-150 [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\_eng.pdf?sequence=1] (vizitat la 02.09.2023).
- World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals; Global report, 19 May 2023: 13-15 [file:///C:/Users/user/Downloads/9789240074323-eng%20(1).pdf] (vizitat la 02.09.2023).
- Yu Y., Luo D., Chen X. Medication adherence to antiretroviral therapy among newly treated people living with HIV, *BMC Public Health*. 2018 Jul 4;18(1):825. doi: 10.1186/s12889-018-5731-z. PMID: 29973167; PMCID: PMC6030792.
- Zenu S., Tesema T., Reshad M. Determinants of first-line antiretroviral treatment failure among adult patients on treatment in Mettu Karl Specialized Hospital, South West Ethiopia; a case control study. *PLoS One*. 2021 Oct 22;16(10):e0258930. doi: 10.1371/journal.pone.0258930. PMID: 34679085; PMCID: PMC8535443.

### Autor corespondent

**Pavel Micșanschi**, asistent univ.,  
 Catedra de boli infecțioase, tropicale  
 și parazitologie medicală,  
 USMF Nicolae Testemițanu,  
 tel.: +37367695657,  
 e-mail: pavel.micsanschi@usmf.md

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

**Mirabela MAXIMCIUC<sup>1</sup>, Ina BÎSTRÎȚCHI<sup>1</sup>, Irina RUSSU<sup>1</sup>, Stela COJOCARU<sup>1</sup>, Valentina POTÎNG-RAȘCOV<sup>1</sup>, Natalia DUBINEANSCHI<sup>1</sup>, Pavel MICȘANSCHI<sup>1</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>, Mariana AVRICENCO<sup>2</sup>, Adrian OSIPOV<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> 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±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 exacerbară 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 «Том Чорбэ» в течение 2019-2021 гг. Средний возраст составил 49,12±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- $\alpha$ ) [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 îndeplinesc 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  $\geq$  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  $\geq$  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 ( $\leq 6$  luni - 7 pacienți, 6 luni - 3 pacienți,  $\geq 12$  luni – 8 pacienți).

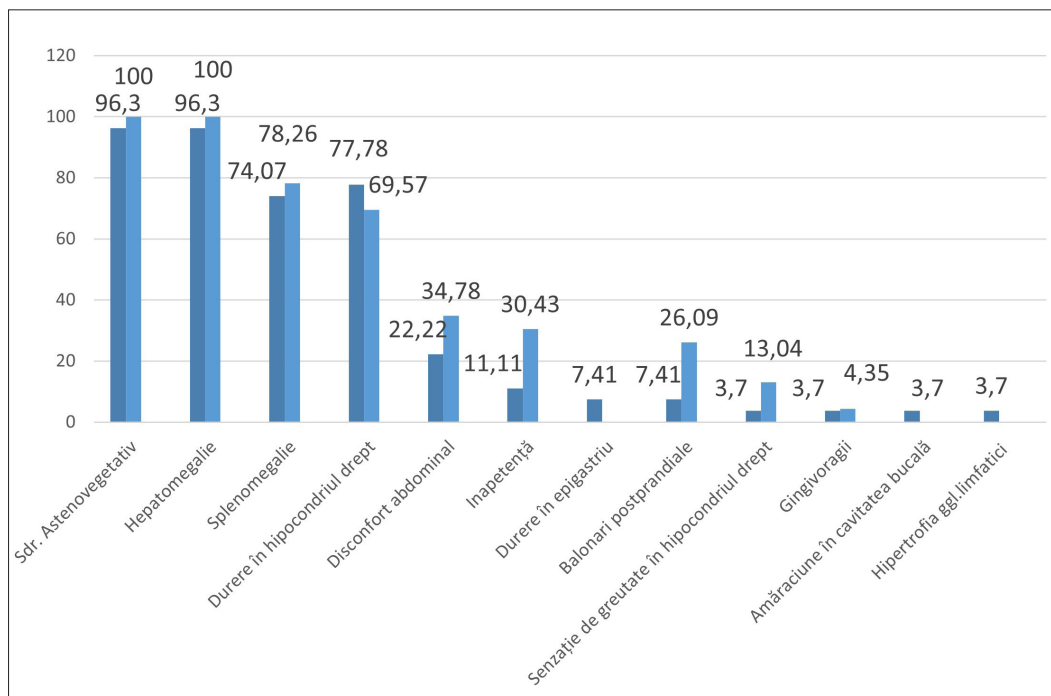
Pacienții din lotul II au prezentat o durată medie a bolii mai mare, corelată cu un grad de fibroză mai înalt ( $p > 0,0001$ ), ceea ce reprezintă o semnificație statistică puternică.

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

terapiei 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 înregistra-

**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-experimentați, n=23	P	95% CI
Vârsta, ani (M±DS)	49,12 ±1,59	45,30 ±2,12	53,60 ±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±DS,ani)	10,22 ±1,12	7,70 ±1,47	13,61 ±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 ±0,58	8,24 ±0,78	9,03 ±0,83	0,001	0,3-1,2
ADN-VHB (M±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 ±17,21	68,68 ±14,56	=0,07	-17,6-0,7
3 luni	48,94 ±6,41	66,43 ±11,86	<0,0001	12,2-22,8
6 luni	43,23 ±6,94	43,81 ±8,77	=0,80	-3,9-5,0
9 luni	33 ±3,44	47,77 ±10,12	<0,0001	10,6-18,9
12 luni	37,79 ±5,04	38,66 ±6,38	=0,68	-3,3-5,1
18 luni	31,14 ±3,97	37,29 ±6,38	=0,004	2,2-10,1
24 luni	30,13 ±3,72	35,89 ±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  $231 \pm 27$ , 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 $\pm 2934900$	510 $\pm 62,46$	195,33 $\pm 14,62$	231 $\pm 27$	697 $\pm 129,09$
I	10352346 $\pm 3851409$	255 $\pm 0$	165,5 $\pm 17,22$	241,33 $\pm 36,51$	960,6 $\pm 152,13$
II	7414801 $\pm 4503474$	637,5 $\pm 79,76$	255 $\pm 0$	200 $\pm 0$	170 $\pm 0$

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

- 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.
- 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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).

- 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.
- 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.
- Lin C. L., Kao J. H. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res.* 2021,7, S303–S309.
- 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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).
- 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

## NOI TENDINȚE DE TRATAMENT ÎN HEPATITA VIRALĂ B+D

Lilia COJUHARI<sup>1</sup>, Gheorghe PLĂCINTĂ<sup>1</sup>, Victor PÂNTEA<sup>1</sup>, Valentin CEBOTARESCU<sup>1</sup>, Liviu IAROVOP<sup>2</sup>, Andrew VAILLANT<sup>3</sup>, Michel BAZINET<sup>3</sup>

<sup>1</sup> IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase

<sup>2</sup> IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

<sup>3</sup> Replicor Inc., Montreal, Canada

**Rezumat**

În cadrul studiului clinic au fost investigați 12 pacienți cu hepatită virală B+D, cu vârste cuprinsă între 18 și 55 de ani, dintre care 7 bărbați și 5 femei. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice, biochimice, molecular biologice, serologice și imagistice. Pacienții au fost supuși unui tratament combinat cu polimeri pe bază de acizi nucleici (REP 2139-Ca) și interferoni pegilați, timp de 48 de săptămâni, fiind ulterior supravegheați post-tratament timp de 1 an. Rezultatele au arătat o vindecare funcțională, exprimată prin seroconversia antiHBs la 5 din cei 12 pacienți, negativarea ARN-VHD la 8 pacienți din 12, iar ADN-VHB a fost nedetectabil la toți bolnavii. De asemenea, s-a înregistrat normalizarea indicilor sindromului de citoliză la un an de monitorizare post-tratament.

**Cuvinte-cheie:** hepatita virală B+D, tratament, REP-2139 Ca, PegIFN

**Summary****New treatment trends in viral hepatitis B+D**

In the clinical study there were 12 patients with viral hepatitis B+D, aged between 18-55 years, of which 7 men and 5 women. The diagnosis was established based on anamnestic, clinical, biochemical, molecular biological, serological and imaging data. Combined treatment with nucleic acid polymers (REP 2139-Ca) and pegylated interferons was performed for 48 weeks with 1-year post-treatment follow-up. A functional cure expressed by anti-HBs seroconversion was found in 5 patients out of 12, VHD-RNA negativity in 8 patients out of 12, and HBV-DNA was undetectable in all patients and normalization of cytolysis syndrome indices at 1 year post-treatment follow-up.

**Keywords:** viral hepatitis B+D, treatment, REP-2139-Ca, PegIFN

**Резюме****Новые тенденции в лечении вирусного гепатита B+D**

В клиническом исследовании приняли участие 12 больных вирусным гепатитом B+D в возрасте от 18 до 55 лет, из них 7 мужчин и 5 женщин. Диагноз был установлен на основании анамнестических, клинических,

биохимических, молекулярно-биологических, серологических и данных имажистики. Комбинированное лечение полимерами нуклеиновых кислот (REP 2139-Ca) и пегилированными интерферонами проводилось в течение 48 недель с последующим наблюдением в течение 1 года после лечения. Функциональное излечение, выраженное сероконверсией против HBs, было обнаружено у 5 пациентов из 12, отрицательная РНК-ВГД - у 8 пациентов из 12, ДНК-ВГВ не выявлялась у всех пациентов и нормализация показателей синдрома цитоллиза через 1 год после лечения.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит B+D, лечение, REP-2139 Ca, PegIFN

**Introducere**

În întreaga lume, aproximativ 15-20 milioane de persoane suferă o infecție cronică cu virusul hepatitei D (VHD) [1, 4]. Evoluția bolii presupune că la 80% din pacienți cu HVD netratați, ciroza hepatică se va dezvolta într-un interval de 10 ani de la momentul infecției [5, 8]. Infecția cu VHD este întotdeauna asociată cu infecția cronică cu virusul hepatic B, deoarece el necesită proteinele membranei superficiale a VHB (AgHBs) pentru a se forma [11]. Necesitatea prezenței antigenului de suprafață explică de ce VHD nu poate exista fără VHB și de ce pacienții imunizați împotriva VHB sunt protejați în fața VHD. De asemenea, aceasta explică de ce analogii nucleozidici/tidici folosiți împotriva VHB sunt ineficienți în tratamentul infecției cu VHD, deoarece aceștia pot reduce titrele virionilor VHB, dar nu afectează nivelul de AgHBs produs în celulele infectate. În prezent, clearance-ul HBsAg în timpul terapiei este singurul punct final stabilit care prezice în mod fiabil funcționalitatea și vindecarea VHB [2, 9]. S-a demonstrat că VHD suprimă replicarea VHB, iar afectarea hepatică este cauzată de VHD [10]. Chiar dacă în ultimul deceniu s-au înregistrat progrese semnificative în tratamentul hepatitei virale cronice, țintirea HDV rămâne o provocare majoră din cauza naturii neconvenționale a acestui virus și a severității bolii. Conform EASL 2023, se recomandă ca

toți pacienții cu hepatită virală D cronică și boală hepatică compensată, indiferent dacă au sau nu ciroză, să fie luați în considerare pentru tratamentul antiviral [6]. Obiectivele tratamentului antiviral în hepatita cronică D includ eradicarea HDV și HBV și prevenirea sechelelor pe termen lung ale hepatitei D cronice, cum ar fi ciroza, decompensarea hepatică și HCC, care pot duce la decese legate de afecțiunile hepatice sau la necesitatea transplantului hepatic [7]. Eficacitatea IFN- $\alpha$  pegilat pe termen lung a clearance-ului ARN-ului HDV, urmat de clearance-ul HBsAg, a fost obținut doar la 25% dintre pacienți. În prezent, sunt studiate trei noi clase de medicamente care interferează cu ciclul de viață al HDV, care includ inhibitori ai receptorului NTCP, inhibitori ai farnesiltransferazei (FTI) și polimeri ai acidului nucleic (NAP) [7]. Polimerii acidului nucleic (REP 2139) au efect antiviral asupra replicării VHD, ceea ce duce la blocarea HBsAg și inhibarea mai multor etape în ciclul de replicare a VHD. Atunci când sunt administrați în combinație cu interferon pegilat (pegIFN), duc la rate mari de pierdere a HBsAg ( $<0,005$  UI/ml) și la seroconversie, precum și la rate ridicate de vindecare funcțională a HBV cu persistența ARN HDV nedetectabil [3].

**Scopul cercetării** a constat în studierea rezultatelor tratamentului cu preparatul de studiu REP 2139-Ca în combinație cu PegIFN la pacienții cu hepatită virală cronică B+D, pentru a determina eficacitatea acestei terapii, nivelul de siguranță și proprietățile ei virale.

### Materiale și metode

În studiu s-au aflat 12 pacienți cu hepatită cronică virală B+D, cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani, dintre care 17 bărbați și 5 femei. Pacienții au fost selectați pe baza unor criterii specifice, și anume: HBsAg  $> 1000$  UI/ml, HDV-RNA pozitiv, lipsa anticorpilor detectabili la HIV, HCV sau CMV, lipsa cirozei, consimțământul de a folosi metode de contracepție adecvate în timpul tratamentului cu REP2139-Ca și timp de 6 luni după încheierea acestuia și un BMI  $\geq 18$  kg/m<sup>2</sup> și  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Pentru stabilirea diagnosticului și monitorizarea tratamentului, s-au efectuat o serie de investigații, inclusiv PCR (real time) pentru determinarea ADN-VHB și ARN-VHD, analize biochimice ale sângelui (bilirubina totală și fracțiile ei, ALT, AST, GGT, FA, ureea, creatinina, hemoleucograma + trombocite, analize imunologice – ANA, precum și investigații instrumentale – ecografia organelor abdominale și fibroscan. Cura de tratament a constat în administrarea de REP 2139-Ca 500 mg timp de 15 săptămâni (i/v) în perfuzie lentă, urmată de ajustarea dozei la 250 mg timp de 15 săptămâni în asociere cu Pegasys 180 mcg timp de 48 săptămâni.

### Rezultate

Manifestările clinice la pacienții aflați în studiu au constat în prezența sindromului astenovegetativ, dispeptic și discomfort în hipocondrul drept și regiunea epigastică, însoțite de hepatomegalie, iar la unii pacienți și splenomegalie. Pe parcursul tratamentului, s-a asociat simptomatologia care însoțește terapia cu interferoni (sindrom pseudogripal, irascibilitate, artralгии, pierderea ponderală). Tratamentul a fost tolerat satisfăcător de către toți pacienții, cu excepția unuia, care a fost exclus din tratament din cauza unei creșteri nesemnificative a bilirubinei directe (unul din criteriile de excludere).

Indicii hemoleucogramei au suportat modificări pe parcursul tratamentului cu interferoni: leucopenie la majoritatea pacienților, trombocitopenie moderată la 9 pacienți, iar la 2 pacienți a fost semnificativă sub  $50 \times 10^9$  /l, necesitând administrarea de eltrombopag 50 mg/zi.

Analizând datele valorilor HBsAg cantitativ, s-a constatat că la începutul tratamentului, acesta a prezentat valori ridicate, variind între 5800-27300 IU/ml, care au scăzut pe parcursul tratamentului, conducând la seroconversia HBsAg-anti HBs la 5 din cei 12 pacienți la sfârșitul terapiei. În ceea ce privește valorile ARN-VHD, la începutul tratamentului acestea au variat între  $2.11 \times 10^4$  -  $4.71 \times 10^7$  U/ml, scăzând pe parcursul terapiei până la valori nedetectabile la 7 pacienți. ADN-VHB a fost detectabil la 2 pacienți la începutul tratamentului, cu valori nesemnificative, dar a devenit negativ pe parcursul tratamentului. Toți pacienții au prezentat valori crescute ale ALT și AST la începutul tratamentului, cu fluctuații nesemnificative la asocierea tratamentului cu interferoni pegilați, atingând valori normale la 8 din cei 12 pacienți la sfârșitul tratamentului. Valorile GGT, FA, ureea și creatinina nu au prezentat variații semnificative pe parcursul tratamentului.

Rezultatele investigațiilor imagistice au confirmat prezența hepatomegaliei la toți pacienții, iar la unii și splenomegalie. De asemenea, gradul de fibroză avea tendința de a scădea.

Pacienții au fost monitorizați timp de 48 de săptămâni după tratament. Pe parcursul acestei perioade, starea subiectivă și obiectivă a pacienților s-a ameliorat: simptomele sindroamelor astenovegetativ și dispeptic s-au redus, gradele de hepatomegalie s-au diminuat, iar valorile aminotransferazelor s-au normalizat la toți pacienții. Seroconversia HBsAg-antiHBs s-a menținut la 5 pacienți, iar la ceilalți s-a observat o scădere semnificativă a HBsAg cantitativ. ARN-VHD a rămas nedetectabil la 7 pacienți, iar ADN-VHB a fost nedetectabil la toți pacienții.

## Discuții

Tratamentul HVB+D cronică rămâne încă o piatră de încercare. Până în prezent, tratamentul aprobat la nivel mondial, bazat pe interferon pegilat, duce la o vindecare funcțională la doar 25% din pacienți. Recent, EASL 2023 a aprobat un nou medicament numit Bulevirtide pentru tratamentul HVB+HVD, unde se demonstrează eficacitatea acestui preparat cu suprimarea încărcăturii virale, dar seroconversia antiHBs este foarte rară [6]. Tratamentul cu REP 2139-Ca a demonstrat o eficacitate antivirală înaltă care a fost confirmată prin negativarea ARN-VHD la 64 % din pacienți și formarea de antiHBs în 46%, care s-au menținut și în perioada de supraveghere post-tratament.

REP 2139-Ca blochează pătrunderea VHB în hepatocitele primare, datorită similitudinii chimice cu polizaharidele sulfatate. De asemenea, se presupune că NAs blochează și pătrunderea VHD, deoarece utilizează același mecanism de pătrundere ca și VHB.

## Concluzii

REP 2139-Ca reduce simultan ARN-VHD și HBsAg cantitativ în cazul coinfecției cu VHB/VHD. Pragul de clearance al HBsAg pentru activarea imunoterapiei a fost <1 UI / ml. Controlul funcțional al infecției cu VHB (integrat) a fost obținut la 5 din cei 12 pacienți, iar controlul infecției cu HDV a fost stabilit la 7 dintre aceștia, după o perioadă de 48 de săptămâni de la încheierea tratamentului.

**Declarație de conflict de interese.** Toți autorii nu prezintă conflicte de interese.

## Lista abrevierilor utilizate

ALT – alaninaminotransferaza  
 ANA - anticorpi antinucleari  
 AST – aspartataminotransferaza  
 BMI - indicele masei corporale  
 CMV – citomegalovirus  
 HIV – virusul imunodeficienței  
 HCC - hepatocarcinom  
 HCV – hepatita virală C  
 GGT – gamaglutamiltranspeptidaza  
 FA – fosfataza alcalină  
 NAP - polimeri pe bază de acizi nucleici  
 PCR – reacția de polimerizare în lanț  
 VHB – virus hepatic B  
 VHD – virus hepatic D

## Bibliografia

1. Abbas M., Abbas Z. Serum cholinesterase: A predictive biomarker of hepatic reserves in chronic hepatitis D. In: *World Journal of Hepatology*. 2017, vol. 9, pp. 967–972. ISSN 1948- 5182.
2. Anderson R. T., Choi H., Lenz O., Peters M. G., et al. Association between seroclearance of hepatitis B surface antigen and long-term clinical outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection: systematic review and meta-analysis. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19:463–72.
3. Bazinet M., Anderson M., Pântea V., Placinta G., et al. HBsAg isoform dynamics during NAP-based therapy of HBeAg-negative chronic HBV and HBV/HDV infection. In: *Hepatology communications*. 2022, vol 6(8), p.1870-1880. Online ISSN:2471-254X.
4. Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et.al. Establishment of persistent functional remission of HBV and HDV infection following REP 2139 and pegylated interferon alpha 2a therapy in patients with chronic HBV/HDV co-infection: 18 month follow-up results 187 from the REP 301-LTF study. In: *Journal of Hepatology*. 2018, vol. 68, nr. 1. ISSN 0168- 8278.
5. Croagh C. et al. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. In: *World Journal of Hepatology*. 2015, vol. 7, nr. 3, pp. 289-292. ISSN 1948-5182.
6. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. In: *Journal of hepatology*. 2023, vol. 79, p. 433-460
7. Farci P, Anna Niro G. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018 Jun;14(6):342-351. PMID: 30166948; PMCID: PMC6111511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111511/>.
8. Kamili, S., Drobeniuc J., Mixson-Hayden T., Kodani M. Delta hepatitis: toward improved diagnostics. In: *Hepatology*, 2017; 66:1716–18.
9. Moucari R., Mackiewicz V., Lada O., Ripault M-P., et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. In: *Hepatology*. 2009;49:1151–7.
10. Rizzetto M. Hepatitis D. Virus: Introduction and Epidemiology. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015, nr. 5, pp. a021576. ISSN 2157-1422.
11. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. In: *Journal of Hepatology*. 2016;64:S102–S116.

## Autor corespondent:

**Lilia Cojuhari**, dr. șt. med., conf. univ.,  
 Catedra de boli infecțioase,  
 Universitatea de Stat de Medicină  
 și Farmacie Nicolae Testemițanu,  
 tel.: 022 205-243,  
 e-mail: lilia.cojuhari@usmf.md.

## MENINGITA CRIPTOCOCICĂ LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV/SIDA

**Liviu IAROVOL<sup>1</sup>, Angela NAGÎȚ<sup>2</sup>, Nicoleta MÎNZĂTEAN<sup>1</sup>, Pavel MICȘANSCHII<sup>1</sup>, Lilia COJUHARI<sup>3</sup>, Lilia BABA<sup>4</sup>, Vasile LAZĂR<sup>4</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Dermatologic și Maladii Comunicabile

<sup>3</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase

<sup>4</sup>IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

### Rezumat

O boală infecțioasă importantă pentru sănătatea publică la nivel mondial este criptococoză. Anual, se estimează că mortalitatea persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc îngrijiri pentru meningita criptococică este de 70% în țările cu venituri mici, comparativ cu rata de 20-30% înregistrată în țările cu venituri mari [13]. Ne-am propus drept scop studierea particularităților meningitei criptococice (MC) la pacienții cu infecție HIV. Am analizat retrospectiv-descriptiv fișele de observație ale 14 pacienți infectați cu HIV, care au dezvoltat MC și au fost internați în perioada 2018-2023 la Spitalul de Dermatologie și Boli Comunicabile din Chișinău. Rezultatele acestui studiu sugerează ca nivelul de CD4 sub 20 de celule este asociat finalității nefavorabile a MC la pacienții cu infecție HIV/SIDA.

**Cuvinte-cheie:** criptococoză, *Cryptococcus neoformans*, meningită criptococică, infecție cu HIV/SIDA

### Summary

#### **Cryptococcal meningitis in patients with HIV/AIDS**

An important infectious illness for worldwide public health is cryptococcosis. The estimated one-year mortality of people living with HIV who receive care for cryptococcal meningitis (CM) is 70% in low-income countries versus 20–30% for high-income countries [13]. In order to study the peculiarities of the evolution of cryptococcal meningitis we conducted a retrospective-descriptive study. All 14 patients included in study during the years 2018-2023 were admitted to the dermatological and Communicable Diseases Hospital in Chisinau. The results of the study suggest that the CD4 level below 20 cells is associated with the unfavorable outcome of MC in patients with HIV/AIDS.

**Keywords:** Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, cryptococcal meningitis, HIV/AIDS infection

### Резюме

#### **Криптококковый менингит у больных с ВИЧ/СПИД-ом**

Важным инфекционным заболеванием для общественного здравоохранения во всем мире является криптококкоз. По современным оценкам, годовая смертность людей, живущих с ВИЧ, получающих помощь по поводу криптококкового менингита, составляет 70% в странах с низкими

доходами по сравнению с 20–30% в странах с высокими доходами [13]. Чтобы изучить особенности эволюции криптококкового менингита, мы провели ретроспективно-описательное исследование. Все 14 пациентов с ВИЧ, включенных в данное исследование, переносящих криптококковый менингит в период с 2018 по 2023 год, были госпитализированы в Больницу Кожных и Трансмиссивных заболеваний г. Кишинева. Результаты исследования предполагают, что уровень CD4 ниже 20 клеток связаны с неблагоприятным исходом для больных с ВИЧ/СПИД-ом переносящих криптококковый менингит.

**Ключевые слова:** криптококкоз, *Cryptococcus neoformans*, криптококковый менингит, ВИЧ/СПИД-инфекция

### Introducere

Persoanele care trăiesc cu infecția HIV sunt predispuse la infecții oportuniste, inclusiv Criptococoză. *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) afectează cel mai frecvent sistemul nervos central (SNC), manifestându-se în mod obișnuit prin meningită [11]. Mai rar, sunt afectate alte sisteme ale organismului uman, precum cel respirator, cutanat, gastrointestinal etc. Ca rezultat al diseminării, *C. neoformans* poate afecta mai multe organe și sisteme simultan. S-a estimat că, în ciuda disponibilității tratamentelor antiretrovirale (ART) și antifungice, peste un milion de persoane suferă de MC, soldându-se cu circa 625.000 de decese anual [8]. Un fapt îngrijorător este că 15% din numărul total al pacienților cu SIDA au murit din cauza meningitei criptococice (MC) [9].

*Cryptococcus neoformans* poate interfera negativ fagocitoza, migrarea leucocitelor și activarea sistemului complementului. Alți factori de virulență includ producția de enzime de oxidază și protează și creșterea optimă la temperatura de 37°C [7]. Astfel, *C. neoformans* poate supraviețui și se poate dezvolta la temperatura corpului gazdă, esențială pentru stabilirea infecției la om. Acest agent microbial este omniprezent în solul contaminat cu excremente de păsări, mai ales ale porumbelilor. Potrivit Centrului pentru Controlul Bolilor (CDC), majoritatea oamenilor inspiră agentul

patogen la un moment dat în viață, dar nu dezvoltă simptome [2]. Până la vârsta adultă, mulți oameni dezvoltă anticorpi anticriptococi, sugerând contactul anterior cu fungul. [10] La persoanele imunocompromise, însă, pot fi afectate în principal plămânii, sistemul nervos central, ochii, prostata și pielea. Pentru persoanele cu diferite comorbidități, inclusiv SIDA, ciroză hepatică decompensată, pacienții care administrează chimioterapicele sau care sunt supuși terapiei supresive pentru primitorii de organe (transplant), dar și diabetul zaharat, limfomul, leucemia sau alte afecțiuni maligne, toate acestea implică afectarea imunității celulare, sporind riscul infecției simptomatice cauzate de criptococ [6]. Deteriorarea macrofagului gazdă în infecția criptococică duce la afectarea fagolizozomală a membranelor, disfuncția organelară, exocitoza și anomaliile citoscheletice. În macrofagele pulmonare, *C. neoformans* rămâne latent, iar reactivarea ulterioară poate apărea atunci când gazda devine imunocompromisă. O caracteristică unică a *C. neoformans* este replicarea și divizarea în interiorul fagolizozomilor macrofagi. Noul mecanism, evaluat mai întâi in vitro și ulterior confirmat in vivo, a relevat o strategie patogenă care implică acumularea de polizaharide intracelulare în vacuolele citoplasmice ale gazdei [4].

În pofida accesului liber la TARV și la terapia antifungică, mortalitatea cauzată de meningita criptococică rămâne ridicată, cele mai mari rate de deces (între 30% și 50%) fiind înregistrate în țările în curs de dezvoltare, inclusiv Africa Subsahariană și Asia de Sud-Est [1, 2, 8]. Incidența relativ scăzută a infecției cu *Cryptococcus neoformans* pe continentul European, dar și lipsa publicațiilor la aceasta temă în Republica Moldova, ne-a determinat să investigăm această problemă. Astfel, ne-am concentrat pe analiza factorilor de risc pentru evoluția clinică severă, soldată cu deces, în caz de meningită criptococică la pacienții cu HIV/SIDA.

### Scopul cercetării

Scopul principal al acestei cercetări a fost să analizeze evoluția meningitei criptococice la pacienții cu HIV/SIDA și să identifice diferențele dintre grupurile de pacienți care au fost externați cu ameliorare (grup A) și cei care au decedat ca urmare a acestei afecțiuni (grup B).

### Materiale și metode

Pentru colectarea datelor necesare acestei cercetări, s-a folosit o metodă indirectă de observație statistică (culegere a datelor), care a implicat extragerea informațiilor din fișele de observație clinice ale pacienților. Criteriile de selecție au vizat pacienții cu HIV/SIDA, care au suportat meningită criptococică, internați fiind la Spitalul Dermatologic și Maladii Comunicabile (SDMC) din Chișinău pe parcursul

anilor 2018-2023. Toate cazurile de meningită cu *C. neoformans* au fost confirmate în cadrul SDMC, utilizând una sau mai multe din următoarele metode de diagnostic: metoda microscopică a frotiurilor LCR colorate cu tuș de China pentru evidențierea *C. neoformans*, izolarea *C. neoformans* pe medii de creștere, decelarea antigenului polizaharidic capsular al *C. neoformans* în LCR.

Criteriile de excludere din studiu au fost pacienți cu vârsta sub 19 ani, cu o afectare concomitentă a SNC, confirmată de alți agenți patogeni și bolnavii care au primit tratament antifungic nemijlocit înainte de internarea în spital.

Pacienții selectați au fost divizați în 2 grupuri: grupul A, format din 8 pacienți cu MC, suportând boala prin HIV stadiul C3, care s-au externat cu ameliorare, în stare satisfăcătoare; și grupul B – format din 6 pacienți decedați, la care s-a stabilit același diagnostic.

### Rezultate

Cercetarea a inclus 14 pacienți, dintre care 11 au fost bărbați și 3 femei. Toți pacienții, indiferent de grupul din care făceau parte, au acuzat cefalee. Concomitent cu cefaleea, în grupul B mai frecvent s-au constatat vomeele (33,3% din grupul B comparativ cu 25% din grupul A). Febra și prezența semnelor meningiene, de asemenea, au fost mai frecvente în grupul B decât în grupul A (*tabelul 1*).

Diferențe majore privind bolile concomitente meningitei criptococice la pacienții infectați cu HIV, cu o singură excepție, nu au fost constatate (*tabelul 2*). Excepția ține de stabilirea recentă a sifilisului, care în grupul A a fost raportat în 16,7% cazuri, iar în grupul B în 33,3% din cazuri (*tabelul 2*).

Cantitatea de leucocite și formula leucocitară în grupul A în 7 cazuri din cele 8 cazuri au fost în limite normale, iar cel de-al 8-lea caz s-a manifestat prin leucocitoză moderată. În grupul B 2, pacienți au avut leucocitoză mult crescută ( $16,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  și  $22,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), însoțită de neutrofiloză (*tabelul 3*).

Analiza citologică a lichidului cefalorahidian (LCR) a arătat un număr de celule normal sau moderat crescut al leucocitelor în ambele grupuri din conținutul total sau preponderent al limfocitelor (*tabelul 3*).

Analiza biochimică a LCR a pus în evidență descreșterea semnificativă a glucozei, mai ales la pacienții grupului B. Atât în grupul A, cât și în grupul B, concentrația totală de proteine în a LCR a consemnat valori de la normal la moderat crescute, atingând totuși valori mai mari în grupul B (grup A - până la 1,35 mg/dl; grup B – până la 2,4 mg/dl) (*tabelul 3*).

În ceea ce privește cantitatea de celule CD4, aceasta a fost înregistrată în grupurile de pacienți astfel: grup A - 20, 29, 50, 56, 56, 68, 178; grup B - 0, 2, 6, 7, 7, 13 (*tabelul 3*).

Tabelul 1

*Caracteristica demografică și clinică a pacienților HIV cu meningită criptococică*

	<b>Total</b>	<b>Grup A</b>	<b>Grup B</b>
Total	14	8	6
Bărbați	11	6	5
Femei	3	2	1
<i>Vârsta (ani)</i>			
19 - 44	10	6	4
45 - 60	4	2	2
<i>Simptome, semne clinice</i>			
Cefalee	14	8	6
Vomă	4	2	2
Grețuri	10	4	6
Febră	7	3	4
Semne meningiene prezente	8	2	6

Tabelul 2

*Boli concomitente ale pacienților HIV cu meningită criptococică*

	<b>Total</b>	<b>Grup A</b>	<b>Grup B</b>
Candidoză orofaringiană	6	4	2
Candidoză esofagiană	5	3	2
Sifilis	3	1	2
Afectări pulmonare acute	3	2	1
Afectări pulmonare cronice	2	1	1
Afectări hepatobiliare	8	6	2
Afectări renale cronice	1	0	1
Limfom generalizat Non-Hodgkin	1	0	1
Vaginite acute	4	2	2

Tabelul 3

*Indici de laborator ai pacienților infectați cu HIV cu meningită criptococică*

<b>LCR</b>	<b>Grup A</b>	<b>Grup B</b>
Leucocite ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ; min-max)	1-120	4-201
Limfocite (%)	88-100	82-98
Neutrofile (%)	0-12	2-18
Proteina totala (mg/dl)	0.14-1.35	0.8-2.4
Glucosa (mmol/l)	0.7-3.4	0.13-1.9
Cloride (mmol/l)	112-124.2	113-127
<i>Ser</i>	<i>Grup A</i>	<i>Grup B</i>
Leucocite ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	5,0-10,6	4,0-22,1
Neutrofile (%)	64-69	63-88
Hemoglobina (g/L)	107-143	70-154
CD4	56,68,178,20,56,50,29	0,2,6,7,7,13



## Discuții

În grupul pacienților decedați, evoluția MC a fost mai severă. Comparativ cu grupul pacienților care s-au externat în stare satisfăcătoare, la cei decedați s-a observat, pe parcursul evoluției bolii, în mod frecvent febră (inclusiv la cote mai înalte și pe o perioadă mai îndelungată), voma și semne meningiene pozitive.

De asemenea, în grupul pacienților decedați, proteinorahia s-a dovedit a fi mai însemnată, iar glicorahia mai scăzută.

Toți pacienții decedați au avut o cantitate de celule CD4 extrem de mică: de la lipsa acestora până la 13. În cazurile pacienților cu evoluție favorabilă s-a constatat o cantitate de celule CD4 mai mare, variind de la 20 până la 178.

Astfel, putem rezuma, că prezența semnelor meningiene pozitive, precum și anumite schimbări biochimice ale LCR, cum ar fi proteinorahia crescută și glicorahia scăzută, sugerează o evoluție clinică mai severă a MC, cu risc sporit de deces. Datele de literatură existente explică evoluția nefavorabilă a MC prin scăderea semnificativă a numărului de celule CD4. Această imunodeficiență reduce recrutarea macrofagelor în sinusurile infectate, inclusiv cu *C. neoformans* [3, 5]. Astfel poate fi explicat și numărul normal sau moderat crescut de leucocite în LCR, în lipsa totală de neutrofile sau din contul preponderent limfocitar.

## Concluzie

Nivelul scăzut de celule CD4 la pacienții infectați cu HIV este asociat cu un răspuns imun deficitar în caz de meningită criptococică. Rezultatele acestui studiu sugerează că un nivel de CD4 sub 20 de celule este asociat finalității nefavorabile în cazul meningitei criptococice la pacienții cu HIV/SIDA.

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

## Lista abrevierilor utilizate

ART – tratament antiretroviral  
*C. neoformans* -*Cryptococcus neoformans*  
 HIV- Human imunodeficiency virus,  
 virusul imunodeficienței umane  
 LCR- Lichid cefalorahidian  
 MC- Meningită criptococică  
 SDMC- Spitalul dermatologic și maladii comunicabile  
 SNC – Sistemul Nervos Central  
 SIDA- Sindromul Imunodeficienței  
 Umane Dobândite  
 TARV- Tratament antiretroviral

## Bibliografie

1. Abassi M., Boulware D., Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Current Tropical Medicine Reports*. 2015;2(2):90-99. doi:<https://doi.org/10.1007/s40475-015-0046-y>.
2. CDC. Preventing Deaths from Cryptococcal Meningitis | Fungal Diseases | CDC. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov). Published November 24, 2020. <https://www.cdc.gov/fungal/cdc-and-fungal/cryptococcal-meningitis.html>.
3. Concha-Velasco F, González-Lagos E, Seas C, Bustamante B. Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS One*. 2017;12:e0174459.
4. Feldmesser M., Tucker S., Casadevall K. A. Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. *Trends in Microbiology*. 2001;9(6):273-278. doi:[https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(01\)02035-2](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02035-2).
5. Huffnagle G., Lipscomb M., Lovchik J., Hoag K., Street N. The role of CD4+ and CD8+ T cells in the protective inflammatory response to a pulmonary cryptococcal infection. *J Leukoc Biol*. 1994;55:35–42.
6. Momin M., Webb G. The Environmental Effects on Virulence Factors and the Antifungal Susceptibility of *Cryptococcus neoformans*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6302. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22126302>.
7. Montoya M., Magwene P., Perfect J. Associations between *Cryptococcus* Genotypes, Phenotypes, and Clinical Parameters of Human Disease: A Review. *Journal of Fungi*. 2021;7(4):260. doi:<https://doi.org/10.3390/jof7040260>.
8. Park B., Wannemuehler K., Marston B., Govender N., Pappas P., Chiller T. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23(4):525-530. doi:<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328322ffac>.
9. Rajasingham R., Smith R., Park B., Jarvis J., Govender N., Chiller T. et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:873–81.
10. Skipper C., Abassi M., Boulware D. Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults. *Journal of Fungi*. 2019;5(3):65. doi:<https://doi.org/10.3390/jof5030065>.
11. Spadari C., Wirth F., Lopes L., Ishida K. New Approaches for Cryptococcosis Treatment. *Microorganisms*. 2020;8(4). doi:<https://doi.org/10.3390/microorganisms8040613>.
12. Stafford S., Brofsky K., Mcvay R. et al. *Cryptococcus*: Screening for Opportunistic Infection among People Living with HIV/AIDS.; 2012. <https://www.cdc.gov/fungal/pdf/at-a-glance-508c.pdf>.
13. WHO, 2022. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV.

## Autor corespondent

**Liviu Iarovoi**, dr. șt.med., conf.univ.,  
 Catedra boli infecțioase, tropicale  
 și parazitologie medicală,  
 tel. +022-205-347,  
 e-mail: liviu.iarovoi@usmf.md

## MANAGEMENTUL CAZURILOR DE COVID-19 LA COPII ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA

Ludmila BÎRCA<sup>1,2</sup>, Gheorghe PLĂCINTĂ<sup>2</sup>, Oleg LOZAN<sup>3</sup><sup>1</sup> Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii,<sup>2</sup> Catedra de boli infecțioase, USMF Nicolae Testemițanu,<sup>3</sup> Școala de Management în Sănătate Publică, USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova**Rezumat**

De la începutul pandemiei s-a considerat că copiii reprezintă cel mai puțin afectat grup populațional, dar pe parcurs au fost demonstrate implicarea acestora atât în procesul epidemiologic, cât și în evoluții clinice severe și stări/sindroame ce conduceau spre complicații și chiar decese. A fost efectuat un studiu mixt, cantitativ și calitativ, metodele de cercetare fiind epidemiologică, biostatistică, istorică și analitică. Au fost utilizate bazele de date și rapoartele epidemiologice cu privire la cazurile de COVID-19 la copii, Pubmed, MEDLINE, COVerAGE-DB. Populația-țintă: cazurile pediatrice spitalizate cu COVID-19. Eșantionul a inclus 56813 cazuri de COVID-19 la copii. În Republica Moldova, în perioada 2020-2022, s-au înregistrat 56813 cazuri de COVID-19 la copii, ceea ce a constituit 9,18% din numărul total de cazuri depistate. Numărul de copii spitalizați a crescut în această perioadă, cu 3312 cazuri în 2020, 4697 de cazuri în 2021 și 5341 de copii în 2022, reprezentând astfel 40,9%, 25,5% și 19,3% din totalul copiilor confirmați cu infecție cu SARS-CoV-2. Rata de fatalitate a COVID-19 la copii în Republica Moldova a fost de 0,01%, 0,03% și 0,01% pentru anii 2020, 2021 și 2022, respectiv, cea mai înaltă rată de fatalitate fiind înregistrată la nou-născuți. În Republica Moldova managementul copiilor cu COVID-19 a depins de situația epidemiologică, numărul și severitatea cazurilor, precum și de capacitatea sistemului spitalicesc de a gestiona fluxul de pacienți pediatrici.

**Cuvinte-cheie:** COVID-19, copii, pandemie, management spitalicesc al copiilor cu COVID-19, decese copii COVID-19

**Summary****Management of cases of COVID-19 in children in the Republic of Moldova**

From the beginning of the pandemic, it was considered that children represent the least affected population group, but along the way, their involvement in both the epidemiological process and severe clinical evolutions and conditions/syndromes leading to complications and even deaths were demonstrated. A mixed, quantitative and qualitative study was conducted, the research methods being epidemiological, biostatistical, historical and analytical. Research tool: Epidemiological databases and reports on pediatric COVID-19 cases, Pubmed, MEDLINE, COVerAGE-DB. Target population: hospitalized pediatric cases of COVID-19. The study group included 56,813 pediatric COVID-19 cases. In the

Republic of Moldova for 2020-2022 activities, 56,813 cases of COVID-19 in children were registered (9.18% of the total number of detected cases. The number of hospitalized children was increasing during the years 2020-2022 (3312, 4697 and 5341 children, respectively), their share is 40.9%, 25.5% and 19.3% of the number of children confirmed with infection with SARS CoV-2. The fatality rate of COVID-19 in children in the Republic of Moldova was 0.01%, 0.03% and 0.01% for the years 2020, 2021 and 2022, respectively, with the highest fatality rate being recorded in newborns. In the Republic of Moldova, the management of children with COVID-19 has met recommendations depending on the epidemiological situation, the number and severity of those affected, but also the hospital's ability to cope with the flow of children.

**Keywords:** COVID-19, children, pandemic, hospital management of children with COVID-19, child deaths from COVID-19

**Резюме****Особенности ведения случаев COVID-19 у детей в условиях Республики Молдова**

С начала пандемии считалось, что дети представляют собой наименее вовлеченную группу населения, но на протяжении пандемии была продемонстрирована их вовлеченность как в эпидемиологический процесс, так и в тяжелые формы заболевания или состояния/синдромы, приводящие к осложнениям и даже к летальному исходу. Проведено исследование (смешанное, количественное и качественное) эпидемиологическими, биостатистическими и аналитическими методами. Были использованы эпидемиологические базы данных о подтвержденных случаях COVID-19 у детей, Pubmed, MEDLINE, COVerAGE-DB. В исследование было включено 56 813 детей с COVID-19. В Республике Молдова с 2020 по 2022 гг. зарегистрировано 56813 случаев заболевания COVID-19 у детей (9,18% от общего числа выявленных случаев). Количество госпитализированных детей увеличивалось в течении 2020-2022 годов (3312, 4697 и 5341 соответственно), их доля составила 40,9%, 25,5% и 19,3% от числа детей с COVID-19. Уровень смертности от COVID-19 у детей в Республике Молдова составил: 0,01% (2020 г.), 0,03% (2021 г.), 0,01% (2022 г.), при этом самый высокий уровень смертности зафиксирован у новорожденных. В Республике Молдова ведение детей с COVID-19 соответствовало рекомендациям и за-

*висело от эпидемиологической ситуации, количества и тяжести больных, а также от способности больницы справиться с потоком детей.*

**Ключевые слова:** COVID-19, дети, пандемия, стационарное лечение детей с COVID-19, смертность детей от COVID-19.

## Introducere

Infecția de COVID-19 a cauzat un imens impact medical, social și economic, în timp record devenind o problemă imperioasă de sănătate publică. Recomandările internaționale elaborate pentru gestionarea acestei infecții au fost integrate în diferită măsură în documentele reglatorii naționale, cum ar fi protocoalele clinice, ghidurile și recomandările practice, strategiile de management ale pandemiei locale, fiind adaptate în dependență de situația epidemiologică, gradul de dezvoltare a sistemului de sănătate, posibilitățile economice ale țării, dar și de gradul de conștientizare a populației largi privind riscurile de expunere și complianța la politicile implementate, care rezidă din gradul de încredere în sistemul propriu de sănătate. În această ordine de idei, sistemul de sănătate din Republica Moldova (RM) pe parcursul pandemiei (2020-2023) a dezvoltat și implementat o strategie proprie de management al pacientului pediatric cu COVID-19, aliniindu-se pe parcurs către recomandările și dovezile publicate/acumulate de către experții internaționali, dar și formându-și propria experiență managerială.

Astfel, **scopul** studiului a constat în analiza modului în care au fost gestionate cazurile de COVID-19 la copii în timpul epidemiei de coronavirus de tip nou (SARS-CoV-2), cu accent pe elaborarea unor recomandări pentru organizarea asistenței medicale în urgențe de sănătate publică.

## Materiale și metode

A fost efectuat un studiu mixt, cantitativ și calitativ, metodele de cercetare fiind epidemiologică, biostatistică, istorică și analitică. Ca instrumente de cercetare au fost folosite bazele de date și rapoartele epidemiologice referitoare la cazurile de COVID-19 la copii, Pubmed, MEDLINE, COVerAGE-DB. Populația țintă a studiului a fost reprezentată de cazurile pediatrice spitalizate cu COVID-19, iar eșantionul a inclus un număr de 56813 astfel de cazuri.

## Rezultatele și discuții

În Republica Moldova, primul caz de COVID-19 a fost înregistrat la 7 martie 2020, iar pe parcursul a trei ani de pandemie, au fost identificați 618774 de pacienți cu COVID-19. Incidența acestei infecții a fost de 15173,46 la 100000 locuitori, iar rata de fatali-

tate (IFR) a constituit 1,96% (COVID-19 Dashboard Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)).

Din totalul de cazuri de COVID-19 înregistrate, 56813 au implicat copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, ceea ce a constituit 9,18% din numărul total de cazuri depistate în țară. Dacă raportăm aceste date la numărul total de copii în RM, care este de 610237 (conform datelor Biroului Național de Statistică - BNS), atunci cazurile pediatrice de COVID-19 au alcătuit 9,3% (56813/610237) din totalul cazurilor raportate de RM. Datele publicate în sursele din literatura de specialitate enunță o rată mai înaltă a îmbolnăvirilor cu COVID-19 printre copii, raportată atât la numărul total de cazuri depistate, cât și la numărul total al populației pediatrice. Spre exemplu, până în luna mai 2023, în SUA, cazurile de COVID-19 printre copiii cu vârsta de 0-17 ani au reprezentat 17,9% (15.587.232/86.839.098) din totalul cazurilor raportate, cota parte a copiilor din această categorie de vârstă constituind 22,3% din totalul populației [1]. Aceste cifre sunt în concordanță cu datele din studiile de seroprevalență efectuate în SUA [7], care indică o rată foarte înaltă (96,3%) de seroprevalență în rândul copiilor. De menționat că numărul absolut al cazurilor pediatrice, dar și ponderea lor în totalul de cazuri de COVID-19, au înregistrat o creștere semnificativă pe parcursul întregii perioade de pandemie. Astfel, în anul 2020, au fost diagnosticate 8093 de cazuri la copii, reprezentând 5,59% din totalul cazurilor înregistrate, în 2021 acest număr a crescut la 18403 de cazuri (7,95% din total), în 2022 la 27645 de cazuri (12,52%), iar în primele trei luni ale anului 2023 au fost raportate 2672 de cazuri la copii (12,2% din total). Dacă încercăm să corelăm aceste date cu cele din studiile de prevalență, în special cu cel efectuat în RM de către Agenția Națională pentru Sănătate Publică (ANSP) în decembrie 2020 (seroprevalența SARS-CoV-2 printre copii 0-18 ani a constituit 42,45% (44,3%, 43,0% și 69,1% în grupurile de vârstă (0-4 ani, 5-11 ani și 12-18 ani, respectiv - date ANSP, nepublicate), putem concluziona că numărul de cazuri asimptomatice/atipice/nediagnosticate la copii era impunător, iar cifra reală de îmbolnăviri, probabil depășea datele înregistrate oficial. La momentul respectiv, în țară erau înregistrate cumulativ doar 8093 cazuri de COVID-19 la copii, ceea ce constituia 1,32% din numărul total de copii înregistrat, conform BNS. Pe parcursul anilor următori, indicii de morbiditate COVID-19 printre copii au crescut, dar cu siguranță nu au reflectat situația epidemiologică reală. Acest fapt s-a datorat în egală măsură ponderii foarte înalte a cazurilor asimptomatice și ușoare la copii, dar și testării insuficiente a tuturor cazurilor suspecte

de COVID-19 [11]. Odată cu introducerea testelor rapide de diagnostic în farmacii, acest fenomen a luat o amploare și mai mare. De astfel, situația a fost similară pe întreg globul, fiind estimat că supravegherea bazată pe raportarea cazurilor confirmate de COVID-19 a subestimat numărul de copii infectați cu SARS-CoV-2 mai mult decât alte categorii de vârstă, iar monitorizarea continuă a seroprevalenței anticorpilor SARS-CoV-2 la copii ar putea oferi date importante pentru strategiile de prevenire și vaccinare [4, 6]. Structura de vârstă a cazurilor confirmate la copii s-a modificat pe parcursul pandemiei. Astfel ponderea sugarilor (copii cu vârsta de 0-1 an) a crescut de circa 2,5 ori, de la 5,23% în anul 2020 până la 13,1% în 2022, în special în perioadele de dominație a variantelor Delta și Omicron.

Numărul total de copii spitalizați a fost în creștere pe parcursul anilor 2022-2023 (3312, 4697 și 5341 de copii pentru anii 2020, 2021 și 2022, respectiv). De notat structura de vârstă, în special numărul de sugari internați în spitale, care a variat de la 343 în 2020 la 727 în 2021 și 2263 în anul 2022, reprezentând o pondere de 10,4%, 15,5% și 42,4 din totalul pacienților spitalizați pentru anii 2020, 2021, și 2022, respectiv. Această creștere spectaculoasă se datorează sporirii afectării copiilor de vârstă fragedă, gradului de severitate crescut al evoluției COVID-19 în acest grup de vârstă [9], dar și cerințelor privind obligativitatea internărilor în staționar conform criteriilor de spitalizare, stabilite în Protocolul Clinic Național 371 (PCN 371) „Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)” în toate edițiile sale de la I la VIII.

Cerințele PCN 371 au fost concordate cu evaluările situaționale referitoare la dimensiunile morbidității/mortalității COVID-19, varianta dominantă a SARS-CoV-2 la momentul respectiv și impactul asupra sistemului de sănătate. S-au luat în considerare și datele inițiale insuficiente cu privire la severitatea, complicațiile și particularitățile de evoluție a COVID-19 la copii, precum și condițiile de nutriție și sănătate, aspecte sanitare și igienice, nivelul de școlarizare a mamelor și vulnerabilitățile economice. Astfel, ponderea copiilor spitalizați cu COVID-19 în RM a constituit 40,9%, 25,5% și 19,3% din numărul total de copii confirmați cu infecția cu SARS-CoV-2 pentru anii 2020, 2021 și 2022, respectiv. De menționat că, în pofida faptului că anul 2022 a înregistrat cel mai mare număr de spitalizări în rândul copiilor, ponderea acestora (19,3%) a fost cea mai mică în comparație cu anii precedenți, ținând cont de creșterea exponențială a numărului de cazuri COVID-19 la copii.

Datele noastre sunt în concordanță cu un studiu canadian [12], care examinează creșterea semnificativă a numărului de cazuri pediatrice cu COVID-19

spitalizate în 64 spitale pe parcursul valurilor 5-6, în care varianta Omicron era dominantă (decembrie 2021 - mai 2022), comparativ cu 1-4 (variante dominante de tip sălbatic, variante mixte Alpha, Beta și/ sau Gamma: martie 2020 - decembrie 2021). Cercetătorii canadieni afirmă că, deși numărul de spitalizări a crescut, proporția pacienților pediatrice cu COVID-19 internați în Secțiile de Terapie Intensivă și Reanimare (STIR) a fost semnificativ mai mică, dar proporția celor care au necesitat ventilație mecanică în timpul valurilor 5 și 6 – mai mare. Aceste constatări pot fi atribuite, probabil, apariției unei variante potențial mai puțin virulente a SARS-CoV-2, imunității naturale dezvoltate în urma infecțiilor anterioare cu acest virus, dar și îmbunătățirii în gestionarea COVID-19 de-a lungul timpului.

Distribuția pacienților pediatrice cu COVID-19 în rețeaua de spitale a RM a fost reglementată de documentele directive ale MSMP/MS; PCN-371; ghidurile practice și recomandările ANSP, condiționate de evaluările situaționale asupra nivelurilor de morbiditate COVID-19, asigurarea cu specialiști (infecționiști-pediatri, pediatri, specialiști în terapie intensivă și reanimare cu competențe în pediatrie), asigurarea cu utilaje medicale necesare, posibilitățile de asigurare a controlului infecției și impactul general asupra sistemului de sănătate.

Pe parcursul anului 2022, marcat de valurile Delta-Omicron, numărul total de copii cu COVID-19 în Republica Moldova s-a triplat, crescând de la 8093 în 2020 la 27645 în 2022. Cu toate acestea, numărul de spitalizări pediatrice condiționate de COVID-19 a crescut doar de 1,6 ori, fapt condiționat de o pondere mai mică a cazurilor severe, care sunt provocate de varianta Omicron. De notat, însă afectarea mai frecventă în această perioadă a sugarilor și a copiilor de vârstă mică. Datele noastre referitor la morbiditatea prin COVID-19 a copiilor și creșterea spitalizărilor, în special a sugarilor, în perioada Omicron, sunt în concordanță cu cele oferite de un studiu recent publicat al colegilor din România [8], care relatează că numărul copiilor internați pentru COVID-19 a crescut odată cu apariția variantei Omicron (65,0% din toți copiii internați în spital de la debutul pandemiei). Aceeași tendință este raportată și de către alți cercetători [5, 13]. Se constată că variantele B.1.617.2 Delta și B.1.1.529 Omicron au afectat o proporție semnificativă a populației pediatrice, determinând manifestări clinice severe și, ca urmare, o creștere a ratei de spitalizare [10].

În RM, pe parcursul anilor 2020-2022, nouă copii au decedat din cauza COVID-19. Aceste decese au inclus un copil în anul 2020, cinci în 2021 și trei în anul 2022. De menționat că patru dintre acești copii aveau vârsta de până la un an (un copil de 3 luni și

trei nou-născuți), un copil din grupul de vârstă 1-7 ani (de 2 ani) și patru copii din grupul de vârstă 7-18 ani (cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani). Toți acești copii aveau și alte afecțiuni concomitente severe, cum ar fi sepsis ciroză hepatică etc. Astfel, în RM rata de deces din cauza COVID-19 la copii a constituit 0,16, 0,8 și 0,49 la 100 000 copii pentru anii 2020, 2021 și 2022, respectiv. În dependență de vârstă s-au atestat devieri importante, cei mai afectați fiind copiii până la 3 luni (în categoria copiilor de până la un an).

Datele publicate de cercetătorii din SUA demonstrează rate de deces similare sau chiar mai mari la unele categorii de vârstă. Astfel, rata de deces printre copii de 0-19 ani a fost de 1,0 la 100 000. În perioada de studiu, ratele de deces cauzat de COVID-19 la sugari au fost de 4,3 decese la 100 000, la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani - 0,6 la 100 000, pentru cei cu vârsta cuprinsă între 5 și 9 ani - 0,4 la 100 000, pentru cei cu vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani - 0,5 la 100 000, iar pentru cei cu vârsta cuprinsă între 15 și 19 ani, rata de deces a crescut până la 1,8 la 100 000 de locuitori [9].

În unul dintre revirurile efectuate în baza datelor colectate din șapte țări dezvoltate (Franța, Germania, Italia, Spania, Coreea de Sud, Anglia și SUA), rata de deces cauzat de COVID-19 la copii a fost de 0,17 la 100.000 de locuitori [2].

În Republica Moldova, rata de fatalitate (IFR) a COVID-19 la copii a atins valori cuprinse între 0,01%, 0,03% și 0,01% pentru anii 2020, 2021 și 2022, respectiv. Datele disponibile au permis calcularea ratei de fatalitate în două grupuri de vârstă: 0-1 an și 1-18 ani. Astfel, cea mai înaltă valoare a IFR (0,03%-0,25%) a fost identificată la copiii sugari, iar trebuie de menționat că toți copiii din acest grup erau cu vârsta de până la 3 luni, inclusiv trei nou-născuți. Aceste date sunt în concordanță cu cele publicate în alte studii care au evidențiat un risc mai mare de evoluție severă, complicații și deces la copiii de până la 3 luni cu COVID-19. De asemenea, studiile științifice au constatat că IFR-ul median global a scăzut cu aproximativ 33% între 15 aprilie 2020 și 1 ianuarie 2021, de la 0,466% (IQR 0,223-0,840) la 0,314% (0-143-0-551). Cu toate acestea, estimările IFR și ale mortalității specifice vârstei arată că copiii sub 5 ani prezintă un risc de deces mai mare decât copiii cu vârsta cuprinsă între 10-14 ani sau chiar 15-19 ani [7].

Conform bazei de date COVERAGE-DB, care include informații despre decese COVID-19 dezagregate pe vârste din 95 de țări, decesele înregistrate în grupul de vârstă 0-19 ani au constituit 17491 (0,4%) de cazuri din totalul de 4,4 milioane de decese înregistrate în aceste teritorii. IFR COVID-19 în perioada 2020-2022 a constituit 0,02%, valoarea lui variind în

funcție vârsta copiilor, anul de pandemie, măsurile restrictive aplicate și alți factori. Baza de date oferă, de asemenea, acces la date privind cazurile de deces dezagregate pe vârste în funcție de clasificarea țării conform Băncii Mondiale în dependență de venituri, RM fiind inclusă în grupul țărilor cu venituri medii-superioare. În acest grup, valorile IFR au fost cele mai înalte în grupul de vârstă 0-4 ani, atingând valoare maximă în anul 2020 (1,04%) și micșorându-se la 0,33% către anul 2022. Datele privind IFR înregistrate în RM corelează în mare măsură cu cele extrase din baza de date menționată. Acest fapt se datorează mai ales măsurilor de management al infecției cu SARS-CoV-2 la copii (spitalizarea obligatorie la prima etapă, concentrarea pacienților pediatrici în clinicile specializate din Chișinău, transferurile inter-spitalicești operative, elaborarea și respectarea traseelor destinate copiilor și respectarea PCN-371). Cu toate acestea, trebuie menționată și capacitatea redusă de testare (subdiagnosticarea cazurilor), în special la faza inițială a pandemiei, precum și distribuția diferită pe grupuri de vârste, ceea ce ar putea produce o oarecare marjă de eroare în raportarea datelor.

Informațiile cu privire la decesele pediatrice cauzate de COVID-19 din RM arată că majoritatea deceselor în populația de copii au avut loc în anul 2021 (5 din 9, adică 55,55%), în special în lunile octombrie - decembrie 2021 (4 din 9 - 44,44%), în timpul dominării circulației variantei Delta al virusului SARS-CoV-2.

Opinia factorilor de decizie implicați în managementul spitalicesc al cazurilor de COVID-19 la copii pe perioada pandemiei a fost examinată în cadrul a trei focus-grupuri, care au inclus manageri și factori de decizie de nivel central - MSMPS/MS, ANSP (11 persoane), manageri de asistență spitalicească de nivel municipal/republican din municipiul Chișinău, manageri ai Direcției Generale de Asistență Medicală și Socială, mun. Chișinău (6 persoane), manageri de asistență spitalicească de nivel raional (7 persoane). Opinia acestor factori de decizie implicați în managementul spitalicesc al cazurilor de COVID-19 la copii în perioada pandemică a fost aproape unanimă și a apreciat managementul pacientului pediatric cu COVID-19 ca fiind unul de înaltă calitate, calificat și responsabil. S-a subliniat necesitatea instituirii unui spital infecțios pediatric de nivel terțiar, fortificarea capacităților secțiilor de boli infecțioase prin specialiști, spații și utilaje adecvate. De asemenea, factorii de decizie au propus definirea unui sistem de referire a pacientului pediatric sever infecțios, atât în perioadele epidemice, cât și în cazurile sporadice de infecții severe, optimizarea comunicării cu toate nivelurile ierarhice ale sistemului de sănătate.

## Concluzii

În Republica Moldova, managementul cazurilor de COVID-19 la copii a fost adaptat la situația epidemiologică, tulpina predominant circulantă a SARS-CoV-2, numărul și severitatea copiilor afectați, precum și la posibilitatea sistemului spitalicesc de a face față fluxului de pacienți. Cu toate acestea, au existat și probleme stringente ale managementului pacienților pediatric cu COVID-19, cum ar fi insuficiența resurselor umane specializate - infecționiști-pediatri, specialiști în reanimare și terapie intensivă cu competențe în pediatrie, epidemiologi de spital; insuficiența spațiilor spitalicești destinate tratamentului copiilor cu COVID-19, lipsa capacităților/unui spital pediatric infecțios de referință de nivel terțiar; dificultăți în comunicarea intersectorială în vederea ajustării fluxurilor de copii cu COVID-19; insuficiența de informație accesibilă vizând numărul de copii spitalizați, numărul de paturi pediatrice destinate acestui contingent, numărul de paturi de TIR, distribuția lor teritorială. Aceste aspecte reprezintă provocări importante pentru sistemul de sănătate și necesită atenție continuă și îmbunătățiri în viitor.

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

## Lista abrevierilor

ANSP – Agenția Națională pentru Sănătate Publică  
 BNS - Biroul Național de Statistică  
 CSSE - COVID-19 Dashboard Science and Engineering  
 IFR - Rata de fatalitate a infecției  
 JHU - Universitatea John Hopkins  
 MSMPS - Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale  
 OMS- Organizația Mondială a Sănătății  
 PCN - Protocol Clinic Național  
 SARS-CoV-2 - Coronavirusul de tip nou  
 STIR – Secția Terapie Intensivă și Reanimare

## Bibliografie

- American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Available at [services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/](https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/),
- Bhopal S. S., Bagaria J., Olabi B. et al. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5:e12.
- Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023, April 05. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.
- Clarke Ken J. M. Jones, Deng Y. et al. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies - Statele Unite, septembrie 2021-februarie 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Apr 29;71(17):606-608.
- Cloete J., Kruger A., Masha M. et al. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 May;6(5):294-302.
- Couture A., Lyons B. C., Mehrotra M. L. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Seroprevalence and Reported Coronavirus Disease 2019 Cases in US Children, August 2020-May 2021. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Jan 30;9(3):ofac044.
- COVID-19 Forecasting Team Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis *The Lancet* 2022, Volume 399, Issue 10334, 1469 – 1488.
- Drăgănescu A. C., Miron V. D., Săndulescu O. et al. Omicron in Infants-Respiratory or Digestive Disease? *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 23;13(3):421.
- Flaxman S., Whittaker C., Semenova E. et al. Assessment of COVID-19 as the Underlying Cause of Death Among Children and Young People Aged 0 to 19 Years in the US. *JAMA Netw Open.* 2023 Jan 3;6(1):e2253590.
- Khemiri H., Ayouni K., Triki H. et al SARS-CoV-2 infection in pediatric population before and during the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variants era. *Virol J.* 2022 Sep 8;19(1):144.
- Birca L., Spataru D., Cornilov S. et al. Epidemiological features of COVID-19 family outbreaks in children. *One Health & Risk Management* 2 (4), 2021, 93-100.
- Mitchell R., Cayen J., Thampi N. et al. Trends in Severe Outcomes Among Adult and Pediatric Patients Hospitalized With COVID-19 in the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, March 2020 to May 2022. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 3;6(4):e239050.
- Torjesen I. Covid-19: Omicron variant is linked to steep rise in hospital admissions of very young children. *BMJ.* 2022 Jan 14;376:o110.

## Autor corespondent:

**Ludmila Birca**, Director IMSP SCMBCC,  
 dr. șt. med.; conf. universitar  
 Catedra de boli infecțioase,  
 USMF Nicolae Testemițanu,  
 șef Clinica de Boli Contagioase de Copii  
*Valentina Halitova*,  
 tel:+37379508934,  
 e-mail: ludmila.birca@usmf.md

## PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE TUBERCULOZEI ÎN COINFEȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Evelina LESNIC<sup>1</sup>, Alina MALIC<sup>1</sup>, Adriana NIGULEANU<sup>1</sup>, Tatiana OSIPOV<sup>1</sup>, Igor IVANEȚ<sup>1</sup>, Serghei GHINDA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Republica Moldova

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc, Republica Moldova

### Rezumat

Infecția cu HIV determină cea mai severă imunosupresie, fiind un factor de risc major pentru îmbolnăvirea de TB. Scopul studiului a constat în evaluarea particularităților evolutive ale pacienților cu TB în contextul infecției cu HIV, luând în considerare gradul de imunosupresie, cu scopul de a oferi recomandări pentru îmbunătățirea managementului clinic. S-a realizat o cercetare prospectivă selectivă, în care au fost incluși 86 de pacienți cu TB, distribuiți în eșantionul de studiu care a cuprins 38 de cazuri cu TB, diagnosticată pe fondul sindromului de imunodeficiență achiziționată (SIDA), stabilită conform nivelului  $CD4+ \leq 200/\mu L$ , și eșantionul de control cu 48 de cazuri de TB cu  $CD4+ \geq 200/\mu L$ . Factorii de risc pentru dezvoltarea TB în contextul SIDA au fost: reședința rurală, nivelul redus de școlarizare, patologiile psihice și tulburările comportamentale. Succesul terapeutic a fost diminuat, iar rata deceselor a fost mare în ambele grupuri de pacienți, fapt ce relevă impactul condițiilor asociate infecțiilor de bază. În calitate de recomandări se sugerează că screeningul asociat pentru TB și HIV trebuie efectuat la toate grupurile social vulnerabile, urmat de aplicarea măsurilor de prevenție primară și de abordarea terapeutică individualizată.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, HIV, rezultat terapeutic

### Summary

**The clinical peculiarities of tuberculosis in co-infection with human immunodeficiency virus infection**

HIV infection causes the most severe immunosuppression, considered the major risk factor for TB. The purpose of the study was to evaluate the clinical characteristics of patients with TB-HIV co-infection according to the level of the immune deficiency in order to establish recommendations to improve the clinical case-management. A prospective, selective research that included 86 patients with TB distributed in the study group which included 38 cases with TB evolved on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), established according to the level of  $CD4+ \leq 200/\mu L$  and the control group with 48 TB cases with  $CD4+ \geq 200/\mu L$ . Risk factors for TB on AIDS were: rural residence, low level of education and mental disorders. Treatment success was low and the death rate was high in both groups, showing the impact of other associated conditions. As recommendations was established that the complex screening for TB and HIV should be performed in all social-vulnerable groups, fortified by the primary prevention and individualized therapeutic approach.

**Keywords:** tuberculosis, HIV, treatment outcome

### Резюме

**Клинические особенности туберкулеза при сочетании с инфекцией с вирусом иммунодефицита человека**

ВИЧ-инфекция вызывает наиболее тяжелую иммуносупрессию и является основным фактором риска заболевания туберкулезом (ТБ). Цель исследования составило оценить клинические особенности больных ТБ, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией в соответствии с уровнем иммунодефицита для выработки рекомендаций по улучшению клинического ведения. Проведено проспективное исследование, включающее 86 больных ТБ, распределенных в группу исследования, включающую 38 больных ТБ с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), установленного по уровню  $CD4+ < 200/\mu L$  и контрольная группа с 48 больных ТБ с  $CD4+ \geq 200/\mu L$ . Факторами риска развития ТБ при СПИД были: проживание в сельской местности, низкий уровень образования, психические патологии. Доля излеченных была понижена, а уровень смертности был высоким в обеих группах, что отражает влияние других факторов, связанных с основными инфекциями. В качестве рекомендаций предлагается комбинированный скрининг на ТБ и ВИЧ во всех социально уязвимых групп населения, подкрепленный применением мер первичной профилактики и индивидуализированным терапевтическим подходом.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ, результат лечения

### Introducere

Tuberculoza (TB) reprezintă o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate la nivel global [1]. Pandemia de COVID-19 a determinat o reducere a notificării cazurilor de TB de la 7.1 milioane de cazuri în 2019 la 5.8 milioane în 2020, reprezentând o reducere de 18% [2]. Cel mai mult au fost afectate India, Indonezia și Filipine din cauza barierelor în accesarea serviciilor medicale. Reducerea numărului de cazuri notificate s-a asociat cu creșterea numărului de cazuri nediagnosticate cu TB și coinfectate cu HIV, netratate, cât și cu creșterea mortalității și exinderea transmiterii infecțiilor în comunitate [2]. Se estimează că în 2021, numărul de decese în rândul pacienților cu TB a fost de 1.4 milioane printre persoanele HIV-negative și 187.000 la persoanele HIV-pozitive [3].

Reducerea netă a notificării cazurilor de TB în 2021 comparativ cu 2015 a fost de doar 10%, fiind doar o jumătate din indicatorul milestone al Strategiei End TB, care pune accent pe soluționarea multisectorială a factorilor care influențează sănătatea: sărăcia, subnutriția, fumatul, infecția cu HIV și diabetul [3]. În cadrul reuniunii de rang înalt a Națiunilor Unite în anul 2023, s-a menționat că tratamentul chimiopreventiv pentru infecția tuberculoasă trebuia să acopere 6 milioane de persoane HIV-pozitiv în perioada 2018-2022. Cu toate acestea, s-au administrat în final 10.3 milioane de cure chimiopreventive, depășind cu 180% estimările inițiale [4].

Infecția cu HIV reprezintă cea mai severă formă de imunosupresie și este considerată un factor de risc major pentru infecția și îmbolnăvirea de TB, care este de 16-31 de ori mai mare comparativ cu persoanele cu statut HIV negativ [1]. Progresarea infecției tuberculoase latente spre boala activă se desfășoară în proporție de 37% în primele 6 luni de la prima expunere și de 2-5% în următorii 2 ani. La persoanele cu HIV, TB poate să apară în orice stadiu clinic, indiferent de nivelul celulelor CD4+, însă este cel mai frecvent diagnosticată în stadiile avansate, când imunitatea este grav compromisă. Conform ghidului CDC, infecția cu HIV parcurge câteva stadii clinice, clasificate în funcție de numărul de celule CD4+: stadiul I corespunde cu nivelul CD4+ > 500/μL; stadiul II are nivelul CD4+ între 200 și 500/μL, iar stadiul III are un număr CD4+ ≤ 200/μL [1]. Sindromul imunodeficienței achiziționate (SIDA) se constată atunci când numărul de CD4+ este ≤ 200/μL și/sau se depistează cel puțin o infecție oportunistă. În absența unui tratament antiretroviral, SIDA se dezvoltă de obicei într-un interval de 8-10 ani de la infectarea inițială cu HIV, manifestându-se predominant prin TB evolutivă și simptomatologia infecțiilor oportuniste [5]. Germeii oportuniști care cauzează cel mai frecvent infecții pe fundal de SIDA se numără: *Pneumocystis jiroveci*, micobacteriile atipice, polyomavirusurile umane (virusul JC și BK), virusurile herpetice, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium parvum*, *Candida albicans* și germeni patogeni sunt *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii* și *Salmonella enterica*. Pneumonia cu *P. jiroveci* prezintă cele mai mari dificultăți de diagnostic diferențial cu TB pulmonară din cauza aspectului clinico-radiologic asemănător. Totuși, criteriul microbiologic, respectiv depistarea bacililor acido-alcoolo-rezistenți (BAAR) la colorația Ziehl-Neelsen al sputei, reprezintă o dovadă sugestivă pentru diagnosticul TB pulmonare, în

timp ce identificarea corpusculilor intrachistici sub formă de puncte albastri în lavajul bronho-alveolar caracteristice pentru *P. jiroveci* este considerată standardul de aur pentru diagnosticul etiologic al acestor patologii [6].

În contextul epidemiologic actual din Republica Moldova, ponderea co-infecției TB/HIV la cazurile noi și recidive de TB în 2018 a fost de 8,2%, totalizând 248 de cazuri de tuberculoză diagnosticate la persoanele infectate cu HIV [7]. Conform protocolului clinic național (PCN)-123, toți adulții cu statut HIV pozitiv sunt supuși anual unui examen radiologic, iar copiii li se efectuează testul cutanat la tuberculină. În dependență de rezultatele investigațiilor clinice și de laborator, se decide administrarea tratamentului antituberculos sau chimiopreventiv, în funcție de caz. De asemenea, pacienții diagnosticați cu TB activă, sunt consiliați și testați la markerii HIV, prin testul Elisa pentru determinarea antigenului p24 și testul rapid pentru detectarea anticorpilor [6]. Studiile operaționale efectuate în Republica Moldova au demonstrat că infecția cu HIV netratată reprezintă principala cauză a decesului pacienților cu TB, din cauza evoluției sale rapid progresive, care duce la deteriorarea tuturor funcțiilor vitale. Cu toate acestea, relația dintre aceste fenomene și gradul de imunosupresie nu a fost stabilită [8].

**Scopul** acestui studiu a fost de a evalua particularitățile evolutive ale pacienților diagnosticați cu TB pe fundalul infecției cu virusul imunodeficienței umane, în vederea formulării de recomandări pentru îmbunătățirea managementului clinic în aceste cazuri.

## Materiale și metode

S-a efectuat o cercetare descriptivă, structurată ca un studiu prospectiv selectiv și longitudinal, care a inclus un eșantion de 86 de pacienți diagnosticați cu TB și coinfectați cu HIV. Pentru a atinge scopul propus, au fost utilizate diverse metode de cercetare, precum: istorică, epidemiologică, de observare directă, de analiză a documentației, statistică, matematică și comparativă.

Criteriile de includere în cercetare au fost următoarele: a) diagnosticul de TB cu localizare pulmonară și/sau extrapulmonară; b) înregistrarea TB s-a produs în perioada 2022-2023 în instituțiile medico-sanitare publice ale mun. Chișinău, pacienții fiind spitalizați în subdiviziunile clinice ale Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie; c) acordul informat semnat. Lotul general care a întrunit criteriile de includere a



fost divizat în 2 eșantioane: 1) eșantionul de studiu (ES), alcătuit din 38 de pacienți diagnosticați cu TB pe fundalul SIDA, confirmată prin numărul celulelor CD4+ mai mic decât 200/ $\mu$ L și 2) eșantionul de control (EC), format din 48 de pacienți cu un număr de celule CD4+ mai mare de 200/ $\mu$ L. Diagnosticul de TB a fost stabilit în conformitate cu recomandările OMS în baza criteriilor clinice (prezența semnelor clinice ale sindromului de intoxicație și bronhopulmonar), radiologice (pentru localizarea pulmonară - patternul opacităților infiltrative, nodulare, destrucțiilor și hilului lărgit) și microbiologice (microscopia sputei la BAAR, GeneXpert MTB/Rif, cultura pe mediile convenționale). S-au aplicat următoarele definiții stipulate în PCN-123: localizare (pulmonar/extrapulmonară), tipul de caz (caz nou/retratament), statut microbiologic (pozitiv/negativ) în conformitate cu recomandările OMS stabilite în PCN-123 „Tuberculoza la adult” [9]. De asemenea, s-au utilizat definițiile din PCN – 211 „Infecția cu HIV la adult și adolescent” privind stadializarea clinică a infecției cu HIV de la stadiul asimptomatic până la stadiul SIDA conform cel puțin unei afecțiuni caracteristice și a gradării imunodeficienței în funcție de numărul de celule CD4+/ $\mu$ L [10]. Metodele de investigare utilizate în cadrul studiului au fost: examenul radiologic și tomografia plană a toracelui în două proiecții; examenul microbiologic al sputei (bacterioscopia sputei la colorația Ziehl-Neelson pentru depistarea BAAR și colorația Giemsa pentru *P. jiroveci*), examenul bacteriologic (cultura pe mediul clasic solid Lowenstein-Jensen), metoda molecular genetică (GeneXpert MTB/Rif și/sau GeneXpert MTB/Rif ultra). De asemenea, au fost realizate și alte investigații, după cum urmează: analiza generală a sângelui, analiza urinei, examenul biochimic al serului (transaminazele, ureea, creatinina, lactat dehidrogenaza), testele la marcherii HIV (Elisa pentru antigenul p24, test rapid pentru anticorpi, dozarea încărcăturii virale).

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat prin metode de analiză variațională, iar materialul acumulat a fost supus unei verificări cantitative și calitative, după care s-a procedat la repartizarea materialului în grupuri simple și complexe. Veridicitatea statistică a fost evaluată conform criteriului *t Student*. Semnificativ a fost determinată de valoarea  $p < 0,05$ . Pentru gradarea riscului, s-a efectuat regresia multiplă liniară (RML).

## Rezultate

Analizând particularitățile biologice ale pacienților din eșantioanele selectate, s-a constatat că eșantionul de studiu (ES) a inclus 20 de bărbați

(52.6%) și 18 femei (47.4%), cu un raport bărbați/femei (B/F) de 1,1/1. În eșantionul de control (EC), bărbații au constituit 31 (64.1%) și femeile 17 (35.4%), cu un raport B/F de 1.7/1. A fost evidentă o predominare ne semnificativă a bărbaților în EC comparativ cu ES. Distribuind pacienții în grupuri de vârstă conform clasificării OMS, s-a observat o predominare semnificativă a grupului cu vârsta între 25 și 34 de ani, precum și a grupului cu vârsta peste 65 ani în EC, respectiv 12 pacienți (25%) 4 (10.5%) și 0 vs. 4 (8.3%). Regrupând pacienții în două categorii de vârstă, de până și peste 45 de ani, s-a constatat o predominare semnificativă a celor de până la 45 de ani în ES (21 pacienți, 53.7%) comparativ cu EC (18 pacienți, 41.5%) și a celor de peste 45 de ani în EC (30 pacienți, 62.5%) în comparație cu ES (17 pacienți, 44.7%) ( $p < 0.05$ ). La analiza regresiei multiple liniare (RML), vârsta de până la 45 de ani s-a determinat a fi un factor de risc mic de îmbolnăvire de TB pe fundal de SIDA OR=1.30 (95%ÎI: 0.6-2.93). Evaluând reședința pacienților, s-a observat că locuitorii mediului urban au predominat semnificativ în EC (64.6%) vs. 16 (42.1%), în timp ce locuitorii mediului rural au prevalat în ES: 18 (47.4%) vs. 12 (25%) în EC, cu același prag de semnificație statistică ( $p < 0.05$ ). Prin intermediul analizei statistice efectuată prin RML, s-a stabilit că reședința rurală a reprezentat un factor de risc mediu pentru dezvoltarea TB pe fundal de SIDA, evaluat cu OR=2.2 (95%ÎI: 1.07-5.74). De menționat că fiecare al zecelea pacient din ambele eșantioane a fost fără un loc de trai stabil (FLT). Aceste constatări și date sunt prezentate în detaliu în tabelul 1.

Evaluând statutul socioeconomic al bolnavilor investigați, am constatat că bolnavii neangajați, care nu dispuneau de o sursă financiară proprie de existență, au predominat ușor în ES, în număr de 21 (55.3%) față de 20 (41.7%) din EC. Pacienții cu statut de persoane care beneficiază de surse financiare bugetare non-salariale, precum alocații sociale pentru pensie și dizabilitate, au predominat ne semnificativ în EC (16 pacienți, 33.3%) față de ES (9 pacienți, 23.7%). Analiza statistică prin RML a stabilit că statutul economic vulnerabil (care include neangajați, persoane cu dizabilități, pensionari) a reprezentat un factor de risc mic pentru dezvoltarea TB pe fundal de SIDA, cu OR=1.35 (95%ÎI: 0.83-1.34). Pacienții cu nivel redus de școlarizare au predominat statistic semnificativ în ES (21 de persoane, 55.3%) comparativ cu EC (15 pacienți, 31.2%), ( $p < 0,05$ ) și a constituit un factor de risc mediu de îmbolnăvire OR=2.71 (95%ÎI: 1.23-6.54).

Tabelul 1

Distribuția conform particularităților biologice și reședinței (%)

Indicatori	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	Valoarea P
Bărbați	20 (52.6±8.1)	31 (64.6±6.9)	>0.05
Femei	18 (47.4±8.1)	17 (35.4±6.9)	>0.05
18-24 ani	1 (2.6±2.1)	2 (4.2±2.9)	>0.05
25-34 ani	4 (10.5±4.6)	12 (25.0±6.3)	>0.05
35-44 ani	12 (31.6±7.5)	16 (33.3±6.8)	>0.05
45-54 ani	16 (42.1±8.1)	8 (16.7±5.7)	>0.05
55-64 ani	5 (13.2±5.5)	6 (12.5±4.8)	>0.05
65+	0	4 (8.3±5.4)	>0.05
urban	16 (42.1±8.1)	30 (62.5±6.9)	>0.05
rural	18 (47.4±8.1)	12 (25.0±6.2)	<0.05
FLT	5 (13.1±5.4)	6 (12.5±4.8)	>0.05

**Notă:** n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P\* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student; Es-eroarea standard.

Pacienții cu tulburări mentale și de comportament au predominat în ES (16 pacienți, 42.1%) față de EC (9 pacienți, 18.7%). Același rezultat este valabil și în cazul pacienților cu alcoolism cronic, unde ES a avut 12 pacienți (31.5%) comparativ cu EC care a inclus doar 6 pacienți (12.5%), la același nivel de semnificație statistică ( $p < 0.05$ ). Utilizatorii de droguri au reprezentat o proporție mai mică, fiind în număr de 2 (5.3%) în eșantionul cu SIDA.

Ambele condiții patologice, și anume tulburările mentale cu  $OR=2.96$  (95% $CI$ : 1.13-7.74) și alcoolismul cronic cu  $OR=3.23$  (95% $CI$ : 1.42-6.11) au constituit factori de risc mare pentru dezvoltarea TB pe fundal de SIDA. Factorii cu risc social și epidemiologic, precum istoricul de detenție, revenirea recentă din migrație și contactul tuberculos, au fost stabiliți cu o pondere mică și egală în ambele eșantioane. Tabagismul activ s-a depistat la majoritatea pacienților din ambele eșantioane, iar diabetul zaharat, care este o comorbiditate cu risc imunosupresiv asociat, a fost diagnosticat la fiecare al zecelea pacient din ambele eșantioane (tabelul 2).

Studiind particularitățile de depistare ale bolnavilor investigați, am constatat că personalul medical din instituțiile de asistență medicală primară (AMP) a contribuit la depistarea majorității pacienților din ambele eșantioane, cu o predominare semnificativă în EC (41 de pacienți, 72,3%) în comparație cu 14 bolnavi (52%) în ES. Specialiștii ftziopneumologi sau infecționiștii au depistat semnificativ mai frecvent

pacienții din ES - 24 (58.0%) vs 7 (27.7%), în EC. Depistarea precoce a TB la pacienții cu o simptomatologie evolutivă de până la o lună s-a observat doar în EC, în 9 cazuri (18,7%). Întregul ES a fost depistat având o simptomatologie evolutivă mai îndelungată de o lună. Toți pacienții din ambele eșantioane prezentau tuse cu expectorații muco-purulente, iar un număr limitat de cazuri avea hemoptizii și dureri toracice. Semnele clinice ale sindromului de intoxicație, precum scăderea în greutate, astenia, inapetența/anorexia, s-a stabilit la toți pacienții investigați, în timp ce febra sau subfebrilitatea și transpirațiile profuze au predominat semnificativ în ES - 15 (31,2%) față de 3 (7,9%) cazuri în EC. Subnutriția, inclusiv cașexia ( $IMC < 19 \text{ kg/m}^2$ ), s-a constatat la toți pacienții ES, și doar la fiecare al doilea bolnav din EC (tabelul 3).

Localizarea pulmonară a procesului tuberculos a predominat nesemnificativ în EC - 38 (79,1%) comparativ cu 25 (66.8%) în ES, iar forma diseminată, inclusiv generalizată, care include două localizări extrapulmonare și una pulmonară, a predominat în ES 10 cazuri (26.3%) vs. 6 (12.5%) în EC. Ponderea cazurilor microscopic pozitive, cu pericol epidemiologic de extindere a infecției în comunitatea sănătoasă, a fost similară în ambele eșantioane, iar rezultatele pozitive obținute la însămânțare pe mediile culturale au fost nesemnificativ mai mari în EC - 18 (37.5%) vs. 11 (29.4%). Tuberculoza rifampicin/multidrog rezistentă s-a constatat într-un număr mai mare de cazuri în EC

Tabelul 2

Evaluarea cazurilor conform statutului socioeconomic

Indicatori	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Angajat	8 (21.1±6.6)	12 (25.0±6.2)	>0.05
Neangajat	21 (55.3±8.1)	20 (41.7±41.7)	>0.05
Cu dizabilități	4 (10.5±4.9)	6 (12.5±4.8)	>0.05
Pensionat	5 (13.1±5.4)	10 (20.8±5.8)	>0.05
Nivel jos de școlarizare	21 (55.3±8.1)	15 (31.2±6.9)	>0.05
Tulburări comportamentale/boli psihice	16 (42.1±8.1)	9 (18.7±5.6)	<0.01
Istoric de migrație	5 (13.1±5.6)	8 (16.7±5.4)	>0.05
Istoric de detenție	3 (7.9±4.5)	4 (8.3±3.9)	>0.05
Contact tuberculos	5 (13.1±5.4)	8 (16.7±5.4)	>0.05
Tabagism activ	32 (84.2±5.9)	41 (85.5±5.1)	>0.05
Alcoolism cronic	12 (31.5±7.5)	6 (12.5±4.8)	<0.01
Diabet zaharat	4 (10.5±4.9)	6 (12.5±4.8)	>0.05

**Notă:** n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P\* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student; Es-eroarea standard.

Tabelul 3

Depistarea și semnele clinice principale

Indicator	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Asistența medicală primară	14 (52.0±7.8)	41 (85.5±5.1)	>0.05
Ftiziopneumolog /alți specialiști	24 (58.0±7.8)	7 (14.6±5.1)	>0.05
Precoce depistat (până la 30 de zile)	0	9 (18.7±5.6)	<0.001
Tardiv depistat (până la 30 de zile)	38 (100±0)	38 (84.6±79.1)	<0.001
Tuse cu expectorații muco-purulente	38 (100±0)	65 (100 ±0)	>0.05
Hemoptizii	5 (13.1±5.4)	8 (16.7±5.4)	<0.001
Dureri toracice	3 (7.8±4.3)	4 (8.3±3.9)	>0.05
Subnutriție/cașexie/wasting sindrom	38 (100±0)	28 (58.3±7.1)	<0.001
Subfebrilitate	3 (7.9±4.3)	15 (31.2±6.7)	<0.01
Febă	28 (73.6±7.4)	11 (22.9±6.1)	<0.001

8 (16.7%) față de ES cu 3 cazuri (7.8%). Evaluând condițiile medicale asociate infecției cu HIV și TB, s-a constatat o predominare semnificativă a anemiei în ES - 38 (100%) comparativ cu 29 (60%) în EC, cât și a candidozei orofaringiene - 31 (81.6%) în ES față de 19 (39.6%) în EC. Infecțiile oportuniste determinate de *herpes zoster* și *toxoplasma*, cu afectarea sistemului nervos central, s-au diagnosticat doar în ES (tabelul 4).

S-a evaluat tipul de caz conform expunerii la tratamentul antituberculos, constatându-se o proporție majoritară de cazuri noi în ambele eșantioane, cu o predominare nesemnificativă în EC - 34 (70.8%) comparativ cu eșantionul de studiu (ES) - 23 (60.5%). Recidivele au predominat în EC - 14 cazuri (29.3%) față de ES - 8 (21.1%), iar pacienții recuperați după eșec sau pierdere din supraveghere au fost în număr mai mare în ES - 7 (18.4%) comparativ cu EC - 2 (4.2%)

Tabelul 4

Particularitățile radiologice, microbiologice și terapeutice

Indicatori	ES (n=38, P±Es %)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Pulmonară	25 (65.8±7.6)	38 (79.1±5.8)	>0.05
Extrapulmonară asociată	3 (7.8±4.1)	4 (8.3±3.9)	>0.05
TB diseminată/generalizată	10 (26.3±7.1)	6 (12.5±4.7)	>0.05
Microscopic pozitiv	8 (21.1±6.6)	12 (25.0±6.2)	>0.05
Rifampicin rezistent/TB-MDR	3 (7.8±4.5)	8 (16.7±5.4)	>0.05
Bacteriologic pozitiv	11 (28.9±7.5)	18 (37.5±6.9)	>0.05
Genetic pozitiv	14 (36.1±7.8)	21 (43.7±7.2)	>0.05
Anemie	38 (100±0)	29 (60.5±7.1)	<0.001
Trombocitopenie	7 (18.4±6.4)	2 (4.2±2.8)	>0.05
Candidoza orofaringiană	31 (81.6±6.3)	19 (39.6±7.1)	<0.001
Herpes zoster	6 (15.8±5.9)	0	<0.01
Toxoplasmoză	5 (13.2±5.4)	0	>0.05
Pneumonie cu <i>P. jiroveci</i>	8 (21.1±6.6)	0	<0.01

**Notă:** n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P\* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student; Es-eroarea standard.

cazuri. Tratamentul cu medicamente de linia întâi pentru TB convențional sensibilă s-a administrat într-o proporție nesemnificativ mai mare în ES - 29 (76.4%) vs. 31 (64,6%) în EC, iar pentru TB-MDR într-o proporție mai mare în EC 8 (16.7%) față de 3 (7.8%) în EC. Tratamentul individualizat s-a administrat într-o proporție similară în ambele eșantioane. Rezultatul terapeutic definit ca succes la sfârșitul tratamentului antituberculos s-a stabilit doar la fiecare al treilea pacient din ambele eșantioane, fiind într-o proporție similară cu cei care continuă tratamentul datorită indicațiilor clinice și de laborator. Rata deceselor a fost mare în ES - 9 (23.4%) comparativ cu 9 (18.7%) în EC, în timp ce rata pacienților definiți ca eșec terapeutic sau cei pierduți din supraveghere pe durata tratamentului anti-TB, s-a constatat într-o proporție foarte mică în ambele eșantioane- 2 (5.3%) vs. 4 (8.3%). Datele sunt expuse în tabelul 5.

## Discuții

Cercetarea realizată a evaluat impactul severității deficitului imun asociat infecției cu HIV asupra evoluției TB și rezultatului terapeutic final. Rezultatele studiului au demonstrat că particularitățile biologice caracteristice endemiei tuberculoase, cu predominarea afectării sexului masculin și a grupurilor de vârstă tânără, nu sunt

valabile în cadrul grupului de pacienți cu TB co-infecțai cu HIV, rezultate raportate și în alte studii autohtone și internaționale [1, 7-9]. O particularitate biologică constatată a fost vârsta mai tânără (sub 45 de ani) a pacienților aflați în stadiul SIDA, și vârstă de peste 45 de ani în eșantionul cu un nivel CD4+ mai mare de 200/μL. Rezultatele obținute demonstrează impactul complexității condițiilor asociate genului și vârstei tinere asupra riscului îmbolnăvirii de TB în cadrul SIDA. Predominarea pacienților din mediul urban în EC a demonstrat că reședința în sectoarele municipiului Chișinău permite o accesibilitate optimă la serviciile de screening atât pentru HIV, cât și pentru TB, iar predominarea pacienților din mediul rural, din suburbiile municipiului în eșantionul cu SIDA, relevă dificultatea accesării serviciilor medicale, fapt demonstrat și de alte cercetări [7, 10]. Proporția relativ similară a persoanelor fără loc de trai a confirmat că ambele infecții sunt socio-determinate și că screeningul la TB și HIV trebuie efectuat concomitent tuturor persoanelor care locuiesc în precaritate. Faptul că ambele infecții afectează în mare măsură persoanele din categoriile social defavorizate a fost demonstrat și de predominarea pacienților cu statut economic vulnerabil, nivel redus de școlarizare și tabagism activ, care au fost prezente în aceeași proporție în ambele eșantioane.

## Rezultatele tratamentului antituberculos

Indicator	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Caz nou	23 (60.5±7.9)	34 (70.8±6.5)	>0.05
Recidivă	8 (21.1±6.7)	14 (29.2±6.5)	>0.05
Eșec/pierdut din supraveghere	7 (18.4±6.2)	2 (4.2±2.8)	>0.05
Medicamente de linia întâi	29 (76.4±6.9)	31 (64.6±6.9)	>0.05
Tratament pentru TB-MDR	3 (7.8±4.4)	8 (16.7±5.6)	>0.05
Regim individualizat	6 (15.8±5.9)	9 (18.7 ±5.6)	>0.05
Succes terapeutic	15 (39.5±7.3)	18 (37.5±6.9)	>0.05
Deces	9 (23.4±6.9)	9 (18.7±5.6)	>0.05
Eșec/pierdut din supraveghere	2 (5.3±4.1)	4 (8.3±3.9)	>0.05
Continuă	12 (31.6±7.5)	17 (35.4±6.9)	>0.05

**Notă:** n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P\* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student, Es-eroarea standard.

Aceste constatări se aliniază la concluziile și rezultatele cercetărilor efectuate la nivel național și internațional [1, 7-10]. Istoricul de migrație recentă a fost stabilit la fiecare al șaselea pacient din ambele eșantioane, demonstrând extinderea infecțiilor social condiționate în subpopulațiile mobile și instituționalizate. În asociere cu tabagismul, alcoolismul cronic s-a diagnosticat la fiecare al treilea caz în stadiul SIDA și într-o proporție mai mică în eșantionul de control. Impactul depistării persoanelor simptomatice în cadrul asistenței medicale primare a fost mai evident în EC, iar a specialiștilor ftiziopneumologi sau în boli infecțioase în eșantionul pacienților cu SIDA. Formele depistate tardiv, precum cele diseminate și generalizate s-au diagnosticat la fiecare al patrulea caz pe fundal de SIDA, și doar la fiecare al zecelea pacient din EC, similar cu alte studii authtone [8-10]. Candidoza orofraingiană asociată cu deficitul imun s-a diagnosticat la toți pacienții cu SIDA. *Herpesul zoster*, toxoplasmoza și pneumonia cu *P. jiroveci* au fost observate numai la pacienții cu SIDA, fiind definitorii în acest stadiu [1, 5]. Anemia s-a stabilit la toți pacienții cu SIDA și într-o proporție mai mică în EC, iar trombocitopenia - doar în SIDA. Deși componentele clinice ale sindromului bronho-pulmonar, precum tusea și expectorațiile au fost constante la pacienții investigați, semnele de intoxicație – subnutriția/wasting sindromul și febra au fost mai frecvent constatate la pacienții cu ambele infecții. Aceste rezultate coincid cu cele din alte studii. Rezultatele microbiologic pozitive au fost într-o

proporție mai mare în eșantionul cu statut imun mai puțin deprimat, datorită predominării localizării pulmonare și rezervelor pulmonare suficiente pentru efortul tusiv de colectare a specimenelor clinice. În pofida diferențelor în nivelul seric al celulelor CD4+, rata succesului terapeutic a fost redusă în ambele eșantioane, cu o proporție similară d pacienților care continuă tratamentul antituberculos, constituind fiecare al treilea caz respectiv. Rata deceselor a fost ne semnificativ mai mare în eșantionul pacienților cu TB evoluând pe fundal de SIDA - 9 (23,4%) vs. 9 (18,7%) în EC, decesul fiind în toate cazurile rezultatul comorbidităților asociate infecției cu HIV.

### Concluzii

Studiul de tip caz-control a identificat factorii de risc de îmbolnăvire de TB la pacienții în stadiul SIDA a infecției HIV simptomatice, care au inclus: reședința în localitățile rurale, nivelul redus de școlarizare, tulburări mentale și de comportament, precum și multiple cauze asociate, precum consumul de alcool, droguri și infecția cu toxoplasmoză a sistemului nervos central.

Colaboratorii asistenței medicale primare au contribuit într-o proporție mai mare la depistarea TB la pacienții în stadiile precoce ale infecției cu HIV, iar specialiștii au avut un rol mai mare în depistarea TB în stadiul SIDA. Formele tardiv depistate, inclusiv diseminate la nivel pulmonar și generalizate, au fost diagnosticate într-o proporție mai mare la pacienții cu SIDA. Clinic, stadiul SIDA a fost confirmat

prin prezența candidozei orofaringiene în întregul eșantion de pacienți și într-o proporție mai redusă au fost diagnosticate infecții cu *herpes zoster*, toxoplasmoză și pneumonie cu *P. jirovecii*.

Rata redusă a succesului terapeutic s-a asociat cu o rată similară a pacienților care continuă tratamentul datorită indicațiilor terapeutice, iar rata deceselor a fost înaltă, indiferent de nivelul imunosupresiei, fiind determinată de condițiile asociate patologiilor de bază.

Recomandările practice cu valoare aplicativă sunt următoarele:

1. Angajaților AMP li se recomandă să efectueze un screening clinic, radiologic și serologic complex pentru TB și infecția cu HIV la toate persoanele cu statut economic vulnerabil, cu nivel redus de școlarizare, locuitori ai zonelor precare sau din medii rurale, precum și la cei cu boli psihice sau tulburări comportamentale.

2. Managementul standardizat al pacienților diagnosticați cu TB pe fondul infecției cu HIV a demonstrat o mortalitate înaltă, indiferent de gradul de imunosupresie. Acest fapt impune necesitatea implementării unor măsuri complexe de prevenție primară pentru ambele infecții și dezvoltarea unor abordări terapeutice individualizate pentru fiecare caz aparte.

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

### Bibliografie

- European Center for Disease Control. Terms, definitions and calculations used in CDC HIV surveillance, 2016, <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics/systems/nhbs/cdc-hiv-terms-surveillance-publications-2014.pdf> (citată 10.08.2023).
- World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. <https://www.who.int/publications/item/9789240013131> (citată 10.08.2023).
- World Health Organization. Global tuberculosis report. 2022. Valabil pe <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (citată 10.08.2023).
- UN General Assembly high level meetings. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/20/default-calendar/un-general-assembly-high-level-meetings-on-health-2023>.
- Protocol Clinic Național. Infecția cu HIV la adult și adolescent. Chișinău, 2022. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2022/06/PCN-211.pdf> (citată 10.08.2023).
- Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adult. Chișinău, 2020. <https://old.ms.gov.md/files> (citată 10.08.2023).
- Notă informativă privind situația epidemiologică a tuberculozei, Chișinău, 2020. [https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport\\_2020](https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport_2020) (citată 10.08.2023).
- United Nations. Global AIDS monitoring. Moldova Progress Report. [https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/MDA\\_2020\\_countryreport.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/MDA_2020_countryreport.pdf).
- Lesnic E., Todorico L. Assessment of TB-HIV co-infection to the drug resistance profile. *Туберкулез, легеневи хвороби. ВІЛ-інфекція*. Киев, Украина, 2017, 4(231), с. 25-32. ISSN 2220-5071.
- Lesnic E., Malic, A., Osipov T. Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău. *Arta Medica*. Chisinau, 2021, 4(81), 11-17. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5856850>.

### Autor corespondent:

**Evelina Lesnic**, dr. șt. med.,  
USMF Nicolae Testemițanu  
din Republica Moldova,  
tel: +37369883302,  
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md.



