

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Coordonator științific:

Conf. Dr. LAURA ELENA ILIESCU

Doctorand:

ANDREEA RĂDĂȘAN

București
2016

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ



REZUMAT

Implementarea evaluării fibrozei hepatice cu ajutorul FibroScanului in Ghidul de diagnostic si tratament al infecției cronice VHB

Coordonator științific:

Conf. Dr. LAURA ELENA ILIESCU

Doctorand:

ANDREEA RĂDĂȘAN

București
2016

LISTĂ DE ABREVIERI

Ac - anticorp

ADN – VHB – incarcatura virala VHB

AFP – alfa feto proteina

Ag - antigen

ALT - alaninaminotransferaza

ARN – VHC – incarcatura virala VHC

ASH – alcoholic steatohepatitis

ARN – VHD – incarcatura virala VHD

AST - aspartataminotransferaza

CH – ciroza hepatica

CK – celule Kuppfer

DAA – direct acting antiviral

DZ – Diabet Zaharat

FM - FibroMax

FN – fibronectina

FS - FibroScan

GGT – gama glutamiltranspeptidaza

Hb - hemoglobina

HCC – hepatocarcinom multicentric

HC – hepatita cronica

HSC – celule stelate hepatice

Ig - imunoglobuline

MEC – matrice extracelulara

NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease

NASH – non-alcoholic steatohepatitis

PBH – Punctie Biopsie Hepatica

PEG – IFN - peginterferon

PLT - trombocite

PG – proteoglicani

RBV - ribavirina

SVR – sustained virological response

VDLD - Very Low Density Lipoproteins

VHA – virusul hepatitic A

VHB – virusul hepatitic B

VHC – virusul hepatitic C

VHD – virusul hepatitic D

VHE – virusul hepatitic E

Cuprins

Lista de abrevieri

Cuprins.....	1
Introducere.....	2

Partea Generala.....	5
-----------------------------	----------

Capitolul I: Epidemiologia bolii hepatice cronice si a fibrozei hepatice...	7
Capitolul II: Etiologia fibrozei hepatice.....	14
Capitolul III: Patogenia fibrozei hepatice.....	24
Capitolul IV: Tratamentul fibrozei hepatice.....	33
Capitolul V: Mijloace de depistare si evaluare a fibrozei hepatice.....	43

Partea Speciala.....	54
-----------------------------	-----------

Capitolul I: Metodologia cercetării.....	56
Subcapitolul 1: Obiectivele cercetării.....	56
Subcapitolul 2: Ipotezele de cercetare.....	58
Subcapitolul 3: Distribuția pacienților.....	59
Subcapitolul 4: Proceduri de codare, analiză și prelucrare a datelor..	71
Capitolul II: Rezultatele cercetării.....	77
Subcapitolul 5: Rezultate generale.....	78
Subcapitolul 6: Interpretarea ipotezelor de cercetare.....	167
Capitolul III: Concluzii finale	227
Subcapitolul 7: Analiză descriptivă.....	229
Subcapitolul 8: Rezultatele cercetării.....	232
Subcapitolul 9: Limitele, deschiderile și valoarea cercetării.....	233

Bibliografie.....	235
--------------------------	------------

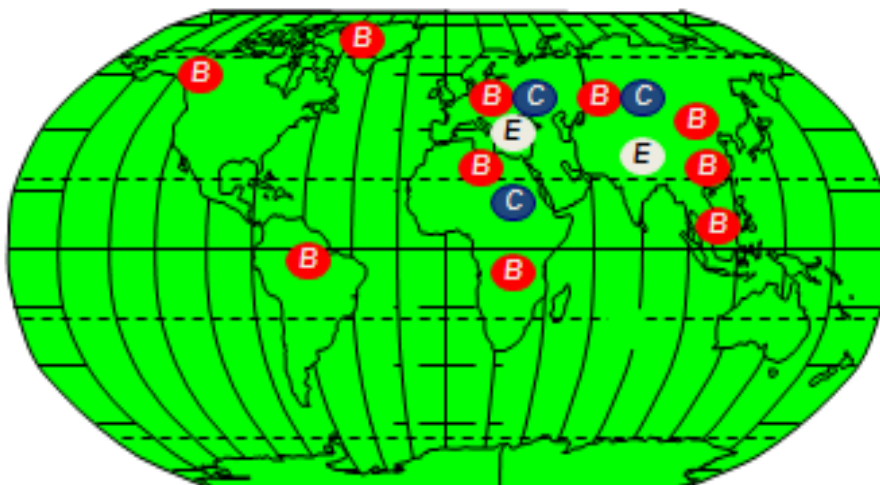
Introducere

Fibroza hepatica este o componenta histologica importanta in constituirea leziunilor hepatice de ciroza hepatica. Fibroza poate fi intalnita si in alte afectiuni hepatice, nu numai in ciroza, dar in aceasta afectiune reprezinta componenta esentiala, definitorie pentru boala. Consecintele imediate ale fibrozei sunt reprezentate de dezorganizarea structurii hepatice si de inlocuire a tesutului hepatic functional cu un tesut amorf, nefunctional. Rezulta ca depistarea si evaluarea fibrozei hepatice reprezinta o etapa importanta in diagnosticul bolii hepatice.

Metodele de depistare precoce ale fibrozei hepatice sunt invazive, reprezentate de punctia biopsie hepatica si metode non-invazive. Metodele non-invazive sunt la randul lor de mai multe tipuri: marker serici (directi si indirecti) si metode imagistice. Markerii directi sunt rar folositi in studii clinice, fiind de obicei utilizati in cercetarea fundamentala.

Testele non-invazive sunt mai ieftine si dupa cum este si denumirea, sunt atraumatice si pot fi repetate ori de cate ori este nevoie. Acuratetea lor insa, este in unele cazuri scazuta, asa ca avem nevoie de un “consortiu” de teste indirecte pentru o imagine fidela asupra fibrozei hepatice. Dintre aceste teste, FibroScan s-a impus ca o metoda cu acuratete diagnostica buna raportata la documentul histologic, considerat “gold-standard-ul” evaluarii leziunii hepatice.

I. Epidemiologia bolii hepatice



Hepatitele virale reprezinta o problema majora de sanatate, dar si socioeconomica, la nivelul intregului glob, in ciuda progreselor facute in preventia si tratamentul acestora.

In Europa se delimiteaza trei arii geografice principale, in functie de incidenta bolii hepatice¹:

Tabelul 2
Incidenta bolilor hepatice in Romania

Risc inalt	Europa de Est, Grecia, Italia, Romania
Risc mediu	Europa Centrala si de Vest
Risc scazut	Europa de Nord

Tabelul 3

Grupuri cu risc inalt in infectia VHB si VHC

Infectia VHB	Infectia VHC
• Pacienti cu nivele crescute ale transaminazelor sau semne clinice de hepatita • Pacienti cu ciroza hepatica sau fibroza • Pacienti cu carcinom hepatocelular • Utilizatori de droguri intravenoase • Persoane aflate in inchisoare pe termen lung • Pacienti care au urmat sau urmeaza programe de hemodializa • Homosexuali sau heterosexuali cu parteneri multipli • Pacienti coinfectati VHC sau HIV • Persoanele care au in familie persoane infectate VHB • Pacienti sau personal medical din spitale sau institutii psihiatrice • Gravide si nou-nascuti din mame infectate VHB • Pacientii care efectueaza transplant de organe sau transfuzii de sange • Donatorii de sange si organe • Pacienti aflati in timpul sau dupa tratament imunosupresor sau chimioterapic • Migrarea populatiei din tari cu prevalenta inalta a virusului VHB	• Pacienti cu nivele crescute ale transaminazelor sau semne clinice de hepatita • Pacienti cu ciroza hepatica sau fibroza • Persoane aflate in inchisoare pe termen lung • Utilizatori de droguri intravenoase • Pacienti care au urmat sau urmeaza programe de hemodializa • Persoane care au efectuat in mod repetat injectii • Pacienti care au efectuat proceduri medicale invazive sau lucrari dentare in tari cu prevalenta mare VHC • Pacienti care au primit transfuzii de sange in afara EU sau inainte de 1992 in EU • Pacienti hemofilici care au primit preparate cu factori de coagulare inainte de 1987 • Pacienti coinfectati HIV • Pacienti care au utilizat cocaina intra-nazal • Persoane cu tatuaje sau body-piercing efectuate in unitati neigienice • Copii din mame infectate VHC

II. Etiologia fibrozei hepatice

Etiologia fibrozei hepatice cuprinde trei clase principale de afectiuni: hepatite cauzate de virusurile hepatice, alcoolul si steatohepatita dismetabolica.

I. Hepatitele cronice virale

Hepatita cronica se defineste ca o boala inflamatorie hepatica, atunci cand semnele clinice si modificarile biologice persista cel putin sase luni. Desi este o infectie sistemica, afecteaza predominant ficatul. Cei cinci agenti virali sunt reprezentati de virusul hepatitic A (HVA), virusul hepatitic B (VHB), virusul hepatitic C (VHC), virusul hepatitic D (VHD) si virusul hepatitic E (VHE). Exista, de asemenea, inca doua tipuri particulare de virusuri hepatice, virusul hepatitic G si virusul hepatitic TT⁶.

I.1. Virusul hepatitic A

Virusul hepatitic A este un virus ARN ce face parte din genul Hepatovirus, familia Picornaviridae. Virionul este sferic, cuprinde patru polipeptide denumite de la VP1 la VP4 si contine un ARN de 27-32nm. Infectia cu virul A determina hepatita acuta tip A, cu evolutie autolimitata, dar fara cronicizare.

I.2. Virusul hepatitic B

Virusul hepatitic B apartine genului Hepadnavirus si este un virus ADN. Este de asemenea de forma sferica, cu diametrul de 43 nm si este alcatuit dintr-un invelis extern (anvelopa) si o componenta centrala (core sau nucleocapsida).

La persoanele infectate cu VHB, AgHBs se dezvoltă precoce în decursul bolii. Persistența lui la trei luni de la infecție poate indica dezvoltarea unei afecțiuni cronice, iar prezența AgHBe în cursul hepatitei cronice reprezintă continuarea replicării virale și a lezării inflamatorii hepatice. Odată pătruns în celulă, virusul se multiplică, iar celulele infectate sunt recunoscute de limfocitele CD8⁺ citotoxice, devenind ținta unui răspuns imun mediat celular⁷.

I.3. Virusul hepatitic C

Virusul hepatitic C a fost identificat in 1988, iar anterior descoperirii, era denumit virusul “non-A non-B”. Este un virus ARN liniar, monocatenar si constituie propriul gen in familia Flaviviridae. La microscopul electronic, apare ca o sfera cu diametrul de 55-56nm, constituita din capsida (30-35nm) si anvelopa (7nm).

Evolutia si prognosticul bolii depind de: nivelul viremiei, genotipul viral, varsta, substratul histologic, co-infectia cu VHB, VHD sau HIV, deficit de alfa -1 antitripsina, hemocromatoza (toate acestea accelereaza evolutia hepatitei VHC).

I.4. Virusul hepatitic D

Virusul hepatitic D este un virus ARN defectiv, care necesita ajutorul virusului hepatitic B pentru replicare si expresie. Are forma sferica, cu dimensiunea de 35-37nm, putin mai mic decat VHB. Miezul sau este “incapsulat” de catre un invelis de AgHBs, iar genomul este un ARN mic, monocatenar, cel mai mic dintre genomurile virale cunoscute la virusurile ARN.

I.5. Virusul hepatitic E

A fost identificat in India, Asia, Africa si America Centrala si a fost denumit “hepatita non-A non-B epidemica sau cu transmitere enterala”.

I.6. Virusul hepatitic G

Cel de-al saselea virus hepatitic este tot un virus ARN cu transmitere prin sange si cu structura asemanatoare flavivirusurilor.

Rolul acestui virus in afectiunile cronice sau acute hepatice, precum si asocierea cu VHC este inca in curs de investigare.

I.7. Virusul hepatitic TT

Acest virus a fost descoperit in Japonia la pacientii politransfuzati. Numele provine de la initialele pacientului de la care a fost izolat.

Este un virus ADN monocatenar cu 8 genotipuri cunoscute pana in prezent, 2 in Japonia si 6 in Europa. Transmiterea se face enteral, transfuzional si sexual. Ca si la virusul G, virusul TT este inca in studii de cercetare⁶.

II. Hepatitele cronice de etiologie etanolica

Hepatita alcoolica este o forma de hepatita determinate de consumul cronic de alcool.

Cele trei entitati induse de alcool sunt: ficatul gras alcoolic, hepatita alcoolica si ciroza alcoolica, respectiv de la stadiul primar de fibroza pana la forma cea mai avansata.

Alcoolismul reprezinta una dintre cele mai frecvente cauze ale cirozei, dar cu toate acestea nu au putut fi stabilite cantitatea si durata consumului de alcool necesare pentru a determina aparitia cirozei. Totusi se considera ca pentru aparitia cirozei este necesar ca pacientul sa fi baut cel putin 500ml whiskey/zi, mai multi litri de vin/bere timp de cel putin zece ani.

Exista o serie de factori care interfera cu aparitia fibrozei avansate la consumatorii de etanol. Printre acestia se numara factorii nutritionali, factorii hormonal (femeile dezvolta afectiuni hepatice la un consum mai mic de etanol decat barbatii), factorii genetici (gemenii monozigoti consumatori de alcool dezvolta mai frecvent leziuni hepatice decat gemenii dizigoti), si nu in ultimul rand factori imuni.

Ficatul gras alcoolic (SteatoHepatita Alcoolica - ASH) este prima etapa in boala cronica de ficat determinata de consumul de alcool. Hepatita alcoolica este urmatorul pas, dupa ASH. Desi corpii Mallory sunt inalt sugestivi pentru aceasta afectiune, nu sunt patognomonici, fiind intalniti in numeroase alte afectiuni (obezitatea morbida, Diabetul Zaharat, boala Wilson etc). Cirroza hepatica apare cand in urma distrugerii continue hepatocitare, apar fibroblastii si stimuleaza formarea de colagen. Apar septuri de tesut conjunctiv in spatiile periportale si pericentrale, care inconjoara hepatocitele ramase si care regenerandu-se formeaza noduli. In final, apar semnele distructiei

hepatocitare si a hipertensiunii portale, icter, sangerari gastroesofagiene, ascita si encefalopatie^{7,8}.

III. Steatohepatita non-alcoolica (NASH)

Steatohepatita non-alcoolica este o afectiune extrem de frecventa in populatia din intreaga lume si care netratata conduce la fibroza avansata, ciroza si cancer hepatic.

Principalele leziuni hepatice din NASH sunt steatoza hepatica, alaturi de inflamatie si distrugere hepatocitara.

Cauzele cele mai frecvente ce conduc la steatohepatita sunt obezitatea, Diabetul Zaharat, varsta medie, hipercolesterolemia si hipertrigliceridemia, rezistenta la insulina, stresul oxidativ de la nivelul hepatocitelor.

NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) este caracterizata de o crestere intracelulara a trigliceridelor si care nu are legatura cu consumul de alcool sau cu alta etiologie cunoscuta. NAFLD poate fi numita si “rezistenta la insulina asociata cu steatoza”, deoarece toate componentele sindromului metabolic corelate cu grasimea din ficat (independent de obezitate) si cu rezistenta la insulina sunt corelate cu steatoza hepatica la subiectii non-diabetici, dar si la cei cu Diabet Zaharat tip II.

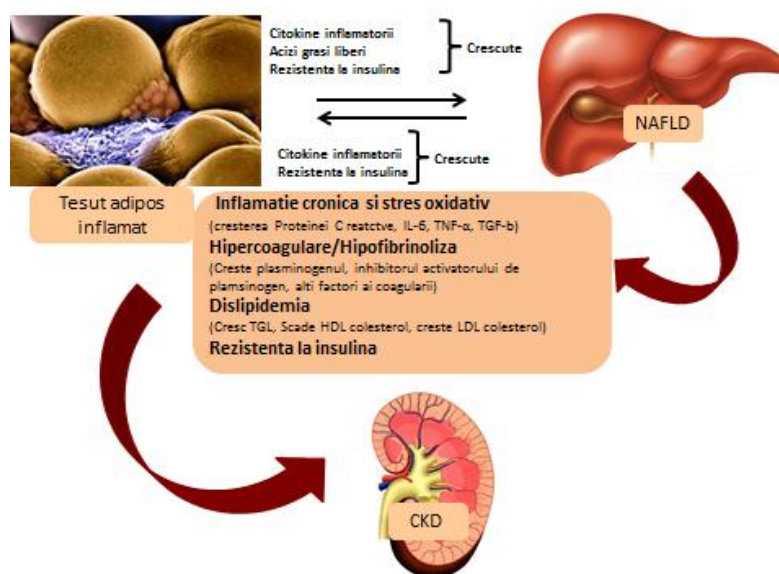


Fig. 9 – Mecanismul inducerii leziunilor renale de catre steatohepatita non-alcoolica

III.Patogenia fibrozei hepatice

Fibrogeneza este raspunsul ficatului la actiunea unor factori etiologici variati (virusuri hepatitice, alcool, afectiuni biliare, toxice etc.) si reprezinta un proces activ care consta in depunerea in exces de constituinti ai matricei extracelulare, cu modificarea raportului dintre diferiti componentii. In functie de factorul etiologic, fibroza debuteaza diferit: centrolobular in afectiunile alcoolice si portal in hepatitele cronice virale si in afectiunile cailor biliare. Pe parcurs, fibroza se extinde, formand puncti porto-portale si porto-centrolobulare. Zona care este afectata cel mai precoce si cel mai mult este spatiul perisinusoidal Disse, ceea ce perturba procesele de schimb intre sange si hepatocite si duce la modificarea hemodinamicii intraparenchimatoase, cu aparitia hipertensiunii portale⁹.

V.Tratamentul fibrozei hepatice

Fibroza hepatica este primul pas catre ciroza hepatica, aceasta din urma reprezentand ultimul stadiu in injuria hepatica. Cauzele principale care duc la fibroza sunt reprezentate de virusurile hepatitice (B, C, D), steatohepatita non-alcoolica (NASH/NAFLD) si steatohepatita alcoolica (ASH). Pentru a putea trata fibroza hepatica, trebuie sa tratam cauza care a generat fibroza¹⁴.

Hepatita VHB

In tratamentul hepatitei B s-au facut progrese considerabile in ultimii ani, astfel incat, in prezent exista nu mai putin de sapte medicamente antivirale disponibile:

Hepatita VHC

Virusul hepatitic C a fost descoperit în 1988, iar primul studiu clinic privind terapia în hepatita cronică VHC a fost început în 1990. Inițial, tratamentul consta doar în alfa-interferon, 48 săptămâni, dar SVR a fost de doar 16%. Ulterior, s-a adăugat și Ribavirina, iar SVR a crescut la 40%. Pe parcurs, IFN a fost modificat în IFN pegylat, rata de SVR a crescut la 50%, însă efectele adverse erau semnificative. Atât IFN, cât și ribavirina sunt imunomodulatoare, nici unul din cele două nu are acțiune directă asupra virusului, astfel ca activitatea virusului era modulată indirect¹⁴.

Se dorea un tratament antiviral cu acțiune directă asupra virusului și iată că în 2011 are loc inaugurarea primei generații de antivirale cu acțiune directă (DAAs – direct acting antivirals). Virusul hepatitic C are 6 genotipuri și peste 100 de subtipuri. Pentru genotipurile 2 și 3, SVR a crescut la 70-80% cu prima generație de DAAs, dar pentru genotipul 1, SVR a rămas la 50%. Din nefericire, genotipul 1 este cel mai răspândit în România, cu subtipul b. Cele două antivirale de generația întâi asupra genotipului 1b sunt reprezentate de boceprevir și telaprevir. Ambele sunt NS3/4A inhibitori de protează, peptidomimetice lineare și ambele se administrează împreună cu PEG-IFN + RBV. Deși rata de SVR a rămas la 50%, pentru genotipul 1b, efectele adverse s-au potențat, fiind o terapie extrem de greu de tolerat de către pacient.

Astfel că, ceea ce se credea a fi o revoluție în medicină, s-a dovedit a fi o deziluzie. În 2014 însă, este lansată a doua generație de DAAs, de data aceasta nemaifiind nevoie de clasicul interferon și nici de ribavirina, precum și cu o durată mult mai scurtă de tratament. Efectele adverse sunt minime, iar rata de SVR este de peste 90%. Ceste antivirale se împart în trei mari clase: inhibitorii de serin-protează NS3/NS4 (simeprevir și asunaprevir), inhibitorii NS5A (daclatasvir și ledipasvir) și inhibitorii de polimerază NS5B (sofosbuvir)¹⁵.

Steatohepatita non-alcoolica (NASH/NAFLD)

Tratamentul steatohepatitei non-alcoolice consta in primul rand in modificarea stilului de viata, astfel inc sa scada riscul de afectare hepatica si de progresie a bolii. Controlul greutatii este o etapa importanta, este recomandat pacientilor cu NAFLD scaderea in greutate si dieta adecvata. Nivelele de colesterol si trigliceride trebuie controlate si mentinute in parametrii normali prin dieta sau in cazuri extreme cu ajutorul hipolipemiantelor. Nivelul glicemiei trebuie, de asemenea, mentinut atat la pacientii cu NAFLD fara Diabet Zaharat, cat si la cei cu Diabet Zaharat.

Acidul ursodeoxicolic a fost initial folosit la pacientii cu litiaza biliara, apoi s-a dovedit util la pacientii cu Ciroza Biliara Primitiva. In prezent, s-a demonstrat eficacitatea lui si la pacientii cu steatohepatita prin scaderea enzimelor hepatice si reducerea depozitelor de grasime. De asemenea, poate preveni formarea de calculi biliari in timpul curelor de slabire^{25,26,27}.

Steatohepatita alcoolica (ASH)

Consumul excesiv de alcool determina leziuni hepatice, iar riscul creste cu durata consumului si cantitatea consumata. In absenta tratamentului, majoritatea pacientilor cu hepatita alcoolica vor dezvolta ciroza.

Cea mai importanta masura pe care trebuie sa o ia pacientul cu boala alcoolica de ficat este abstinenta completa de la consumul de alcool. Este singura cale prin care se opreste evolutia spre ciroza sau in cazuri mai avansate, prevenirea complicatiilor²⁸.

Terapia nutritionala este o etapa cruciala in tratamentul acestei afectiuni, deoarece malnutritia contribuie la agravarea leziunilor hepatice. Se recomanda o dieta bogata in calorii pentru a ajuta regenerarea ficatului, reducerea grasimilor, pentru ca alcoolul interfereaza cu metabolizarea acizilor grasi, ducand la aparitia depozitelor grase de la nivelul ficatului (steatoza hepatica). Suplimentarea cu vitamine este de asemenea, importanta (vitaminele B1, B2, B6, calciu, fier)²⁹.

În ceea ce privește terapia medicamentoasă, se recomandă administrarea de pentoxifilin (pentru împiedicarea factorului de necroză tumorală α) reducând astfel inflamația ficatului. Tratamentul cu antioxidanți poate preveni distrugerea celulelor hepatice de către radicalii liberi, iar silimarina are efect benefic, fiind implicată în vindecarea ficatului prin stimularea producerii de enzime antioxidante.

În stadii extrem de avansate ale bolii, singura modalitate terapeutică rămâne transplantul hepatic^{26,27,29}.

V. Mijloace de depistare și evaluare a fibrozei hepatice

Fibroza hepatică este una dintre cele mai frecvente și severe leziuni hepatice. Este un proces dinamic care depinde de gena transcripțională și matricea extracelulară care sintetizează proteoglicani și îi organizează într-o structură tridimensională. Principalele cauze ale fibrozei hepatice sunt hepatitele virale (B, C, D), steatohepatita non-alcoolică și hepatita alcoolică. Evoluția fibrozei spre ciroză este responsabilă de dezorganizarea arhitecturii hepatice cu apariția hipertensiunii portale, a ascitei și a hemoragiilor digestive superioare.

În ultimii ani s-au făcut progrese remarcabile în tratamentul hepatitelor virale, dar decizia de tratament și inițierea acestuia nu ar fi posibile fără o evaluare prealabilă a fibrozei. Până nu demult, singura modalitate de a evalua fibroza hepatică era reprezentată de punctia biopsie hepatică. Dar și aici s-au realizat progrese importante în identificarea unor *modalități non-invazive* de evaluare a fibrozei. Astfel, este posibil să se realizeze o depistare precoce și sigură a fibrozei hepatice fără biopsie hepatică.

Punctia Biopsie Hepatica

Deși ne aflăm în era dezvoltării tehnologice și a testelor moleculare, biopsia hepatică rămâne în continuare “standardul de aur” în evaluarea fibrozei hepatice.

.

Biopsia hepatica are valoare indubitabila in evaluarea hepatitelor virale, dar poate releva si alte conditii patologice ca steatohepatita (alcoolica sau non-alcoolica), sindroame de incarcare cu fier sugestive pentru hemocromatoza sau poate demonstra prezenta globulelor sugestive pentru deficitul de alfa 1 antitripsina. De asemenea, poate identifica displazia hepatocelulara sau hepatocarcinomul³⁵.

Elastografia transcutana (FibroScan)

În evaluarea fibrozei hepatice, biopsia hepatică rămâne “gold standard”, dar datorită riscurilor pe care le impune aceasta și datorită nevoii de a monitoriza permanent procesul fibrotic, s-a încercat găsirea unor metode de apreciere non-invazivă a fibrozei hepatice, care să fie lipsite de riscuri și repetitive în diferite stadii de boală^{33,34,37,41}.

Astfel, în 2001, în Paris, Franța, compania Echosens a elaborat primul aparat medical pentru detectia și evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice, **FibroScan**.

Aparatul este dotat cu o sondă care conține un transductor cu ultrasunete montat în vârful unui vibrator. Vibrațiile sunt de amplitudine mică și frecvență mică și sunt transmise de-a lungul țesutului, inducând o undă elastică. În acest timp, ultrasunetele măsoară viteza ficatului, care este direct proporțională cu duritatea ficatului. Rezultatele sunt exprimate în kiloPascali și cu cât ficatul este mai dur, cu atât undă se propagă mai repede. Măsuratoarea este efectuată în decubit dorsal, cu brațul drept sub cap, în spațiul intercostal, în zona de matitate maximă. Trebuie efectuate cel puțin 10 măsurători corecte pentru a putea fi validat un rezultat FibroScan.

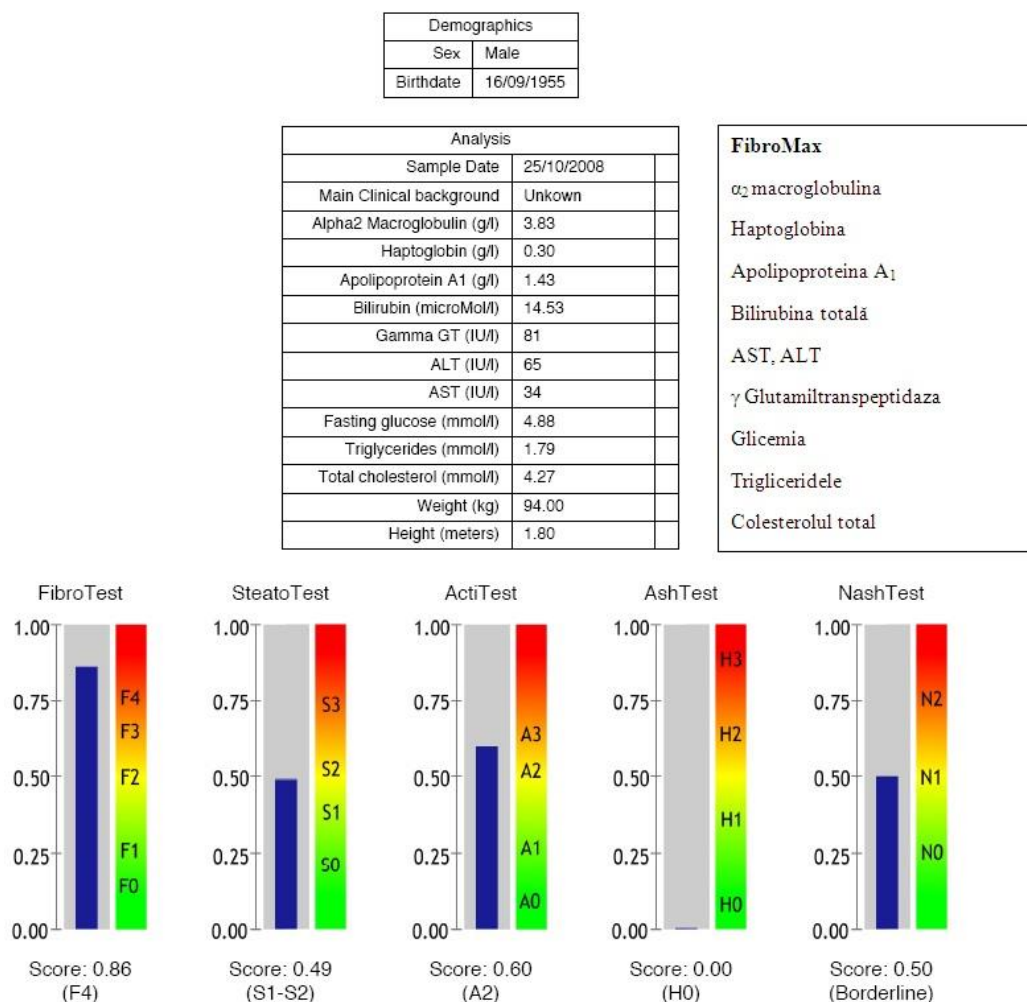


Contraindicatiile FibroScan-ului sunt sarcina, ascita si dispozitive de stimulare cardiaca^{44,45,48,49}.

Markeri serici non-invazivi (FibroMax)

Iata ca un an mai tarziu, in septembrie 2002, tot in Paris, Franta, este lansat de catre BioPredictive, un alt instrument pentru evaluarea fibrozei hepatice, de aceasta data fiind vorba de un marker serologic, FibroTest/FibroMax^{35,37}.

FibroMax ofera informatii atat asupra stadiului de fibroza, cat si asupra activitatii necroinflamatorii, gradului de steatoza si posibilitatea de a avea steatohepatita alcoolica (ASH) sau non – alcoolica (NASH)^{38,39}.



FibroMax a fost validat pentru evaluarea fibrozei hepatice si activitatii necroinflamatorii, gradului de steatoza si posibilitatea de a avea steatohepatita alcoolica si steatohepatita non-alcoolica⁴².

Contraindicațiile FibroMax-ului sunt hemoliza acută, hepatita acută, colestață extrahepatică, sindrom Gilbert⁴³.

Partea Speciala

METODOLOGIA CERCETĂRII

1. Obiectivele cercetării

Scopul acestei teze este de a valida evaluarea fibrozei hepatice cu ajutorul Fibroscanului, pentru diagnosticul și tratamentul pacienților infectați cu virusurile hepatice B și C.

Pentru a valida Fibroscanul în ghidul de diagnostic și tratament al infecțiilor cu VHB și VHC, s-au corelat rezultatele acestuia cu alte investigații care au valoare predictivă în diagnosticul acestor hepatite, respectiv: structura ficatului și splenomegalia observate la examenul ecografic; valorile anumitor analize de sânge și gradul varicelor esofagiene observate la EDS. De asemenea, gradul de fibroză diagnosticat cu Fibroscanul a fost corelat cu gradul de fibroză investigat cu FibroMax și cu cel diagnosticat în cadrul investigației invazive de puncție biopsie hepatică (PBH).

În cazul în care aceste corelații vor fi semnificative statistic, atât în cazul pacienților infectați cu VHB, cât și în cazul celor infectați cu VHC, vom putea recunoaște valoarea diagnostică a Fibroscanului, scutind pacienții de cheltuieli suplimentare (necesare în cazul investigației Fibromax, spre exemplu) sau de aplicarea unor proceduri invazive, cum este PBH.

În vederea atingerii scopului, au fost formulate următoarele **obiective specifice**:

- **O.S.1: Colectarea datelor** unui număr de 153 de pacienți diagnosticați cu hepatite referitoare la: *gen; vârstă; perioadă de spitalizare; virusul hepatic cu care sunt diagnosticați; forma cronică sau cirotică a hepatitei; viremia virusului hepatic; comorbiditate; structura ficatului și splenomegalia observate la examenul ecografic; valorile anumitor analize de sânge; tipul de tratament administrat; gradul varicelor esofagiene observate la EDS; gradul fibrozei hepatice diagnosticat cu Fibroscan; gradul fibrozei hepatice, activității necro-inflamatorii,*

steatozei hepatice, steatohepatitei alcoolice și steatohepatitei nonalcoolice investigate cu FibroMax; gradul fibrozei hepatice și activității necro-inflamatorii diagnosticate în cadrul PBH.

- **O.S.2: Distribuția și analiza comparativă a valorilor** rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, **în funcție de tipul și forma hepatitelor** cu care aceștia sunt diagnosticați, pacienții fiind împărțiți în următoarele 4 loturi:
 - *Lotul 1: Pacienți cu hepatită cronică VHB (HC VHB);*
 - *Lotul 2: Pacienți cu hepatită cronică VHC (HC VHC);*
 - *Lotul 3: Pacienți cu ciroză hepatică VHB (CH VHB);*
 - *Lotul 4: Pacienți cu ciroză hepatică VHC (CH VHC).*
- **O.S.3: Stabilirea valorii predictive a genului și vârstei** pacienților asupra incidenței de diagnostic a acestora cu un anumit tip și formă de hepatită;
- **O.S.4: Stabilirea unor relații semnificative statistice** între **tipurile de hepatite** cu care sunt diagnosticați pacienții și **incidența unor afecțiuni comorbide** de care suferă aceștia;
- **O.S.5: Stabilirea valorii predictive a diagnosticului cu un anumit virus hepatic și a formei cronice sau cirotice a hepatitei respective** asupra **valorilor rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților**, respectiv: structura ficatului și splenomegalia observate la examenul ecografic; valorile anumitor analize de sânge (AFP, ALT, AST, GGT, albumina, colesterolul total, fibrinogenul, INR, PLT și HGB); gradul varicelor esofagiene observate la EDS; gradul fibrozei hepatice diagnosticat cu Fibroscan; gradul fibrozei hepatice, activității necro-inflamatorii, steatozei hepatice, steatohepatitei alcoolice și steatohepatitei nonalcoolice investigate cu FibroMax; gradul fibrozei hepatice și activității necro-inflamatorii diagnosticate în cadrul PBH;
- **O.S.6: Stabilirea unor relații semnificative statistice** între **gradul fibrozei diagnosticat cu Fibroscan și rezultatele anumitor analize ecografice și sangvine cu valoare predictivă în diagnosticul hepatitelor**, atât în cazul pacienților cu VHC, cât și în cazul celor cu VHB;
- **O.S.7: Validarea rezultatelor obținute la Fibroscan**, prin corelarea acestora cu rezultatele obținute la FibroMax și PBH, atât pentru pacienții cu VHB, cât și pentru cei cu VH

2. Ipotezele de cercetare

Prezenta cercetare își propune verificarea veridicității a **5 ipoteze generale**, prima și a treia ipoteză având, la rândul lor, câte 2 ipoteze specifice.

Ipoteza generală 1:

Există diferențe semnificative în ceea ce privește incidența de diagnostic a pacienților cu diferite tipuri și forme de hepatite în funcție de caracteristicile lor socio-demografice.

Ipoteze specifice:

- 1.1. Incidența de diagnostic a pacienților cu diferite tipuri și forme de hepatite diferă semnificativ în funcție de genul acestora.*
- 1.2. Incidența de diagnostic a pacienților cu diferite tipuri și forme de hepatite diferă semnificativ în funcție de vârsta acestora.*

Ipoteza generală 2:

Există relații semnificative între tipurile de hepatite cu care sunt diagnosticați pacienții și incidența dezvoltării unor afecțiuni comorbide de către aceștia.

Ipoteza generală 3:

Există diferențe semnificative în ceea ce privește valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, în funcție de diagnosticul acestora cu un anumit virus hepatic, precum și în funcție de forma cronică sau cirotică a hepatitei respective.

Ipoteze specifice:

- 3.1. Valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților diagnosticați cu virus hepatic B și ale celor diagnosticați cu virus hepatic C diferă semnificativ.*
- 3.2. Valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților diagnosticați cu hepatite cronice și ale celor diagnosticați cu ciroze hepatice diferă semnificativ.*

Ipoteza generală 4:

Există relații semnificative între gradul fibrozei hepatice, diagnosticat cu Fibroscan și rezultatele anumitor analize ecografice și sangvine cu valoare predictivă în diagnosticul hepatitelor, atât în cazul pacienților cu VHC, cât și în cazul celor cu VHB.

Ipoteza generală 5:

Există relații pozitive semnificative între gradul fibrozei hepatice, diagnosticat cu Fibroscan și gradul fibrozei hepatice, investigat cu FibroMax și cu PBH, atât în cazul pacienților cu VHC, cât și în cazul celor cu VHB.

3. Distribuția pacienților

Pentru realizarea prezentei teze, fost monitorizată evoluția unui număr de **153 de pacienți** diagnosticați cu hepatite, ale căror date au fost preluate din **Centrul de Medicină Internă, Institutul Clinic Fundeni, București**, în perioada 01.08.2009 - 15.08.2016.

Cei 153 de pacienți au fost împărțiți în următoarele 4 loturi, în funcție de tipul virusului hepatic și forma hepatitei cu care au fost diagnosticați:

- Lotul 1: Pacienți cu hepatită cronică VHB (HC VHB);
- Lotul 2: Pacienți cu hepatită cronică VHC (HC VHC);
- Lotul 3: Pacienți cu ciroză hepatică VHB (CH VHB);
- Lotul 4: Pacienți cu ciroză hepatică VHC (CH VHC).

Tabelele și figurile 1 - 12 redau distribuția acestor pacienți în ceea ce privește: lotul din care fac parte, virusul hepatic cu care sunt diagnosticați, forma cronică sau cirotică a hepatitei, viremia virusului hepatic, genul, vârsta și perioada de spitalizare.

Tabelul 1. Incidența tipurilor și formelor de hepatită în rândul pacienților

	Frecvență	Procent
HC VHB	67	43,8%
HC VHC	43	28,1%
CH VHB	11	7,2%
CH VHC	32	20,9%
Total	153	100,0%

După cum se observă din tabelul de mai sus, cea mai mare incidență o au cazurile de hepatită cronică VHB (43,8%), urmate de hepatita cronică VHC (28,1%), ciroză hepatică VHC (20,9%), în timp ce incidența cazurilor de ciroză hepatică VHB este de doar 7,2%.

Loturile de pacienti

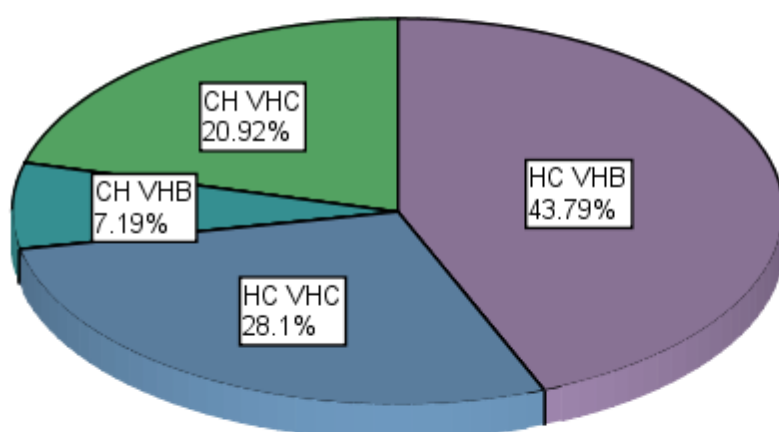


Figura 1. Incidența tipurilor și formelor de hepatită în rândul pacienților

Tabelul 2. Distribuția pacienților în funcție de tipul virusului hepatic cu care sunt infectați

	Frecvență	Procent
VHB	78	51,0%
VHC	75	49,0%
Total	153	100,0%

Tabelul 3. Distribuția tuturor pacienților în funcție de vârstă

	Frecvență	Procent
Sub 20 ani	1	0,7%
21-30 ani	9	5,9%
31-40 ani	20	13,1%
41-50 ani	26	17,0%
51-60 ani	39	25,5%
61-70 ani	45	29,4%
Peste 71 ani	13	8,5%
Total	153	100,0%

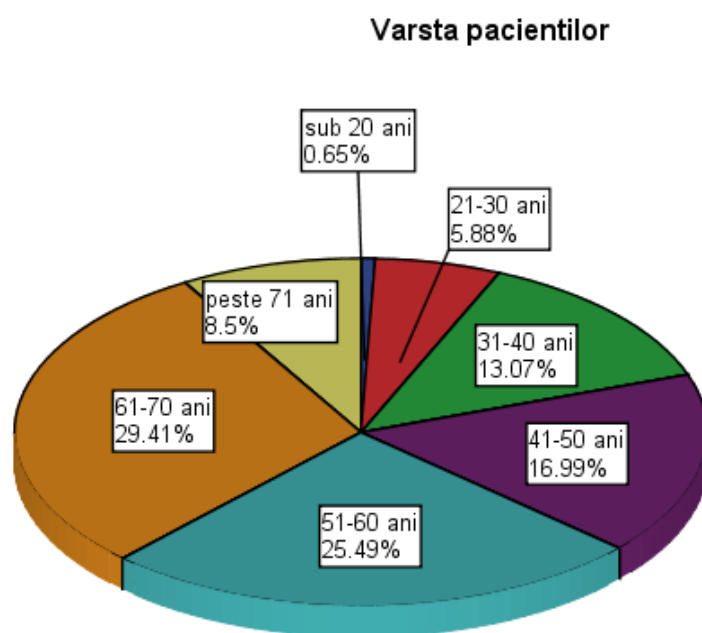


Figura 2. Distribuția tuturor pacienților în funcție de vârstă

Tabelul 4. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de vârstă

	HC VHB		HC VHC		CH VHB		CH VHC	
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Sub 20 ani	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
21-30 ani	8	11,9%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%
31-40 ani	19	28,4%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%
41-50 ani	15	22,4%	6	14,0%	0	0,0%	5	15,6%
51-60 ani	15	22,4%	10	23,3%	4	36,4%	10	31,3%
61-70 ani	9	13,4%	15	34,9%	7	63,6%	14	43,8%
> 71 ani	0	0,0%	10	23,3%	0	0,0%	3	9,4%
Total	67	100,0%	43	100,0%	11	100,0%	32	100,0%

La nivelul întregului grup de pacienți, cea mai mare incidență de infectare cu hepatite o au persoanele cu vârste cuprinse între 61-70 ani (29,4%). La nivelul celor 4 loturi de pacienți, grupa de vârstă 31-40 ani are cea mai mare incidență pentru HC VHB (28,4%), în timp ce grupa de vârstă 61-70 ani are cea mai mare incidență pentru: HC VHC la (34,9%); CH VHB (63,6%) și CH VHC (43,8%).

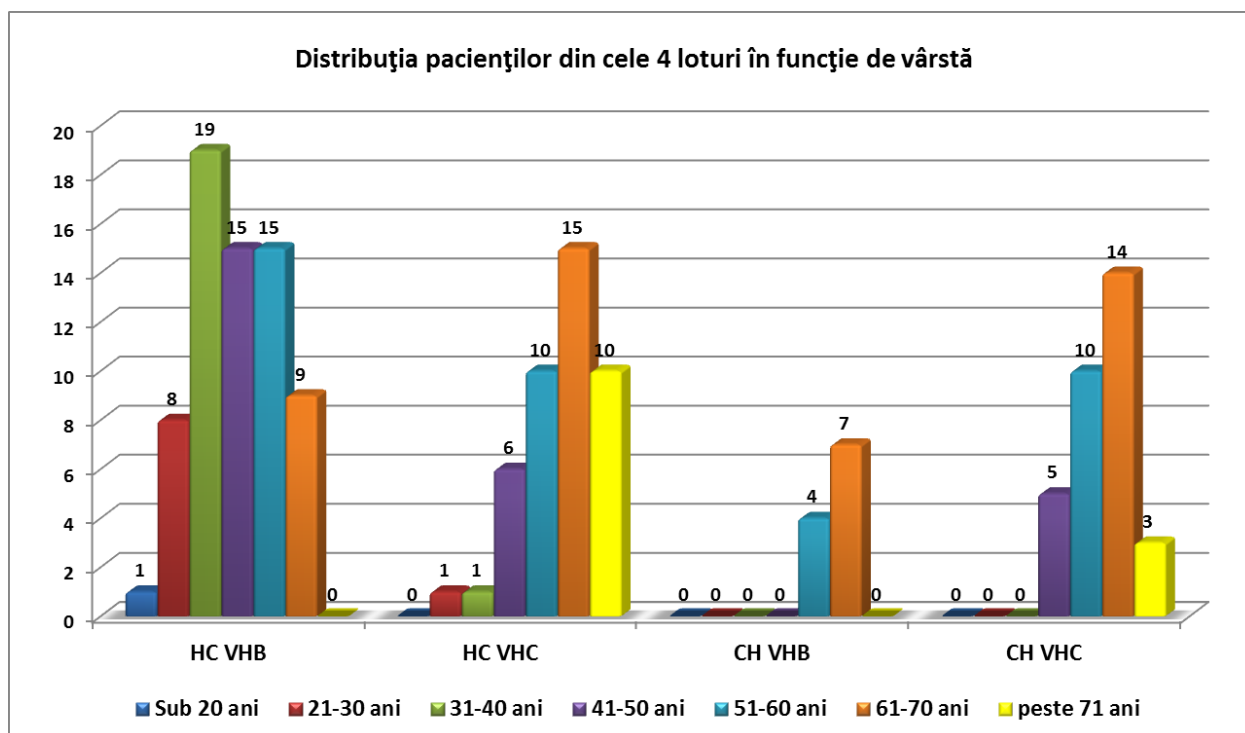


Figura 3. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de vârstă

CONCLUZII FINALE

Prezenta cercetare a avut ca și scop validarea evaluării fibrozei hepatice cu ajutorul Fibroscanului, pentru diagnosticul și tratamentul pacienților infectați cu virusul hepatic B, în aceeași măsură ca pentru a celor infectați cu virusul hepatic C.

S-a pornit de la premisele că ar exista diferențe semnificative în ceea ce privește în ceea ce privește incidența de diagnostic a pacienților cu diferite tipuri și forme de hepatite în funcție de genul și vârsta acestora și în ceea ce privește rezultatele unor investigații și analize efectuate, în funcție de diagnosticul cu VHB sau VHC și în funcție de forma cronică sau cirotică a hepatitei respective. Alte premise au vizat existența unor relații semnificative statistic între: tipurile de hepatite cu care sunt diagnosticați pacienții și incidența comorbidității în cazul acestora și între gradul fibrozei hepatice, diagnosticat cu Fibroscan și rezultatele anumitor investigații, cu valoare predictivă în cazul hepatitelor (inclusiv Fibromax și PBH), atât în cazul pacienților cu VHC, cât și în cazul celor cu VHB.

Astfel, au fost formulate 5 ipoteze generale de cercetare, prima și a treia ipoteză având, la rândul lor, câte 2 ipoteze specifice.

Pentru verificarea ipotezelor formulate, am colectat de la un număr de 153 de pacienți, diagnosticați cu 4 tipuri și forme de hepatite (hepatită cronică VHB – lotul 1, hepatită cronică VHC – lotul 2, ciroză hepatică VHB – lotul 3 și ciroză hepatică VHC – lotul 4), date referitoare la *gen; vârstă; perioadă de spitalizare; virusul hepatic cu care sunt diagnosticați; forma cronică sau cirotică a hepatitei; viremia virusului hepatic; comorbiditate; structura ficatului și splenomegalia observate la examenul ecografic; valorile anumitor analize de sânge; tipul de tratament administrat; gradul varicelor esofagiene observate la EDS; gradul fibrozei hepatice diagnosticat cu Fibroscan; gradul fibrozei hepatice, activității necro-inflamatorii, steatozei hepatice, steatohepatitei alcoolice și steatohepatitei nonalcoolice investigate cu FibroMax; gradul fibrozei hepatice și activității necro-inflamatorii diagnosticate în cadrul PBH*

Datele colectate de la aceștia au fost codate, analizate, prelucrate și interpretate cu ajutorul programului S.P.S.S.

7. Analiza descriptivă

Analizând frecvența datelor colectate de la cei 153 de pacienți, am observat că:

- Distribuția **loturilor de pacienți** este: 43,8% HC VHB (lotul 1), 28,1% HC VHC (lotul 2), 20,9% CH VHC (lotul 4) și 7,2% CH VHB (lotul 3);
- Incidența **tipurilor de hepatită** în rândul pacienților este: 51,0% VHB și 49,0% VHC;
- Incidența **formelor hepatice** este: 71,9% hepatite cronice și 28,1% ciroze hepatice;
- Distribuția pacienților pe **gen**: 54,2% gen masculin și 45,8% gen feminin; lotul cu cei mai mulți bărbați: HC VHB - 64,2%; lotul cu cele mai multe femei: CH VHC – 59,4%;
- Cea mai afectată **gupă de vârstă** la nivelul întregului grup de pacienți: grupa 61-70 ani (29,4%); HC VHB are cea mai mare incidență la pacienții de 31-40 ani (28,4%); iar restul la pacienții de 61-70 ani: HC VHC - 34,9%; CH VHB – 63,6% și CH VHC – 43,8%;
- Cei mai mulți pacienți din întregul grup studiat (71,2%) au fost **spitalizați** 1-3 zile; perioada de spitalizare de 1-3 zile s-a aplicat și majorității pacienților din loturile: HC

VHB (73,1%), HC VHC (79,1%) și CH VHC (65,6%); majoritatea pacienților din lotul CH VHB (54,5%) fiind spitalizați pe o perioadă de 4-10 zile;

- Cei mai mulți pacienți din întregul grup studiat (75,8%) au **comorbiditate**, majoritatea afecțiunilor comorbide fiind distribuite pe loturi astfel: afecțiunile hepatice în loturile HC VHB (35,3%), HC VHC (38,9%); afecțiunile cardio-vasculare în lotul CH VHB (33,3%) și afecțiunile endocrine în lotul CH VHC (60,0%);
- **Aspectul ficatului** observat la examenul ecografic este caracterizat de o ecostructură granulară, neomogenă pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (49,0%); acest aspect este caracteristic și pentru majoritatea pacienților din lotul HC VHC (79,1%); majoritatea pacienților din lotul HC VHB (44,8%) au un ficat în limite normale și majoritatea din lotul CH VHB (45,5%) și CH VHC (59,4%) prezintă o ecostructură micronodulară la nivelul ficatului;
- 68,6% din toți pacienții prezintă un **contur regulat al ficatului**, observat la examenul ecografic; acest lucru este valabil și pentru majoritatea pacienților din loturile HC VHB (85,1%) și HC VHC (83,7%); în schimb majoritatea pacienților din loturile CH VHB (72,7%) și CH VHC (71,9%) prezintă un contur neregulat al ficatului;
- 71,9% din toți pacienții nu prezintă un **ficat cirotic**,; acest lucru este valabil și pentru toți pacienții din lotul HC VHB (100,0%) și majoritatea celor din lotul HC VHC (97,7%); în schimb toți pacienții din lotul CH VHB (100,0%) și majoritatea celor din lotul CH VHC (96,9%) prezintă un ficat cirotic;
- La examenul ecografic, nu au fost observat **formațiuni tumorale** nici la majoritatea pacienților din întregul grup (95,4%), nici la majoritatea celor din cele 4 loturi; cea mai mare incidență a formațiunilor tumorale fiind la pacienții din lotul CH VHB (18,2%);
- Majoritatea pacienților cu ficat cirotic din întregul grup prezintă **splenomegalie** (79,1%), acest lucru fiind valabil și pentru majoritatea pacienților din loturile CH VHB (90,9%) și CH VHC (77,4%); în schimb pacienții din celelalte 2 loturi nu au splenomegalie;
- **AFP** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (79,7%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute AFP fiind la pacienții din lotul CH VHC (43,8%);
- **ALT / TGP** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (64,1%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute ALT fiind la pacienții din lotul HC VHC (41,9%);

- **Valorile AST / TGO** sunt normale pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (54,9%); aceste valori normale sunt valabile și pentru majoritatea pacienților din loturile HC VHB (56,7%), HC VHC (55,8%) și CH VHC (53,1%); în schimb, majoritatea pacienților din lotul CH VHB (54,5%) prezintă valori crescute ale AST /TGO;
- **GGT** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (96,7%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute GGT fiind la pacienții din lotul CH VHB (18,2%);
- **Albumina** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (88,2%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor scăzute ale albuminei fiind la pacienții din lotul CH VHB (36,4%);
- **Colesterolul** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (68,6%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute de colesterol fiind la pacienții din lotul HC VHB (31,3%);
- **Fibrinogenul** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (80,4%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor scăzute ale fibrinogenului fiind la pacienții din lotul CH VHC (18,8%) și cea mai mare incidență a valorilor crescute ale fibrinogenului fiind la pacienții din lotul HC VHC (18,6%);
- **INR** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (87,6%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute ale INR fiind la pacienții din lotul CH VHB (27,3%);
- **Valorile PLT** sunt normale pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (75,8%); aceste valori normale sunt valabile și pentru majoritatea pacienților din loturile HC VHB (88,1%), HC VHC (81,4%) și CH VHB (72,7%); în schimb, majoritatea pacienților din lotul CH VHC (56,3%) prezintă valori scăzute ale PLT;
- **HGB** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (82,4%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor scăzute ale HGB fiind la pacienții din lotul CH VHC (34,4%);
- Majoritatea pacienților au primit **tratament**, atât la nivelul întregului grup (71,2%), cât și la nivelul loturilor HC VHB (71,6%), HC VHC (67,4%) și CH VHC (84,4%); majoritatea pacienților cu VHB cărora li s-a administrat tratament au primit Entecavir (64,6% din lotul HC VHB și 80,0% din lotul CH VHB); majoritatea din lotul HC VHC

căroră li s-a administrat tratament (48,3%), au primit Interferon + Ribavirină, iar majoritatea celor din lotul CH VHC (48,1%) au primit tratament combinat, imunomodular + DAAs;

- Deși la nivelul întregului grup, 56,7% din pacienți nu au primit **tratament**, la nivelul loturilor, majoritatea pacienților din loturile VHC (52,4%) și VHB + VHC (58,1%) au primit tratament;
- Conform investigației EDS, majoritatea pacienților de la nivelul întregului grup (84,3%) și din loturile HC VHB (98,5%), HC VHC (100,0%) și CH VHC (62,5%) nu au **varice esofagiene**; în schimb majoritatea pacienților din lotul CH VHB (90,9%) au varice esofagiene de grad 1;
- Conform celei de-a patra determinări **Fibroscan**, la nivelul întregului grup de pacienți majoritatea au fie **fibroză hepatică** de grad 4 (33,3%), fie de grad 0 (28,8%); majoritatea pacienților din lotul HC VHB (55,2%) nu au fibroză hepatică (grad 0); în schimb, majoritatea pacienților din loturile HC VHC (27,9%), CH VHC (81,8%), precum și toți pacienții din lotul CH VHB (100,0%) au fibroză hepatică de grad 4;
- 52,3% din toți pacienții au fost investigați cu Fibromax, cea mai mare incidență fiind în lotul CH VHC (71,9%) și cea mai mică în lotul HC VHB;
- Conform **Fibromax**: 100,0% din pacienții din lotul CH VHB și 82,6% din lotul CH VHC au **fibroză hepatică** de grad 4, în timp ce 42,9% din lotul HC VHB nu au fibroză și 30,8% din lotul HC VHC au fibroză de grad 3; 42,9% din lotul HC VHB nu au **activitate necro-inflamatorie** (grad 0), 57,7% din lotul HC VHC și 60,9% din lotul CH VHC au activitate necro-inflamatorie moderată (grad 2), în timp ce 66,7% din lotul CH VHB au activitate necro-inflamatorie severă (grad 3); 50,0% din lotul HC VHB nu au **steatoză hepatică** (grad 0), 61,5% din lotul HC VHC și 65,2% din lotul CH VHC au steatoză hepatică minimă (grad 1), în timp ce 33,3% din lotul CH VHB au steatoză hepatică moderată (grad 2) și 33,3% severă (grad 3); majoritatea pacienților din cele 4 loturi nu au steatohepatita alcoolică, nici steatohepatită non-alcoolică;
- 24,2% din toți pacienții au fost investigați cu PBH, cea mai mare incidență fiind în lotul HC VHB (68,7%), întrucât această investigație invazivă are valoare diagnostică doar pentru hepatitele cronice;
- Conform **PBH**: 42,9% din pacienții din lotul HC VHB nu au **fibroză hepatică**, în timp ce și 43,8% din lotul HC VHC au fibroză de grad 3; 61,9% din lotul HC VHB au

activitate necro-inflamatorie minimă (grad 1), iar 50,0% din lotul HC VHC au activitate moderată (grad 2).

8. Rezultatele cercetării

Rezultatele cercetării au fost surprinzătoare, în sensul în care s-au confirmat, în totalitate, toate cele 5 ipoteze de cercetare.

Referitor la **prima ipoteză generală**, „*Există diferențe semnificative în ceea ce privește incidența de diagnostic a pacienților cu diferite tipuri și forme de hepatite în funcție de caracteristicile lor socio-demografice*”, aceasta a cuprins două ipoteze specifice referitoare la criteriile de împărțire a subgrupurilor de pacienți în funcție de gen și de vârstă.

În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **diferențe semnificative în ceea ce privește incidența de diagnostic cu hepatita cronică VHB, în funcție de gen și incidența de diagnostic cu toate cele 4 tipuri și forme hepatice, în funcție de vârste pacienților, ceea ce a dus la confirmarea primei ipoteze generale de cercetare**. De asemenea, s-a constatat că pacienții de gen masculin și cei de sub 50 de ani au incidență crescută de diagnostic cu HC VHB, în timp ce pacienții cu vârste de peste 51 de ani au incidență crescută de diagnostic cu HC VHC, CH VHB și CH VHC.

Referitor la **cea de-a doua ipoteză generală**, „*Există relații semnificative între tipurile de hepatite cu care sunt diagnosticați pacienții și incidența dezvoltării unor afecțiuni comorbide de către aceștia*”, aceasta a urmărit evidențierea unor corelații între diagnosticul cu fiecare dintre cele 4 tipuri de hepatite și incidența dezvoltării a 6 afecțiuni comorbide. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **corelații între diagnosticul cu HC VHB și cu HC VHC și afecțiunile renale; între diagnosticul cu CH VHB și afecțiunile hepatice și digestive și între diagnosticul cu CH VHC și afecțiunile hepatice, endocrine și neuropsihiatrice, ceea ce a dus la confirmarea celei de-a doua ipoteze genrale de cercetare**.

Referitor la **cea de-a treia ipoteză generală**, „*Există diferențe semnificative în ceea ce privește valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, în funcție de diagnosticul acestora cu un anumit virus hepatic, precum și în funcție de forma cronică sau cirotică a hepatitei respective*.”, aceasta a cuprins două ipoteze specifice referitoare la criteriile de împărțire a subgrupurilor de pacienți în funcție de diagnosticul acestora cu virus hepatic de tip B sau C și în funcție de forma hepatică cronică sau cirotică.

În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **diferențe semnificative între pacienții cu VHB și VHC** în ceea ce privește **valorile obținute la examenul ecografic (aspectul și conturul ficatului, existența unui ficat cirotic), rezultatele analizelor sangvine (AFP, INR, PLT), Fibroscan (gradul fibrozei hepatice), Fibromax (gradul fibrozei hepatice, activității necro-inflamatorii, steatozei hepatice) și PBH (gradul fibrozei hepatice, activității necro-inflamatorii)** și între **pacienții cu hepatite cronice și ciroze hepatice** în ceea ce privește toate **valorile obținute la examenul ecografic, rezultatele analizelor sangvine (AFP, albumină, colesterol, fibrinogen, INR, PLT, HGB), EDS (gradul varicelor esofagiene), Fibroscan (gradul fibrozei hepatice) și Fibromax (gradul fibrozei hepatice, activității necro-inflamatorii, steatozei hepatice), ceea ce a dus la confirmarea celei de-a treia ipoteze generale de cercetare.**

Referitor la **cea de-a patra ipoteză generală**, „*Există relații semnificative între gradul fibrozei hepatice, diagnosticat cu Fibroscan și rezultatele anumitor analize ecografice și sangvine cu valoare predictivă în diagnosticul hepatitelor, atât în cazul pacienților cu VHC, cât și în cazul celor cu VHB*”, aceasta a urmărit evidențierea unor relații semnificative statistic între gradul fibrozei hepatice, diagnosticat cu Fibroscan și valorile examenului ecografic, analizelor sangvine și ale EDS, pentru pacienții cu VHC și pentru cei cu VHB. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **9 corelații în cazul pacienților cu VHC (aspectul ficatului, conturul ficatului, existența unui ficat cirotic, AFP, colesterol, fibrinogen, PLT, HGB și varice esofagiene) și 8 corelații în cazul pacienților cu VHB (aspectul ficatului, conturul ficatului, existența unui ficat cirotic, existența formațiunilor tumorale la nivelul ficatului, AFP, albumină, colesterol și PLT), ceea ce a dus la confirmarea celei de-a patra ipoteze genrale de cercetare.**

Referitor la **cea de-a cincea ipoteză generală**, „*Există relații pozitive semnificative între gradul fibrozei hepatice, diagnosticat cu Fibroscan și gradul fibrozei hepatice, investigat cu FibroMax și cu PBH, atât în cazul pacienților cu VHC, cât și în cazul celor cu VHB*”, aceasta a urmărit evidențierea unor relații pozitive, semnificative statistic între gradul fibrozei hepatice, diagnosticat cu Fibroscan și gradul fibrozei hepatice diagnosticat cu Fibromax și cu PBH, pentru pacienții cu VHC și pentru cei cu VHB. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat următoarele **corelații pozitive înalt semnificative între diagnosticul fibrozei hepatice cu Fibroscan și diagnosticul acesteia cu Fibromax și PBH, deopotrivă în cazul pacienților cu VHC și a celor cu VHB, ceea ce a dus la confirmarea celei de-a cincea ipoteze de cercetare.**

9. Limitele, deschiderile și valoarea cercetării

În ceea ce privește limitele cercetării, rezultatele obținute nu ar putea fi generalizate pentru întreaga populație în primul rând din cauza numărului redus de pacienți investigați (N=153). O primă direcție de continuare a studiilor ar consta, așadar, în colectarea datelor de la un număr cât mai mare de pacienți, din cât mai multe localități din țară.

Cercetările ulterioare ar putea studia și alte aspecte / tematici, precum:

- Incidența hepatitelor în funcție de anumiți factori, precum: consum de alcool, co-infecție cu HIV, vaccinare, factorii socio-economici;
- Diagnosticul diferențiat cu hepatita autoimună;
- Interferențele analitice ale valorilor analizelor cu anumite substanțe administrate;
- Eficiența tratamentului administrat, măsurată prin repetarea analizelor în termen de x luni de la administrarea tratamentului;
- Apariția rezistenței hepatitei la tratamentul antiviral: factori, analize, prognostic.

Rezultatele obținute în această cercetare, confirmarea ipotezelor, precum și nenumăratele posibilități de continuare a acesteia, o fac să fie una valoroasă și de interes pentru comunitatea medicală

Bibliografie

1. **Voiculescu M, Iliescu L et al.** A cross sectional Epidemiological Study of HBV, HCV, HDV and HEV Prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern Regions of Romania. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 43-48.
2. **Molnar GB, Popa S, Jebeleanu C, Damian C.** Studiul prevalentei markerilor serici ai infectiei cu virusurile hepatitelor in anamneza epidemiologica a populatiei. *Bacteriol Virusol Parzitol Epidemiol* 1994; 30: 141-150.
3. **Gheorghe L, Iacob S, Csiki IE.** Prevalence of hepatitis C in Romania: different from European rates? *J Hepatol* 2008; 49: 661-662.
4. **Esteban JI, Sauleda S.** The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatology* 2008; 48: 148-152.
5. **Gay N, Edmunds W.** Estimating the global burden of hepatitis B. Geneva: *World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals*; 2001.
6. **Deac M.** Actualitati in fibrogeneza hepatica. *Sibiul Medical* 6, 1, 1995; 14-17.
7. **Brown MS, Goldstein JL.** The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89: 331-340.
8. **Miettinen TA, Gylling H.** Cholesterol absorption efficiency and sterol metabolism in obesity. *Atherosclerosis* 2000; 153: 241-248.
9. **Mihaila Gabriel,** Fibroza Hepatica, *Ed. Teora*, 1998
10. **Bedossa P,** Comment classer une hepatite chronique. *Anne Pathol* 1995; 15: 316-318
11. **Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D.** Hepatitis B antigen negative chronic B. *Hepatology* 2001; 34: 617-624
12. **Hutkinson SJ, Goldberg DJ, King M.** Hepatitis C virus among childbearing women in Scotland.: prevalence, deprivation and diagnosis, *Gut* 2004; 53: 593-598.
13. **Pawlotsky JM.** Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1554-1568.
14. **Berg T.,** The Eco-Hep Report. A Macroeconomic overview of viral hepatitis C in Germany. *Leberhlife Projekt gUG with support from Quantify Research.*
15. **Vermehren J., Sarrazin C.** The role of resistance in HCV treatment. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 26 (2012) 487 – 503.
16. **EASL.** International Consensus Conference of Hepatitis B. 13-14 September 2002 Geneva, Switzerland. Consensus of statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 Supl 1: S3-25.
17. **Janseen HL, Gerken Get al.** Interferon alpha for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 238-43.
18. **Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ.** The long term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306-16.
19. **Marcellin P, Lau GKK et al.** PegInterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two combination in patients with HBeAg

- negative chronic hepatitis B. *N Engl. J Med* 2004; 1206-17.
20. **Hadziyannis SJ, et al.** Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000.; 32: 847-51.
 21. **Marcellin P, Chang TT et al.** Adefovir dipivoxil for the treatment of Hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003.; 348: 808-16. **Angulo P.** Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
 22. **Browning JD, Horton JD.** Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152.
 23. **Argo CK, Northup PG et al.** Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 371-379.
 24. **Neuschwander – Tetri BA.** Lifestyle modifications as the primary treatment of NASH. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 649-665.
 25. **Amaral JD, Viana RJ et al.** Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009.
 26. **Wieckowska A, Feldstein AE.** Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: invasive versus non-invasive. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 386-395.
 27. **Adams LA et al.** The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
 28. **Malhi H et al.** Cellular and molecular mechanism of liver injury. *Gastroenterology* 2008; 134: 1641-1654.
 29. **Marchesini G et al.** Nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917-923.
 30. **Deca C, Deac M,** Punctia Biopsie Hepatica: Modalitate de evaluare a fibrozei hepatice in hepatita cronica virala C; *Acta Medica Transilvania*; 2(2 64-66), 2010
 31. **Yen Ngo, Yves Benhamou,** An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combinations of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load, *Plos One* 3(7), July 2008.
 32. **Mirella Fraquelli, Massimo Colombo,** Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease; *Gut* 2007; 56: 968-973.
 33. **Laurent Castera et al,** Early detection in routine practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores; *Journal of Hepatology* 50 (2009) 59-68.
 34. **Laurent Castera et al,** Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography; *Journal of Hepatology* 48 (2008) 835-847
 35. **Sebastiani G, Alberti A.** Non-invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterology* 2006; 12: 3682-3694.
 36. **Giada Sebastiani, Mihai Voiculescu** Safe Biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C; *Hepatology* 2009; 49:000-000
 37. **Poynard T, Ingiliz P, Munteanu M.** Concordance between FibroTest and FibroScan: a new non-invasive methodology to improving accuracy in a world without a gold standard (abstract). *Hepatology* 2007; 44: 189A.
 38. **Sebastiani G, Vario A.** Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose

- significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2006; 4: 686-693.
39. **Castera L, Sebastiani G**, Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive tests for staging of fibrosis in chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology* 2007; 46: 320A.
 40. **Poynard T, Munteanu M. et al.** Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *Plos One* 2008, 3(12).
 41. **Castera L**, Interet de l'elastometrie (FibroScan) pour l'évaluation non-invasive de la fibrose hepatique; *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 524-530.
 42. **Poynard T**. Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using the biochemical markers. *United States: patent no US 6,631,300 B1*, 2003.
 43. **Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T**. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069–1075.
 44. **Patrick Marcellin, Adrien Kettaneh**. Features associated with success rate and performances of fibroscan measurement for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients; *Journal of Hepatology* 46 (2007) 628-634.
 45. **Cristina Rigamonti**, Do not trivialize FibroScan examination, value it's accuracy. *Journal of Hepatology* 46 (2007) 1149.
 46. **Rachell Morra, Mona Munteanu;** FibroMax: towards a new universal biomarker of liver disease? *Future Drugs Ltd* 2007.
 47. **Poynard T, Ratziu V**. Appropriateness of liver biopsy. *Can. J. Gastroenterol* 14, 543-548 (2000).
 48. **Ingiliz P, Benhamou Y**, Applicability and variability of liver stiffness measurments according to probe position. *World J Gastroenterol* 2009 July 21; 15(27); 3398-3404.
 49. **Gaia S, Rizzetto M**. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *Journal h Hepatology* 2011 vol 54, 64-71.
 50. **The French METAVIR Cooperative Study Group**. Intraobserver and interobserver variation in liver biopsy interpretation in patients with chronic Hepatitic C. *Hepatol* 1994; 20 15-20.