

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ



TEZĂ DE DOCTORAT

-rezumat-

Coordonator de doctorat:

PROF. UNIV. DR. PETRE I. CALISTRU

Student-doctorand:

DR. RALUCA M. DÎRȚU

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ



**EVALUAREA FIBROZEI, MANIFESTĂRILOR
EXTRAHEPATICE ȘI A CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR
CU HEPATITĂ CRONICĂ CU VIRUS C TRATAȚI
CU ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ**

Coordonator de doctorat:

PROF. UNIV. DR. PETRE I. CALISTRU

Student-doctorand:

DR. RALUCA M. DÎRȚU

2024

Aspecte epidemiologice

Hepatita cu virus C încă reprezintă o problemă de sănătate publică. Distribuția este asimetrică și se apreciază că prevalența globală este între 0,5% și 6,5%, existând zone cu prevalență scăzută și cu măsuri eficiente de screening; zone burden dificil de manageriat, precum și regiuni cu prevalență în creștere sau dificil de stabilizat (1). Studiile de seroprevalență sugerează că în perioada 1990-2005 creșterea prevalenței a fost de la 122 milioane de infectați la 185 milioane (2). Un aspect important al datelor epidemiologice îl reprezintă și fenomenul migrațional. Din cele mai vechi timpuri migrația a făcut parte din societate și a influențat atât modul de viață, cât și epidemiologia și controlul anumitor boli (3). Astfel, se constată că, pe lângă măsurile de creștere a ratei de diagnostic, de creștere a accesului la tratament este necesară și o atenție sporită la aspectul migrațional (3). O societate cu un bun control al incidenței hepatitelor poate fi destabilizată de populația migratoare pe care o primește, ducând astfel la creșterea numărului de infectări și punând presiune pe sistemul sanitar. Conform studiilor, acest lucru se întâmplă din cauza lipsei de informare, a adresabilității scăzute la medic, dar și din cauza lipsei unor măsuri universale de screening, diagnostic și tratament (3).

Virusul hepatitei C are capacitatea de a forma cvasispecii, de aceea înainte de începerea tratamentului este necesară identificarea genotipului viral. În funcție de tipul genotipic, distribuția pe glob este astfel: în Europa și America de Nord predomină genotipul 1 (49,1% dintre cazuri), cu mențiunea că acest genotip se împarte în două subclase: 1a și 1b, cel din urmă fiind prezent atât în Europa (peste 68% dintre cazuri), cât și în România (peste 99,6% dintre cazuri) (4,5). Genotipul 3 este al doilea cel mai răspândit pe glob, cu un procent de 17,9%, și în Europa, cu 25,5% (4). Genotipul 4 este frecvent întâlnit în Africa de Nord și în Orientul Mijlociu, în special în Egipt (ca urmare a tratamentului injectabil folosit pentru schistosomiază, care a infectat milioane de oameni cu virusul hepatitei C). Genotipul 5 este preponderent în Africa de Sud (4).

Înțelegerea mecanismelor replicării virale a făcut posibilă dezvoltarea terapiilor actuale interferon-free, bazate pe antivirale cu acțiune directă (AAD) (6).

Genomul virusului hepatitei C este extrem de instabil, rezultând astfel erori permanente, corelate cu o heterogenitate genetică și cu apariția multiplelor cvasispecii la același individ infectat (6,7).

Regiunea variabilă HVR, situată la capătul N-terminal al proteinei E2 este responsabilă de apariția mutațiilor (6,7). Variațiile la nivelul HVR-1 și HVR-2 sunt generate foarte rapid și

pot oferi avantaje adaptative în ceea ce privește tropismul viral, virulența sau rezistența la terapie (6,7). Mutațiile de la nivelul proteinelor nestructurale, precum NS5A, oferă sensibilitate la tratamentul cu interferon (IFN). Regiunea responsabilă este situată în porțiunea C-terminală a proteinei NS5A și este denumită regiunea interferon-sensibilă (ISDR) (7).

Infecția cronică cu virus C este în general o boală lent progresivă, caracterizată de persistența inflamației la nivel hepatic și corelată cu apariția cirozei la aproximativ 20% dintre pacienți după 20-30 de ani de infecție (rata de progresie variind între 2% și 51% după 22 de ani de infecție persistentă) (6,8).

Organizația Mondială a Sănătății a implementat programe internaționale pentru diagnosticarea, creșterea accesibilității la tratament și monitorizarea pacienților cu hepatită C, care au ca scop eliminarea hepatitei C ca problemă de sănătate publică până în anul 2030 (9). Totodată, atingerea acestor ținte la nivel global depinde foarte mult de strategiile locale ale fiecărui stat în parte. Astfel, „micro-eliminarea” infecției cu virusul hepatitei C de la nivelul fiecărei regiuni, precum și stabilirea unor populații „țintă” pot duce la stabilirea premiselor către o posibilă eliminare globală a hepatitei C (9). În România există programe naționale în desfășurare care asigură tratament gratuit pacienților diagnosticați cu hepatită C. În vederea stabilirii unor mijloace eficiente de control a noilor infectări, precum și pentru a crește accesibilitatea la tratamente, trebuie avută în vedere populația din zonele rurale, care nu este suficient de informată despre riscurile infecției, nu are acces la asistență medicală din motive sociale, economice sau de infrastructură locală (9). Există țări care au reușit să implementeze programe locale de eliminare a hepatitei C cu rezultate favorabile, precum Spania, Slovacia, Scoția, Islanda (9). Este de menționat că, pentru atingerea acestor ținte, sunt importanți și alți factori, cum ar fi cei demografici, economici, de mediu, turismul etc.

Alegerea temei și obiectivele generale

Alegerea temei: Hepatita cronică cu virus C încă reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial. Efectele infecției cronice nu sunt localizate doar la nivel hepatic, ci afectează treptat întreg organismul, determinând așa-numitele manifestări extrahepatice, precum: manifestări cutanate, neurologice, vasculare, metabolice etc. Tratamentul infecției cronice cu virus C, precum și monitorizarea manifestărilor extrahepatice, dar și evaluarea calității vieții acestor pacienți reprezintă premise importante în lupta pentru scăderea incidenței acestei patologii și în ceea ce privește manifestările sistemice ale infecției.

Obiective

- I. Evaluarea fibrozei înainte și după începerea tratamentului cu AAD folosind Elastografia tranzitorie unidimensională (Fibroscan) și Fibrotest
- II. Monitorizarea manifestărilor extrahepatice, cu accent pe măsurarea indicelui intimă-medie (IMT) prin efectuare Doppler la nivelul arterei carotide comune (ACC) înainte de începerea tratamentului cu AAD și după terminarea acestuia
- III. Evaluarea calității vieții pacienților cu hepatită cu virus C prin utilizarea chestionarelor SF-36 și Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) înainte și după efectuarea tratamentului cu AAD.

Metodologia generală a cercetării

Prelucrarea statistică

Colectarea datelor a fost realizată în Microsoft Office-Excel (v. 2007-2010), iar prelucrarea statistică propriu-zisă a fost realizată în IBM-SPSS Statistics v. 20 și cu pachetul statistic online <https://www.medcalc.org/calc/>. Partea grafică a fost realizată în IBM-SPSS Statistics v. 20 și Microsoft Office-Excel (v. 2007-2010) (70,71,72,73). Am utilizat statistică univariată, bivariată și multivariată.

Pacienți și metode

Studiu desfășurat la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale “Dr. Victor Babeș”, București și la Centrul de Diagnostic și Tratament “Dr. Victor Babeș”, București; efectuarea Doppler s-a realizat cu sprijinul Clinicii de Neurologie din cadrul SUU Elias, București;

Design longitudinal prospectiv: 106 pacienți incluși (104 eligibili) – studiu început în ianuarie 2019;

Criterii de includere: stadiul F1, F2 (Metavir), F3 (Metavir) – pacienți naivi sau tratați anterior cu interferon, F4 (Metavir) – pacienți cu ciroză compensată;

Criterii de excludere: ciroză hepatică decompensată (scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezența complicațiilor); cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ;

afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ; co-infecție VHB-VHC; co-infecție VHC-HIV;

Tratamente utilizate: ledispavir/sofosbuvir (HARVONI), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX-EXVIERA), grazoprevir/elbasvir (ZEPATIER)

Materiale utilizate: Elastografia tranzitorie (Fibroscan), Doppler carotidian, chestionare standardizate de calitate a vieții SF-36, HADS

Rezultate și discuții

Caracteristicile demografice ale lotului studiat

Vârsta pacienților din lotul studiat (categorii și valori absolute)

În tabelul de mai jos (și în figură) avem distribuția pe clase de vârstă:

Clasa de vârstă	Frecvența (nr. cazuri)	Procent (%)
20-30	2	1.9
31-40	12	11.3
41-50	12	11.3
51-60	32	30.2
61-70	31	29.2
71-80	15	14.2
81+	2	1.9
Total cazuri	106	100%

Tabelul 1. Distribuția pe clase de vârstă

Ca indicatori statistici centrali pentru vârstă avem:

Vârsta medie și CI 95%	Mediana (IQR)	Minim	Maxim
57.86 (55.30-60.42)	60.0 (50.75-67.00)	23	82

Din analiza dispunerii datelor (histograma de mai jos), avem distribuție non-normală cu alunecare spre stânga față de medie (left-skewed).

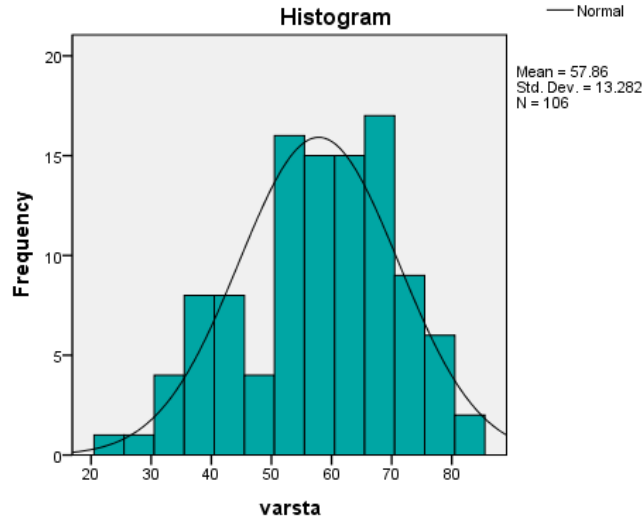


Fig. 1. Testul Shapiro-Wilk (confirmă distribuția deformată a datelor $p=0.029$)

Analiza distribuției pe sexe a lotului nostru de pacienți (analiză univariată)

În lotul nostru au predominat femeile – 67 (63.2%), față de bărbați – doar 39 (36.8%).

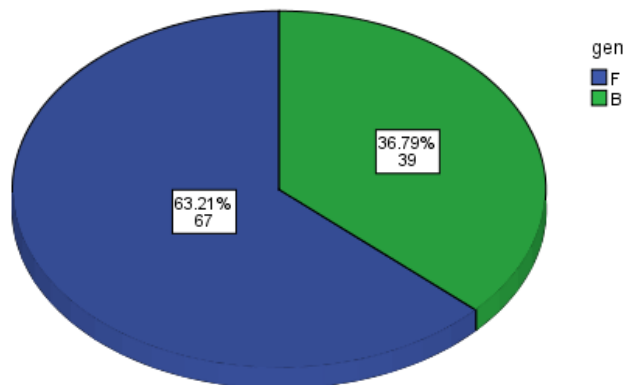


Fig. 2. Distribuția pe sexe

Analiza pe medii de proveniență (analiză univariată)

	Nr. cazuri	Procent (%)
Mediul rural	19	17.9%
Mediul urban	87	82.1%

Tablul 2. Distribuția pe medii de proveniență

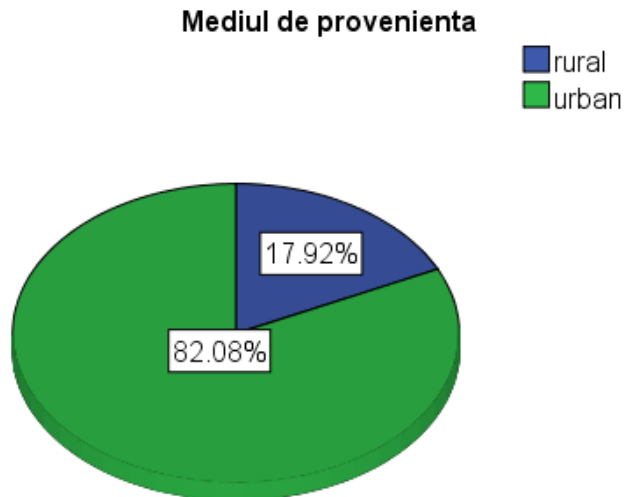


Fig. 3. Distribuția pe medii de proveniență

Observăm că majoritatea pacienților provin din mediul urban.

Analiza pe tip de studii (primare, medii, superioare)

Studii	Nr. pacienți	Procent (%)
Primare	14	13.2%
Medii	74	69.8%
Superioare	18	17.0%

Tabelul 3. Nivelul de studii al pacienților analizați

Analiza comorbidităților prezente în lotul analizat

Distribuția comorbidităților în lotul studiat (analiză univariată)

Comorbidități	Frecvență cazuri	Procent (%)
Cardio-vasculare	56	52.8
Metabolice	7	6.6
Psihiatrice	7	6.6
Altele	6	5.7

Fără comorbidități	30	28.3
Total pacienți	106	100%

Tabelul 4. Distribuția comorbidităților în lotul studiat (analiză univariată)

Observăm că predomină cele cardiovasculare (52.8%) în procent semnificativ chiar și fără să testăm statistic. Pacienții fără comorbidități sunt de asemenea în procent semnificativ mare (28.3%), dar mult mai puțini (~1/2) decât cei cu comorbidități cardiovasculare. Comorbiditățile metabolice, psihiatrice și de altă natură sunt în procente foarte mici.

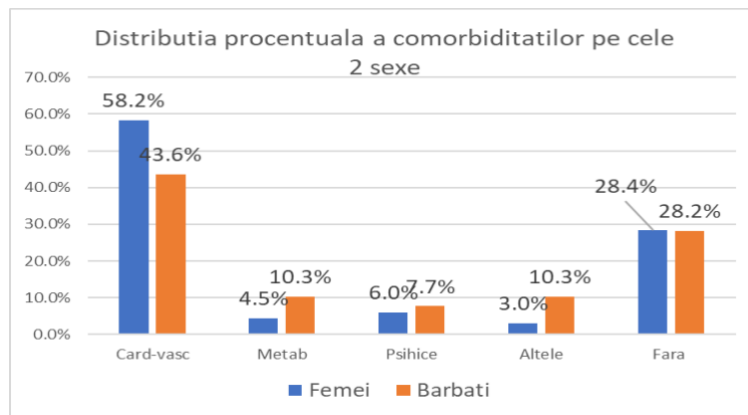


Fig. 4. Distribuția procentuală a comorbidităților pe sexe

Comorbiditățile cardiovasculare sunt predominante atât la femei, cât și la bărbați, cu un procent ușor mai ridicat la femei (58.2%, față de 43.6%). Grupul fără comorbidități de asemenea este similar la cele două sexe. Nu sunt diferențe semnificative statistic între procentele de boală la cele două sexe ($p=0.324$, Pearson chi-patrat).

IMC-ul în funcție de factorii demografici

Analiza univariată a IMC

Clasa IMC	Nr cazuri	Procent (%)
Sub-ponderali	6	5.7
Normo-ponderali	56	52.8
Supra-ponderali	44	41.5

Tabelul 5. Distribuția pacienților în funcție de IMC

Observăm o distribuție majoritară de cazuri normoponderale, dar și un număr destul de mare de cazuri supraponderale. Cazurile subponderale fiind în număr foarte mic și cu valori la limită către clasa normală, din rațiuni statistice au fost comasate în clasa celor normoponderali.

Analiza bivariată (IMC în funcție de alți factori)

Analiza bivariată indică diferențe procentuale cu semnificație statistică (Fisher's exact test, $p=0.024$).

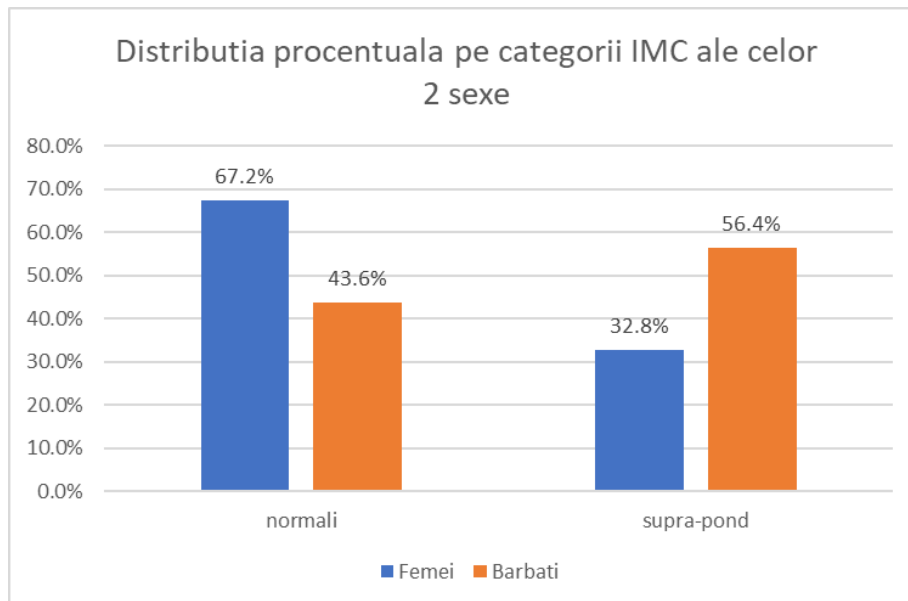


Fig. 5. Valorile procentuale ale IMC în funcție de gen

Analiza vizuală a graficului ne arată că procentul de supraponderali la bărbați este mai mare decât cei normoponderali, iar la femei este o relație inversă, procentul de femei cu IMC normal fiind mai mare decât procentul de femei supraponderale.

I. Evaluarea fibrozei înainte și după începerea tratamentului cu AAD folosind Elastografia tranzitorie unidimensională (Fibroscan) și Fibrotest

Evaluarea stadiilor de fibroză prin Fibroscan

Fiind o investigație importantă, o analizăm univariat și bivariat (adică în funcție de diverși factori care ar putea influența rezultatul investigației).

Fiind o analiză repetată în timp, o abordăm bivariat, adică făcând o comparație între valorile avute înainte de tratament și valorile găsite după tratament, dorind să evidențiem

cum sunt distribuite cazurile per stadii de fibroză, înainte și după tratament și cum sunt valorile medii și mediane în kPa înainte de tratament și după tratament în cadrul fiecărei clase.

Comparația distribuției cazurilor per stadii de fibroză (104 pacienți, la doi dintre aceștia nu s-a putut efectua investigația din cauza țesutului adipos abdominal)

Stadiu fibroză	Ante-tratament	Post-tratament
	Nr (%)	Nr (%)
F0	12 (11.3)	58 (54.7)
F1	14 (13.2)	33 (31.1)
F2*	37 (34.9)	9 (8.5)
F3	26 (24.5)	4 (3.8)
F4	15 (14.2)	-

Tabelul 6. Distribuția cazurilor pe stadii de fibroză

În stadiul F2 anterior tratamentului, trei pacienți au avut stadiul de fibroză la graniță (F1/F2). După tratament nu au mai fost clase de graniță.

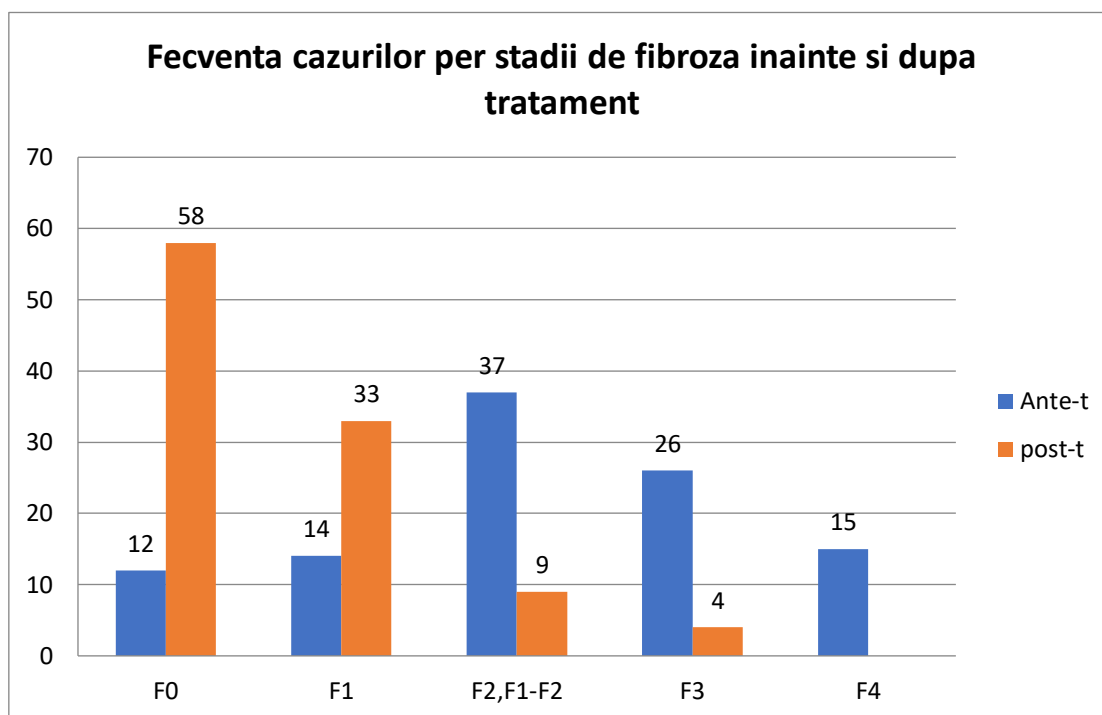


Fig. 6. Stadiile de fibroză înainte și după tratament

**Comparația stadiului de fibroză anterior tratamentului și posterior tratamentului
(la 6 luni) prin analiza valorilor în kPa obținute prin Fibroscan**

Prin efectuarea testului-t (*paired *t*-test) s-a obținut o diferență medie de 5.45 între valoarea medie anterioară începerii tratamentului de 11.100 și valoarea medie posterioară tratamentului de 5.641. Diferența (5.45, CI95% 3.76-7.15) este semnificativă statistic ($t=6.399$, $df=103$, $p<0.001$).

**Disponerea procentuală pe fiecare stadiu de fibroză
a categoriilor de vârstă în post-tratament**

Stadiu Fibroză	Vârsta (categorii)							Total
	20-30 (nr, %)	31-40 (nr, %)	41-50 (nr, %)	51-60 (nr, %)	61-70 (nr, %)	71-80 (nr, %)	81+ (nr, %)	
F0	2 (100)	8 (66.7)	7 (58.3)	16 (53.3)	17 (54.8)	7 (46.7)	1 (50.0)	58
F1	0 (0.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	9 (30.0)	10 (32.3)	7 (46.7)	1 (50.0)	33
F2	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (12.9)	1 (6.7)	0 (0.0)	9
F3	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4
F4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
Total (nr, %)	2 (100)	12 (100)	12 (100)	30* (100)	31 (100)	15 (100)	2 (100)	104 (100)

Tabelul 7. Categoriile de vârstă și stadiile de fibroză

Din analiza vizuală a matricilor tabelare de mai sus observăm că procentual, după tratament, mare parte din pacienți s-au încadrat la clase inferioare de fibroză (F0-F1) spre deosebire de momentul înaintea începerii tratamentului, când au existat pacienți și la clase superioare de fibroză (F3 și F4). Stadiul F4 a fost practic inexistent după tratament.

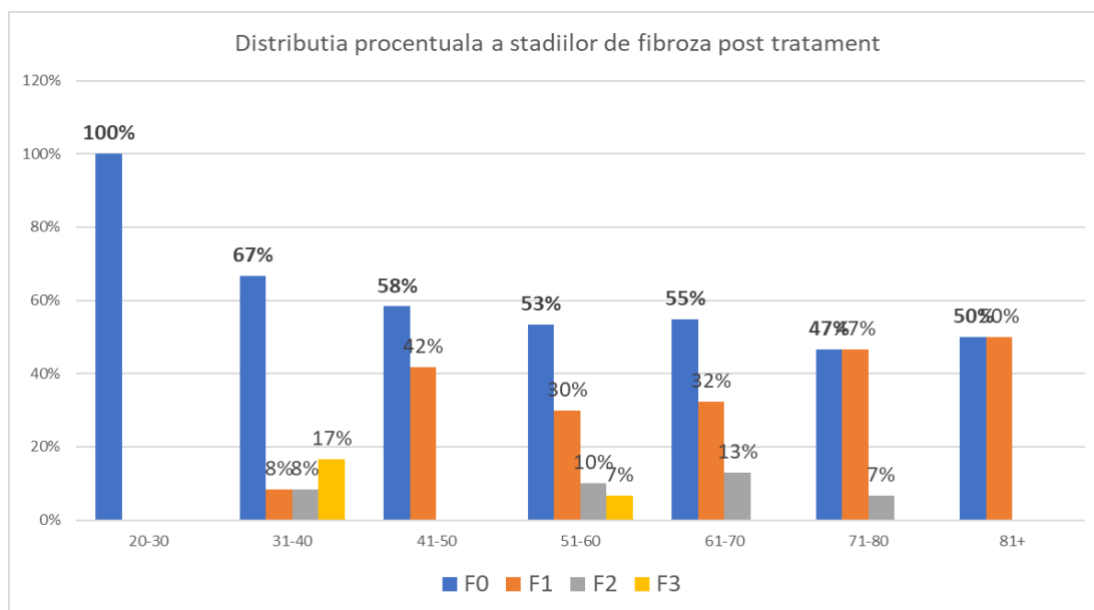


Fig. 7. Distribuția procentuală a stadiilor de fibroză după tratament

Analiza statistică a stadiilor de fibroză în funcție de tipul de comorbidități

Categorii comorbidități	Stadii fibroză				
	F0	F1	F2	F3	F4
Cardio vasculare (nr,%)	4 (33.3)	5 (35.7)	18 (48.6)	21 (80.8)	7 (46.7)
Metabolice (nr,%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (7.7)	2 (13.3)
Psihiatrice (nr,%)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (13.3)
Altele (nr,%)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
Fără (nr,%)	6 (50.0)	6 (42.9)	13 (35.1)	2 (7.7)	3 (20.0)
Total (n)	12	14	37	26	15

Tabelul 8. Stadiul de fibroză și tipul de comorbidități

Din tabelul de mai sus observăm o dispunere procentuală crescută a celor cu comorbidități prezente în stadiile de fibroză F3, F4, în special cei cu comorbidități cardio-vasculare. Diferențele între proporții sunt semnificative statistic (Pearson chi-sq = 28.223, df=16, $p=0.030$).

Din graficul de mai jos observăm la fiecare stadiu de fibroză ce dispunere procentuală a comorbidităților avem, respectiv la fiecare clasă de comorbiditate ce stadii de fibroză prezintă pacienții: de exemplu, la stadiul de fibroză F3 observăm că 80% dintre pacienți au comorbidități cardiovasculare, iar la stadiile F4 și F2, 46.7% respectiv 48.6%.

II. Evaluarea manifestărilor extrahepatice secundare HVC cu accent asupra măsurării indexului intimă-medie carotidian (C-IMT) prin utilizarea ecografiei Doppler

Ecografia Doppler la nivel carotidian a putut fi realizată doar la 47 de pacienți, pe secția de Neurologie a SUU Elias, București. Monitorizarea a avut loc și în timpul Pandemiei COVID-19, de aceea mulți dintre pacienți nu au mai putut avea acces cu ușurință în spital (având în vedere că o perioadă lungă de timp spitalele au intrat în circuit exclusiv pentru pacienții cu infecție SARS-CoV-2) și nu au mai putut fi monitorizați după tratament sau nu au mai acceptat, de aceea au fost excluși din studiu.

Investigatia Doppler a fost efectuată înainte și după tratament, pe artera carotidă stângă și pe artera carotidă dreaptă

Doppler test	Ante trat Media, CI95%	Post trat Media, CI95%	Dif între medii	Mediana Ante, IQR	Mediana post, IQR	Dif între mediane	Semnif stat T-test	Semnif stat Non- para
Stânga	0.943 (0.846- 1.040)	0.900 (0.810- 0.990)	0.0431	0.88 (0.75-1.06)	0.85 (0.72-1.02)	0.03	<0.001	<0.001
Dreapta	0.842 (0.763- 0.921)	0.809 (0.732- 0.887)	0.0325	0.80 (0.65-0.95)	0.75 (0.62-0.91)	0.05	<0.001	<0.001

Tabelul 9. Valorile Doppler înainte și după tratament

Practic, există diferențe semnificative statistic între valoarea medie a dopplerului anterior față de valoarea medie post-tratament pe ambele carotide. Valorile medii sunt mai mici după tratament (Paired T-test, stânga – $t=8.197$, $df=47$, $p<0.001$, dreapta – $t=8.034$, $df=46$, $p<0.001$).

La testarea nonparametrică se confirmă și prin Wilcoxon signed rank test că avem semnificație statistică și pe carotida stângă și pe cea dreaptă (stânga $Z = -5.824$, $p < 0.001$, dreapta $Z = -5.309$, $p < 0.001$)

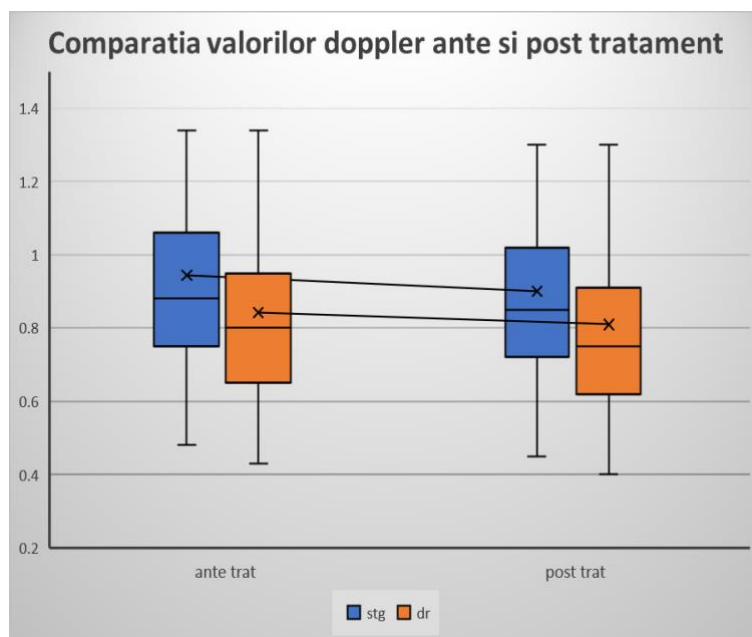


Fig. 8. Comparația valorilor Doppler înainte și după tratament

Analizând vizual graficul boxplot de mai sus, observăm dispunerea valorilor medii și medianele stânga și dreapta înainte și după tratament. Observăm de asemenea scăderea valorilor după tratament. Mai remarcăm că pe dreapta valorile au fost în bloc mai mici decât pe stânga, atât înainte, cât și după tratament.

Investigatia Doppler a fost efectuată înainte și după tratament, pe artera carotidă stângă și pe artera carotidă dreaptă

Doppler test	Ante trat Media, CI95%	Post trat Media, CI95%	Dif între medii	Mediana Ante, IQR	Mediana post, IQR	Dif între mediane	Semnif stat T-test	Semnif stat Non-para
Stânga	0.943 (0.846-1.040)	0.900 (0.810-0.990)	0.0431	0.88 (0.75-1.06)	0.85 (0.72-1.02)	0.03	<i><0.001</i>	<i><0.001</i>
Dreapta	0.842 (0.763-0.921)	0.809 (0.732-0.887)	0.0325	0.80 (0.65-0.95)	0.75 (0.62-0.91)	0.05	<i><0.001</i>	<i><0.001</i>

Tabelul 10. Valorile Doppler înainte și după tratament

Practic, există diferențe semnificative statistic între valoarea medie a dopplerului anterior față de valoarea medie post-tratament pe ambele carotide. Valorile medii sunt mai mici după tratament (Paired T-test, stânga – $t=8.197$, $df=47$, $p<0.001$, dreapta – $t=8.034$, $df=46$, $p<0.001$).

La testarea nonparametrică se confirmă și prin Wilcoxon signed rank test că avem semnificație statistică și pe carotida stângă și pe cea dreaptă (stânga $Z=-5.824$, $p<0.001$, dreapta $Z=-5.309$, $p<0.001$)

III. Evaluarea calității vieții pacienților cu HVC tratați cu AAD prin utilizarea chestionarelor SF-36 și HADS

Analiza statistică a răspunsurilor la întrebările chestionarului SF-36 înainte și după tratament în funcție de vârstă

Răspuns intrebări după tratament	Semnif din test ANOVA*	Semnif din test non- parametric**	Diferențe specifice*** Categorია de răspuns și mediile aferețe din ANOVA
PF post	0.305	0.536	-
BP post	0.014	0.036	Neafectată (53.29) Ușor afectată (61.06)
RP post	0.007	0.026	Neafectată (54.31) Ușor afectată (62.64)
MH post	0.018	0.011	Neafectată (59.78)*** Ușor afectată (51.78)
RE post	0.029	0.031	Ușor afectată (60.50) Moderat afectată (46.14) ***
SF post	0.431	0.800	-
VT post	0.618	0.757	-
GH post	0.313	0.528	-

Tabelul 11. Analiza statistică a răspunsurilor obținute
prin aplicarea chestionarului SF-36 după tratament

* $p<0.05$ este pragul de semnificație

** Median test și Kruska-Wallis test

***Analiza post-hoc (Tukey-test) identifica exact ce categorii de răspuns diferă între ele

Evaluarea răspunsurilor la chestionarul HADS

HADS

- 14 întrebări: 7 sugestive pentru anxietate, 7 sugestive pentru depresie
- Simplu de aplicat pacienților
- Poate furniza date importante despre starea emoțională a pacientului
- Scoruri: 0-7 puncte (scor normal); 8-10 puncte (scor de graniță); 11-21 puncte (scor anormal)

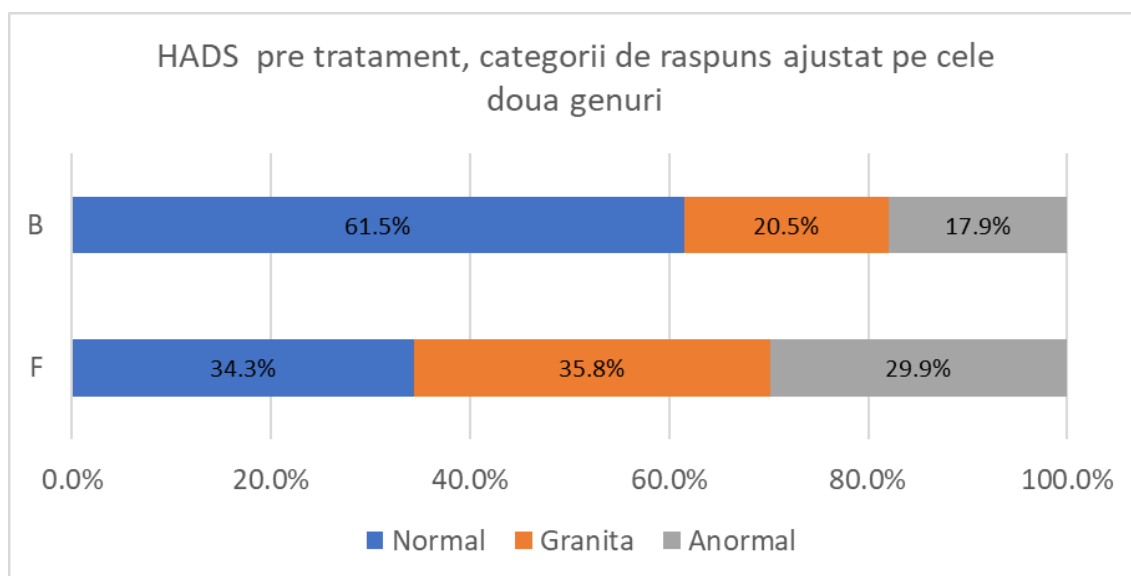


Fig. 9. Scorurile HADS înainte de tratament – rezultate ajustate în funcție de gen

			HADS scor 3L post tratament			Total
			Normal	Graniță	Anormal	
Gen	F	Count	38	17	12	67
		% within gen	56.7%	25.4%	17.9%	100.0%
	B	Count	32	2	5	39
		% within gen	82.1%	5.1%	12.8%	100.0%
Total		Count	70	19	17	106
		% within gen	66.0%	17.9%	16.0%	100.0%

- **Tabelul 12.** HADS scor în funcție de gen după tratament

- Pearson chi-sq = 8.431, $p=0.015$, semnificativ statistic.
- Mantel-Haenszel test of trend = 5.101, $p=0.047$, semnificativ statistic.

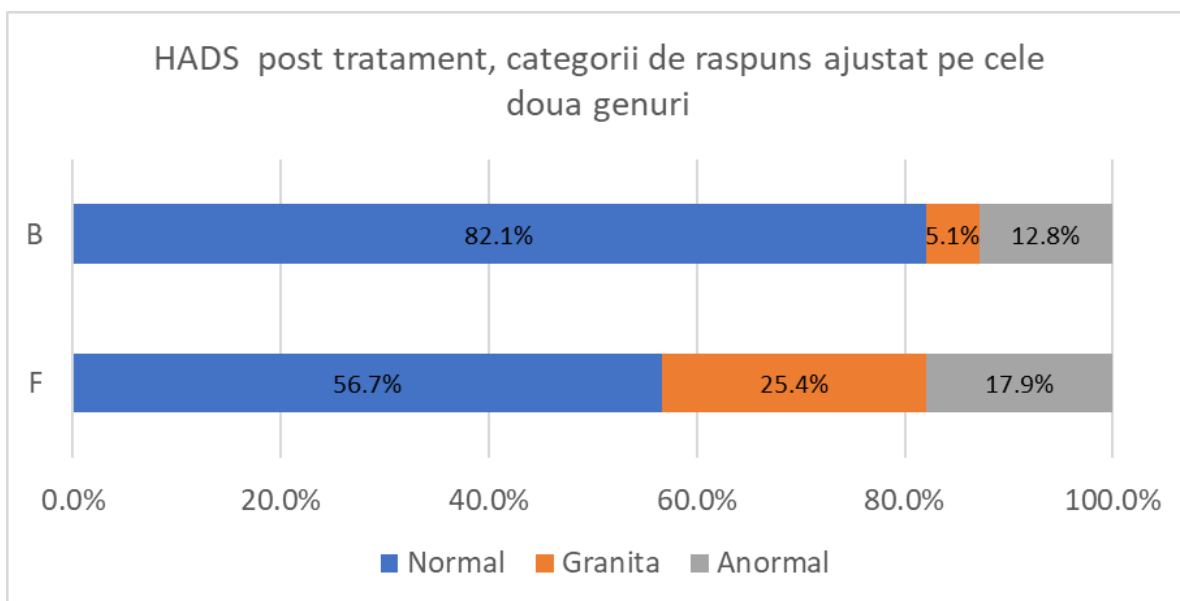


Fig. 10. Scorurile HADS după tratament – rezultate ajustate în funcție de gen

Această analiză a lotului după tratament, deși tot ne semnificativă statistic, este totuși relevantă ca și cea înainte de tratament pentru studii viitoare sau extinderea lotului actual, deoarece se poate observa că pacienții cu antecedente personale psihiatrice prezintă procentual răspunsuri mai multe încadrate în categoriile „anormal” sau „scor de graniță”. Totodată, după tratament, procentul răspunsurilor cu scor „normal” a fost mai mare decât înainte de tratament, rezultat ce trebuie urmărit pe loturi extinse.

De menționat că pacienții care au avut scor „anormal” sau „de graniță” în urma evaluării prin aceste chestionare au primit îndrumarea de a se prezenta pentru o evaluare psihologică în cadrul Spitalului Clinic „Dr. Victor Babeș” au beneficiat de consiliere psihologică, iar cei cu antecedente personale psihiatrice au fost îndrumați către o reevaluare psihiatrică.

Concluzii

- Era noilor antivirale cu acțiune directă a schimbat complet evoluția hepatitei cu virus C, îmbunătățind semnificativ calitatea vieții pacienților.
- Pacienții cu hepatită cu virus C tratați cu AAD ar trebui încă monitorizați și evaluați pe termen lung din punct de vedere al manifestărilor extrahepatice.
- Evaluarea prin intermediul Fibroscan reprezintă o metodă rapidă, neinvazivă, indoloreasă de cuantificare a gradului de fibroză.

- Ecografia Doppler poate furniza date importante despre riscurile cardio-vasculare, ca posibilă manifestare extrahepatică a HVC.
- Pacienții cu hepatită cronică cu virus C pot dezvolta tulburări anxios-depresive.
- Chestionarele de calitate a vieții pot furniza date despre starea fizică, dar și emoțională a pacienților, ajută la îmbunătățirea relației medic-pacient și pot ajuta la diagnosticarea precoce a unor tulburări psiho-comportamentale.

- Comorbiditățile cardiovasculare sunt predominante atât la femei, cât și la bărbați, cu un procent ușor mai ridicat la femei (58.2% față de 43.6%), astfel putem afirma că, în lotul analizat, prezența comorbidităților este procentual mai mare în special cardiovasculare pe măsură ce crește categoria de vârstă.

- 1. Cei 15 pacienți cu stadiul de fibroză F4 înainte de tratament au prezentat o scădere a stadiului de fibroză astfel:
 - 5 pacienți (33%) au trecut în stadiul F1, media de vârstă 66 ani (2 bărbați și 2 femei)
 - 6 pacienți (40%) au trecut în stadiul F2, media de vârstă 60 ani (3 bărbați și 3 femei)
 - 4 pacienți (27%) au trecut în stadiul F3, media de vârstă 46 ani (3 bărbați și 1 femeie)
 - nici un pacient după tratament nu a mai prezentat stadiul F4.
- Cei 26 de pacienți cu stadiul de fibroză F3 înainte de tratament au prezentat o scădere a stadiului de fibroză astfel:
 - 6 pacienți (23%) au trecut în stadiul F0
 - 19 pacienți (73%) au trecut în stadiul F1
 - 1 pacient (<1%) a trecut în stadiul F2.
- Cei 37 de pacienți cu stadiul de fibroză F2 înainte de tratament au prezentat o scădere a stadiului de fibroză astfel:
 - 26 de pacienți (70%) au trecut în stadiul F0
 - 9 pacienți (24%) au trecut în stadiul F1
 - 2 pacienți (6%) au rămas tot în stadiul F2.
- Toți cei 14 pacienți (100%) cu stadiul de fibroză F1 înainte de tratament au prezentat o scădere a stadiului de fibroză spre F0.
- Coeficientul de corelație Pearson este: pentru stânga 0.381, $p=0.008$ (semnificativă), iar pentru dreapta este 0.245, $p=0.097$. Din analiza vizuală a graficelor observăm că

există o tendință ușoară de corelație pozitivă atât pe stânga, cât și pe dreapta, vârsta mai crescută fiind relativ corelată cu valori mai mari ale Doppler

- Sexul nu influențează în mod semnificativ statistic rezultatele obținute la evaluarea Doppler, acestea având totuși un aspect ușor mai crescut la femei decât la bărbați pe valorile medii, atât înainte, cât și după tratament.
- La analiza multivariată concluzionăm că este posibil de prezis un răspuns la valorile Doppler după tratament luând în calcul în special valoarea Doppler de pe partea stângă și factorii predictivi precum *vârsta*, *valoarea Fibroscan* și *durata tratamentului*.
- Extinderea loturilor și a analizei ar putea deschide calea unor noi utilizari terapeutice ale AAD (tratamente „vechi”, acțiuni “noi”)

Bibliografie selectivă

1. Rossi L.M., Escobar-Gutierrez A, Rahal P., Advanced molecular surveillance of hepatitis C virus. *Viruses*. 2015 Mar 13;7 (3):1153-88. doi: 10.3390/v7031153. PMID: 25781918; PMCID: PMC4379565.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr;57 (4):1333-42.
3. Coppola N, Alessio L, Onorato L, Sagnelli C, Macera M, Sagnelli E, Pisaturo M. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections în immigrant populations. *Infect Dis Poverty*. 2019 Mar 15;8 (1):17.
4. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, Spearman CW, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017 Feb 17;10:39-52.
5. Manuc M, Preda CM, Popescu CP, Baicuș C, Voiosu T, Pop CS, Gheorghe L, Sporea I, Trifan A, Tanțău M, Tanțău A, Ceaușu E, Proca D., Constantinescu I, Ruta SM, Fulger LE, Diculescu M, Oproiu A. New Epidemiologic Data Regarding Hepatitis C Virus Infection în Romania. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017 Dec;26 (4):381-386.
6. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma în HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016 Oct;65 (4):727-733.
7. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forns X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence în patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016 Oct;65 (4):719-726.
8. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, Palella F, McLaughlin M, Green R, Mcgregor D., Stosor V. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals în HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71 (9):2642-5.
9. Huiban L, Stanciu C, Muzica CM, Cuciureanu T, Chiriac S, Zenovia S, Burduloi VM, Petrea O, Sîngeap AM, Gîrleanu I, Sfarti C, Cojocariu C, Trifan A.. Hepatitis C Virus Prevalence and Risk Factors în a Village în Northeastern Romania — A Population-

- Based Screening – The First Step to Viral Micro-Elimination. *Healthcare*. 2021; 9 (6):651.
10. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun*. 2019 May;20 (5):436-446.
 11. Schaff Z, Gógl A, Dóra R, Halász T., A hepatitis C patológiája [The pathology of hepatitis C]. *Orv Hetil*. 2015 May 24;156 (21):836-9. Hungarian.
 12. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci. *Harrison: boli infecțioase traducere din limba engleză*. Editura ALL, 2020.
 13. Alborai, M., Khairy, M., Elsharkawy, A. et al., Role of liver biopsy versus non-invasive biomarkers for diagnosis of significant fibrosis and cirrhosis: a web-based survey. *Egypt Liver Journal* 11, 94 (2021).
 14. Krishna M. Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 May 1;17 (4):222-226.
 15. Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Sep 28;6 (3):296-305.