

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***Manifestări extrahepatice la pacienții diagnosticați cu
hepatită cronică cu virus C***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. FLORESCU SIMIN Aysel**

**Student-doctorand:
STOENESCU ANDREEA FLORENTINA**

2024

Cuprins

Introducere.....	pagina 7
I. Partea generală.....	pagina 9
1. Virusul hepatitic C.....	pagina 9
1.1. Date epidemiologice.....	pagina 9
1.2. Structura virusului.....	pagina 10
1.3. Evoluția infecției cu virus hepatitic C.....	pagina 12
2. Manifestări extrahepatice.....	pagina 13
2.1. Manifestări induse de crioglobuline.....	pagina 15
2.2. Boli limfoproliferative ale celulelor B.....	pagina 17
2.3. Diabetul zaharat și rezistența la insulină.....	pagina 18
2.4. Afectarea renală.....	pagina 19
2.5. Afectarea cardio-vasculară și cerebro-vasculară.....	pagina 20
2.6. Afecțiuni neurologice și psihiatrice.....	pagina 21
2.7. Afecțiuni cutaneo-mucoase.....	pagina 23
2.8. Sindromul Sjogren.....	pagina 24
2.9. Artrita.....	pagina 25
2.10. Afectarea tiroidiană.....	pagina 26
2.11. Terapia antivirală.....	pagina 27
II. Contribuții personale.....	pagina 29
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 29
4. Corelații între nivelul de depresie la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C și gradul de fibroză anterior terapiei antivirale cu acțiune directă.....	pagina 30
4.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 30
4.2. Material și metodă sau Pacienți și metode.....	pagina 31
4.3. Rezultate.....	pagina 33
4.4. Discuții	pagina 48
5. Manifestări extrahepatice la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C.....	pagina 51
5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 51
5.2. Material și metodă sau Pacienți și metode.....	pagina 52
5.3. Rezultate.....	pagina 53
5.3. Discuții.....	pagina 63
6. Interrelația dintre hepatita cronică cu virus C și infecția SARS-CoV-2	pagina 65
7. .1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 65

6.2. Material și metodă sau Pacienți și metode.....	pagina 66
6.3. Rezultate.....	pagina 69
6.4. Discuții.....	pagina 101
7. Concluzii și contribuții personale.....	pagina 104
Bibliografie.....	pagina 107

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Manifestări extrahepatice la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C

Teza de doctorat „Manifestări extrahepatice la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C” este structurată în două părți : o parte generală, care are 2 capitole, în care am prezentat o sinteză a stadiului actual al cunoașterii privind virusul hepatitic C și manifestările extrahepatice; o parte de cercetări personale structurată în 4 capitole, în care sunt prezentate motivația, obiectivele, metodologia și rezultatele cercetărilor efectuate de-a lungul studiilor doctorale.

PARTEA GENERALĂ

Date epidemiologice

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2015 existau 71 milioane de persoane (1% din populație) cu HCV la nivel global. De asemenea 2.3 milioane de persoane diagnosticate cu HIV erau co-infectate și cu virusul hepatitic C. În același an, au existat 1.34 milioane de decese cauzate de hepatitele virale, în creștere cu 22% față de anul 2000 când numărul deceselor a fost de 1.10 milioane. In anul 2015, 30% dintre decese au fost cauzate de către complicațiile infecției cu HCV [6].

În anul 2016, au fost raportate 33.860 de cazuri noi în Europa, reprezentând o scădere cu 6.1% față de anul precedent. Rata infecției a fost de 7.4 per 100.000 de locuitori. În ceea ce privește repartitia pe sexe, a fost înregistrat un raport B:F = 1.9:1. Cea mai afectată categorie de vârstă a fost 35-44 ani în cazul bărbaților (20 cazuri per 100.000 locuitori) și 25-34 de ani în cazul femeilor (9.9 cazuri per 100.000 locuitori) [7].

Date mai noi raportează un număr de aproximativ 50 milioane de persoane diagnosticate cu hepatită cronică cu virus C la nivel global și 1 milion de cazuri noi diagnosticate anual [8] .

Heterogenitatea genetică a virusului hepatitic C, cu formarea de cvasispecii, impune determinarea genotipului viral anterior începerii tratamentului. Genotipul 1 (cu subclasele 1a și 1b) este predominant în America și Europa de Nord (49.1%) [9]. Genotipul 3 ocupă locul al doilea în ceea ce privește prevalența globală (17.9%) [10]. Genotipul 4 este asociat în principal cu regiunea africană, fiind întâlnit mai ales în Egipt, iar genotipul 5 predomină în Africa de Sud [10].

Genotipul 1 al HCV predomină în România, fiind și cel mai rezistent la tratament dintre cele 6 genotipuri descrise. Genotipul 1 este cel mai răspândit în România, fiind dobândit prin intermediul transfuziilor de sânge. Înainte de anul 1990, nu se realiza screening-ul donatorilor de sânge pentru virusul C. Prezența acestui genotip a fost aproape exclusivă o perioadă de timp [11]. Odată cu creșterea numărului de utilizatori de droguri pe cale intravenoasă care în proporție de peste 80% sunt co-infecțați VHC și datorită circulației intense după admiterea României în Uniunea Europeană, au fost observate genotipuri noi, indicând o legătură între acestea și drogurile intravenoase [12].

Evoluția naturală este influențată de factori ce țin de gazdă, de virus și de mediu [17].

Virusul hepatitic C se transmite pe cale parenterală. În urma expunerii, aproximativ 20% dintre persoane vor dezvolta o formă acută de boală. Majoritatea cazurilor de hepatită acută sunt asimptomatice, iar un procent de 20-40% dintre persoane se vor vindeca spontan, în primele 6 luni. Celelalte persoane infectate vor dezvolta forma cronică de boală. Aceasta poate avea mai multe forme evolutive [17].

Hepatita cronică cu virus C se vindecă spontan foarte rar. Ea poate avea o evoluție lentă spre fibroză, dar și spre ciroză pe parcursul a 25-30 de ani, până la 20-30 % din cazuri [18]. Dintre pacienții diagnosticați cu ciroză, aproximativ 25% vor dezvolta carcinom hepato-celular [17].

Manifestări extrahepatice

O particularitate a virusului hepatitic C este faptul că, în cursul bolii, pacienții pot dezvolta manifestări extrahepatice. Limfotropismul virusului, mimetismul molecular, crioglobulinemia și fenomenele autoimune non-crioglobulemice sunt considerați a fi principalii factori implicați în patogenie [5].

Virusul hepatitic C afectează și alte țesuturi în afară de țesutul hepatic, cu apariția manifestărilor extrahepatice. Aproximativ 74% dintre pacienții cu hepatită cronică cu virus C dezvoltă cel puțin o manifestare extrahepatică în decursul evoluției naturale a bolii. Infecția cu HCV este în prezent considerată o infecție sistemică, prin abilitatea virusului de a pătrunde și de a se multiplica în celulele altor sisteme [19].

De asemenea, virusul hepatitic C are capacitatea de a se replica în anumite situri anatomice (măduvă osoasă, pancreas, tiroidă, splină, organe limfoide) și în anumite celule (macrofage, limfocite B, limfocite T, celule endoteliale) [20, 21]

PARTEA SPECIALĂ

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În cazul pacienților cu hepatită cronică cu virus C studiile se concentrează frecvent asupra condiției somatice, partea psihologică fiind mai puțin investigată. Pe parcursul evoluției asimptomatice a bolii, manifestările extrahepatice, inclusiv cele de natură psihiatrică își fac apariția, însă frecvent nu sunt diagnosticate la timp.

Studiul prezent își propune să urmărească influența variabilelor demografice, epidemiologice, clinice, paraclinice asupra pacienților diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C, care au dezvoltat și manifestări extra-hepatice în cursul bolii, în special cele psihiatrice. Mai mult, studiul prezent urmărește existența unei corelații între nivelul de depresie și gradul de fibroză.

De asemenea, Pandemia COVID-19 a influențat medicina și sănătatea publică și a produs efecte necunoscute anterior. Plecând de la această premiză, am efectuat un studiu pentru a observa interrelația dintre COVID-19 și hepatita cronică cu virus C.

Materiale și metode de lucru

Studiu prospectiv, supraveghere longitudinală a pacienților diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C, tratați și monitorizați în Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale a Spitalului "Dr. Victor Babeș", București.

Criterii de includere:

- Pacienții cu vârsta peste 18 ani diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C
- Pacienți naivi la tratamentul antiviral
- Pacienții să fie capabili să înțeleagă și să semneze un consimțământ informat cu privire la procedurile ce urmează să fie efectuate

Criterii de excludere:

- Pacienții diagnosticați cu coinfecție cu VHB sau HIV

- Pacienți pretratați cu Interferon și Ribavirină sau cu antivirale cu acțiune directă

Pacienți diagnosticați cu carcinom hepatocelular și alte patologii maligne

- Sarcina în evoluție în momentul înrolării în studiu sau pe perioada acestuia

Analiza datelor

A fost folosită o ANOVA (analiza a variantei) cu măsurători repetate (“Repeated Measures ANOVA” – RM-ANOVA), atât raw (fără niciun factor, doar momentul măsurării) cât și cu gradul de depresie ca factor.

Pentru analiza statistică a fost folosit programul JASP 0.18.3 R © JASP Team (2024).

JASP (Version 0.18.3) [Computer software].

Pentru a evalua importanța predictorilor în rezultatul de interes, inclusiv statutul VHC (decedat sau supraviețuitor) sau în severitatea COVID-19 (sever versus non-sever), s-a utilizat regresia logistică binomială cu funcție logit link.

Pentru analiză statistică, R, versiunea programului 4.4.0 Copyright (C) 2024 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2024). R: Un limbaj și un mediu pentru calculul statistic. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. URL <https://www.R-project.org>. Am folosit suplimentar pachetul „gtsummary” pentru R.

Pentru toate testele statistice, nivelul limită α a fost 0,05, toate valorile p sub 0,05 au fost considerate semnificative.

Corelații între nivelul de depresie la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C și gradul de fibroză, anterior terapiei antivirale cu acțiune directă

Obiectivul principal a fost acela de a se reda evoluția depresiei (cuantificată cu ajutorul chestionarului HAM-D), și de a se investiga dacă gradul de fibroză este asociat cu această evoluție.

Evaluarea gradului de fibroză s-a făcut cu ajutorul testului Fibroscan la toți pacienții, anterior tratamentului. Testul Fibroscan reprezintă o metodă imagistică prin intermediul căreia este evaluat nivelul de rigiditate al ficatului. Acesta corespunde țesutului cicatriceal, transpus în zone de fibroză.). Gradul de fibroză a fost cuantificat astfel: valoare normală (1.6-5.5 kPa), grad F1 (7-7.1 kPa), grad F2 (7.2-9.5 kPa), grad F3 (9.6-12.5 kPa), grad F4 sau ciroză (>12.5 kPa).

Tuturor pacienților le-a fost aplicată scala de depresie Hamilton. Scala de depresie Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) reprezintă un instrument de autoevaluare a severității simptomelor depresive. Inițial, Hamilton a identificat 21 de elemente de evaluare, însă s-a oprit doar la 17. Simptomele obsesionale, simptomele paranoide, derealizarea și variația diurnă a dispoziției reprezintă itemii excluși deoarece sunt prezenți prea rar în sindromul depresiv sau nu măsoară depresia sau intensitatea ei.

Unsprezece itemi sunt evaluați pe o scala 0-4 și restul itemilor pe o scala 0-2. Un scor de 7-17 semnifică o depresie ușoară, 18-24 reprezintă o depresie de severitate medie, iar peste 25 o depresie de severitate mare.

Lotul studiat a cuprins 75 de pacienți. Dintre aceștia, 45 (61%) au fost de sex feminin, iar 29 (39%) de sex masculin.

Analiza statistică descriptivă a variabilelor studiate urmărite se regăsește în tabelul 1.

Tabel 1.1. Analiza descriptivă a variabilelor studiate

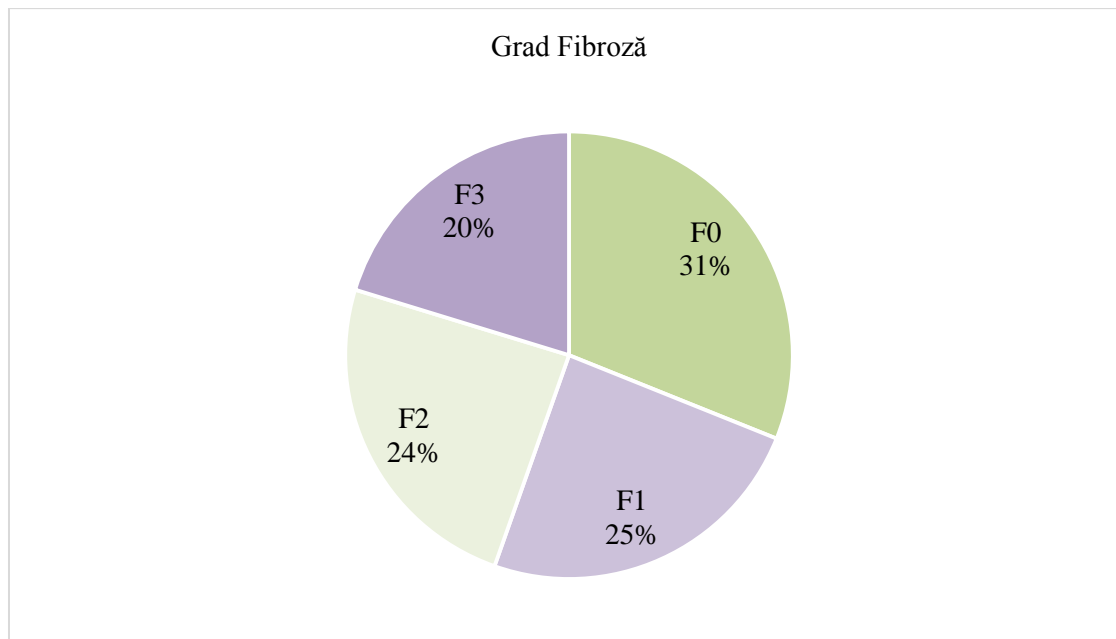
Variabila	N = 74
Vârsta, Medie (SD)	49 (14)
Gen, n (%)	
Feminin	45 (61)
Masculin	29 (39)
IMC, Medie (SD)	26.3 (5.5)
Mediu, n (%)	
Rural	17 (23)
Urban	57 (77)
Studii, n (%)	
Primar	19 (14)
Liceal	42 (66)
Învățământ superior	13 (20)
Profesie, n (%)	
Casnic	13 (21)
Lucrător activ	37 (59)
Pensionar	13 (21)
Tatuaje, n (%)	
Da	18 (28)

Variabila	N = 74
Nu	46 (72)
N/A	10
Intervenții chirurgicale, n (%)	
Da	32 (43)
Nu	42 (57)
Intervenții stomatologice, n (%)	
Da	74 (100)
Transfuzii, n (%)	
Da	18 (25)
Nu	56 (75)
Utilizare droguri, n (%)	
Da	15 (21)
Nu	59 (79)
Afecțiuni oncologice, n (%)	
Da	5 (7)
Nu	69 (93)
Viremie Pre-tratament (UI/mL), Medie (SD)	
	5.85 (0.84)
Grad Fibroză, n (%)	
0	23 (31)
1	18 (24)
2	18 (24)

Variabila	N = 74
3	15 (20)
Afecțiuni psihiatrice n (%)	
Da	9 (12)
Nu	65 (88)
HTA, n (%)	
Da	21 (29)
Nu	52 (71)
Diabet Zaharat, n (%)	
Da	12 (17)
Nu	62 (83)
Afecțiuni Endocrine, n (%)	
Da	1 (1)
Nu	73 (99)
Afecțiuni Tiroidiene, n (%)	
Da	6 (8.3)
Nu	68 (92)
Afecțiuni Renale, n (%)	
Da	1 (1)
Nu	73 (99)

Evaluarea gradului de fibroză s-a făcut cu ajutorul testului Fibroscan la toți pacienții, anterior tratamentului. Gradele de fibroză au variat de la F0 la F3. 18 pacienți au avut grad de fibroză

F2 (24%), 15 pacienți (20%) au prezentat un grad de fibroză F3. F0 a fost prezent la 23 pacienți (31%), iar 18 pacienți au avut F1 (24%).



Grafic 1.1. Distribuția gradelor de fibroză

În urma analizei răspunsurilor la chestionarul Hamilton, 51 dintre pacienți au obținut un punctaj aferent categoriei de depresie ușoară. Punctajul corespunzător unui grad de depresie moderată a fost înregistrat în 10 cazuri, iar 6 pacienți au avut un punctaj corelat cu un grad sever de depresie.

Din cei 51 de pacienți, 32 (63%) de femei au înregistrat un nivel ușor de depresie, comparativ cu 19 (37%) bărbați.

Dintre pacienți care au obținut un punctaj aferent categoriei de depresie ușoară, 5 (10%) erau cunoscuți cu afecțiuni psihice și se aflau sub tratament medicamentos, anterior diagnosticului de hepatită cronică cu virus C, 4 (8%) pacienți erau cunoscuți cu diabet zaharat, 15 (30%) cu hipertensiune arterială, iar alți 3 (6%) pacienți erau diagnosticați cu afecțiuni tiroidiene. Afecțiunile maligne au fost prezente la 4 (8%) pacienți.

În ceea ce privește gradul de fibroză, 15 (29%) pacienți au avut F0, 17 (33%) pacienți au avut F1, 14 (27%), pacienți F2, iar 5 (11%) dintre pacienți F3.

Și în cazul celor 10 pacienți care au obținut un punctaj corespunzător depresiei moderate, acesta a fost înregistrat într-un procent mai mare la femei (6 femei versus 4 bărbați, 60% versus 40%).

Din această categorie, 2 (20%) pacienți erau cunoscuți cu boli psihice diagnosticate anterior. Diabetul zaharat a fost prezent la jumătate dintre pacienți (5), iar HTA în 2 cazuri (20%). Afecțiunile tiroidiene au fost de asemenea prezente în 2 (20%) cazuri, iar 1(10%) pacient era cunoscut cu patologie oncologică.

Jumătate dintre pacienți au avut un grad de fibroză F3, 3 (30%) pacienți au avut F2, iar 2 (20%) pacienți F0.

În ceea ce privește pacienții care au obținut un scor corespunzător unui grad sever de depresie, raportul pe genuri a fost 1:1 (3 femei, 3 bărbați). 3 (50%) pacienți erau cunoscuți cu atât cu HTA, cât și cu diabet zaharat, iar alți 2 (33%) pacienți erau cunoscuți cu boli psihice.

Toți pacienții au avut un grad de fibroză F3.

Regresia multivariată a fost utilizată pentru a analiza dacă gradul de fibroză este un predictor independent al valorilor scalei Hamilton.

Tabel 1.2. Regresia multivariată a coeficienților și semnificația acestora.

	B *	Beta**	t***	p-value****
Vârstă	-.030	-.066	-.343	.736
IMC	.306	.264	1.390	.183
Gen	1.277	.114	.522	.609
Fibroză	3.115	.581	3.075	.007

* coeficienți de regresie nestandardizați

** coeficienți de regresie standardizați

*** statistică t (test t)

*** semnificație statistică a testului

Fibroza a fost singurul factor cu semnificație statistică asociat cu o valoare mai mare a scalei Hamilton (t-test=3.075, p=0.007)

Manifestări extrahepatice la pacienții diagnosticați cu hepatită cronică cu virus C

Lotul analizat a inclus 55 de femei și 37 de bărbați, însumând un total de 92 de pacienți.

În ceea ce privește evoluția depresiei, tuturor pacienților le-a fost aplicat chestionarul Hamilton, la inițierea tratamentului antiviral cu acțiune directă, dar și la 3 luni de la finalizarea tratamentului.

53 dintre pacienți au obținut un scor corespunzător unui grad ușor de depresie. La reevaluare, toți pacienții au obținut un scor sub cel minim corespunzător unui grad ușor de depresie (sub 7 puncte).

10 dintre pacienți au obținut un scor corespunzător unui grad moderat de depresie. La reevaluare, în urma tratamentului, 8 pacienți au obținut un scor corespunzător unui grad ușor de depreise, iar 2 pacienți pacienții au obținut un scor sub cel minim corespunzător unui grad ușor de depresie (sub 7 puncte).

6 pacienți au obținut un scor corespunzător unui grad sever de depresie. La reevaluare, în urma tratamentului, 3 pacienți au obținut un scor corespunzător unui grad ușor de depresie, iar 3 pacienți pacienții au obținut un scor corespunzător unui grad moderat de depreisie
Astfel s-a observat o îmbunătățire a nivelului de depresie la toți pacienții, în urma tratamentului.

Din cei 92 de pacienți, 13 erau cunoscuți cu diabet zaharat. Dintre aceștia, 10 au afost diagnosticați la distanță față de diagnosticul de hepatită cronică cu virus C.

RM-ANOVA

Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Scor Total HAM-D	4016.493	1	4016.493	418.261	< .001
Residuals	701.007	73	9.603		

Interrelația dintre hepatita cronică cu virus C și infecția SARS-Cov-2

Obiectivul principal al studiului a fost investigarea influenței infecției cronice cu virus hepatitic C asupra mortalității și a formei de COVID-19 (severă / non-severă) la eșantionul de pacienți.

Obiectivul secundar al studiului a fost identificarea altor predictorii din categoria parametrilor demografici, clinici și paraclinici, cu influențe asupra mortalității și formelor de COVID la pacienții din eșantion.

Un alt obiectiv secundar a fost investigarea asocierii diabetului zaharat tip II nou descoperit și influența acestuia asupra infecției cronice cu virus hepatitic C.

Studiul analizează potențiala asociere dintre prezentarea clinică, probele de laborator, și rezultatele pacienților internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, cunoscuți cu infecție cronică cu virus hepatitic C (VHC) și diagnosticați cu COVID-19. De asemenea, își propune să analizeze cursul infecției SARS-CoV-2 la acești pacienți, inclusiv progresia simptomelor, severitatea bolii.

Pacienții au fost împărțiți în mai multe subgrupuri/loturi în funcție de statusul lor de tratament pentru VHC:

- 1 lot experimentat (pacienți care au primit tratament cu Interferon sau antivirale cu acțiune directă (DAA)),
- 1 lot naiv (pacienți care nu au fost tratați)
- 1 lot cu ciroză (tratați sau netratați anterior).

De asemenea, a fost studiată influența prezenței infecției cu VHC asupra evoluției COVID-19. În acest sens, au fost cumulați factorii de risc de evoluție severă pentru COVID-19 cunoscuți

în literatură (obezitate, hipertensiune arterială, diabet), cărora le-a fost atribuit câte un punct și au fost integrați într-un scor factor de risc (scor FR).

În **Tabelul 2** a fost evaluată importanța factorilor demografici și clinici în severitatea infecției SARS-CoV2

Tabel 2. Regresia logistică univariată la semnificația variabilelor demografice și clinice în forma severă de COVID19

Predictor	N	Forma severa N	OR (95% CI)	P value
Sex				
F	63	28	—	
M	26	13	1.25 (0.50 la 3.15)	0.633
Varsta	89	41	1.04 (1.01 la 1.08)	0.036
Mediu				
Rural	18	5	—	
Urban	71	36	2.67 (0.90 la 9.06)	0.088
IMC	50	24	1.07 (0.98 la 1.18)	0.136
Febra				
Da	49	27	—	
Nu	40	14	0.44 (0.18 la 1.03)	0.060
Tuse				
Da	48	26	—	
Nu	41	15	0.49 (0.20 la 1.13)	0.099

Predictor	N	Forma severa N	OR (95% CI) <i>I</i>	P value
Cefalee				
Da	23	14	—	
Nu	66	27	0.45 (0.16 la 1.16)	0.102
An				
2020	35	12	—	
2021	43	27	3.23 (1.29 la 8.44)	0.014
2022	11	2	0.43 (0.06 la 2.00)	0.320
Anosmie				
Da	12	3	—	
Nu	77	38	2.92 (0.80 la 13.9)	0.128
Ageuzie				
Da	9	3	—	
Nu	80	38	1.81 (0.44 la 9.04)	0.424
Manifestari Digestive				
Da	26	10	—	
Nu	63	31	1.55 (0.62 to 4.03)	0.357
Varsaturi				
Da	9	5	—	
Nu	80	36	0.65 (0.15 to 2.65)	0.549

Predictor	N	Forma severa N	OR (95% CI)	P value
Saturatie O2	89	41	0.58 (0.45 la 0.71)	<0.001
Scorul FR	89	27	1.72(1.06-2.79)	0.027
Afectiuni Psihiatrice				
Da	8	4	—	
Nu	81	37	0.84 (0.19 la 3.78)	0.815
Afectiuni Renale				
Da	13	5	—	
Nu	76	36	1.44 (0.44 la 5.14)	0.553
Afectiuni Oncologice				
Da	10	5	—	
Nu	79	36	0.84 (0.22 la 3.23)	0.791
Afectiuni Tiroidiene				
Da	14	10	—	
Nu	75	31	0.28 (0.07 la 0.93)	0.047

Pacienții care au avut un scor FR mai mare, cu 72% mai probabil să prezinte o formă severă de COVID-19 decât pacienții cu valori mai mici ale scorului.

Statusul infecției VHC a fost cunoscut la 63 dintre pacienți noncirotici din lotul studiat, 26 dintre aceștia având viremie detectată. Am comparat acești pacienți cu restul (37) pe care i-am considerat subgrupul de control.

	Nedetectata n=37	Viremie detectata n=26 (fara cirotici!)	p
Varsta(media)	62.81 (58.63-66.99)	66.96 (61.76-72.17)	0.206
Gen			0.305
B	13(35.1%)	6(23.1%)	
F	24(64.9%)	20(76.9%)	
Forma clinică de COVID-19			<0.001
Severa	28(75.7%)	32(88.9%)	
Medie/Usoră	9(87.5%)	4(11.1%)	
Scorul FR (media)	0.81 (0.51-1.12)	0.96 (0.65-1.27)	0.503
Zile internare (media)	13.46 (10.5-16.42)	14.69 (11.95-17.43)	0.213
Modificări Rx pulmonar			0.339
Normal sau interstițiu accentuat	9(25.%)	4(15%)	
Infiltrate sau focare	26(75%)	22(85%)	
Paraclinic			
LDH(media)	284.5	381.9	0.033

	(244.2-324.7)	(291.5-472.2)	
TGO (U/L) (media)	33.28 (26.43-40.13)	35.71 (28.9-42.5))	0.623
Trombocite(media) (valx10 ⁹)	188*10 ⁹ (157.4-219.9)	229*10 ⁹ (187.5-271.0)	0.110
Feritina(media)	586.61 (308.0-865- 12)	952.17 (609.4-1294- 8))	0.052
Leucopenie(da, %)	14(37.8%)	6(26.1%)	0.348
Tratamente			
Corticoterapie(da)	24(64.9%)	23(88.5%)	0.034
Imunomodulatori(d a)	8(21.6%)	14(53.8%)	0.008
Evoluție (n, %)			0.086
Supraviețuire	35(94.6%)	21(80.8%)	
Deces	2(5.4%)	5(19.2%)	

Din tabelul de mai sus s-a constatat că valoarea LDH și a feritinei au reprezentat factori de gravitate importanți. Scorul FR nu a avut o influență semnificativă asupra celor două subloturi de pacienți.

Dintre cei 26 de pacienți, cu viremie detectabilă, non-cirofici, 12 erau cunoscuți cu diabet zaharat. Din cei 14 pacienți, 12 (8 femei și 4 bărbați) au fost diagnosticați cu diabet zaharat nou descoperit pe parcursul spitalizării. Toți pacienții au prezentat formă severă de boală.

Pacienții cunoscuți cu diabet zaharat, au avut risc de formă severă de boală de aproximativ 6 ori mai mare, comparativ cu pacienții fără diabet zaharat.

Concluzii și contribuții personale

Analiza nivelului de depresie a demonstrat o corelație semnificativă între stadiul fibrozei hepatice și prezența depresiei la pacienții cu hepatită cronică cu virus C. Rata de prevalență a depresiei este în concordanță cu literatura de specialitate, însă datele din România rămân insuficiente.

Fibroza a fost singurul factor cu semnificație statistică asociat cu o valoare mai mare a scalei Hamilton, pacienții cu grad mai ridicat de fibroză având scoruri HAM-D în evoluție mai ridicate, și deci grade de depresie mai severe.

Pacienții cu studii superioare au avut grade de depresie mai scăzute.

Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al depresiei au efect favorabil atât asupra calității nivelului de viață cât și asupra evoluției bolii hepatice.

Tratamentul cu antivirale cu acțiune directă are efect asupra manifestărilor extrahepatice.

Hepatita cronică cu virus C (VHC) existentă înainte de COVID-19 poate agrava efectele virusului SARS-CoV-2, ducând la o formă de boală mai severă. Acest lucru pare să fie valabil indiferent de alte afecțiuni medicale pe care pacientul le poate avea, rezultatele inițiale ale analizelor de sânge sau orice leziuni hepatice cauzate de COVID-19 în sine. Descoperirile din studiul prezent sugerează că hepatita C cronică poate exacerba severitatea infecției cu COVID-19.

Vârsta înaintată reprezintă un factor de risc pentru apariția unei forme severe de COVID-19, o creștere de 1 an fiind asociată cu o creștere de 4% a șanselor de forme severe (OR=1,04, 95% CI [1,01,1,08], p=0,036).

Scăderea saturației oxigenului reprezintă de asemenea un factor de risc pentru apariția unei forme severe (OR=0,58, 95% CI [0,45, 0,71], $p < 0.001$).

Pacienții cu DZ, au avut risc de forme severe de boală de aproximativ 6 ori mai mare, față de pacienții fără cu DZ (OR=0,16, 95% CI [0,05, 0,47], $p = 0,001$).

Existența unei patologii tiroidiene a reprezentat și ea un factor de risc, pacienții cunoscuți cu afecțiuni tiroidiene au avut un risc de 4 ori mai crescut de a dezvolta forma severă de boală (OR=0,28, 95% CI [0,07, 0,93], $p = 0,046$).

Din punct de vedere imagistic, tomografia computerizată cu rezultate anormale (cu prezența opacităților în geam mat), de asemenea, un factor de risc important, persoanele care au prezentat aceste anomalii au avut un risc de aproape 8 ori mai mare de formă severă (OR=0,13, 95% CI [0,03 până la 0,44], $p = 0,003$).

Față de pacienții din anul 2020, pacienții din anul 2021 au avut risc de forme severe de 3.2 ori mai mari (OR=3,23, 95% CI [1,29,8,44], $p = 0,014$).

Aceste constatări subliniază necesitatea urgentă a unor strategii de management specifice adaptate acestei populații vulnerabile de pacienți. Prin implementarea unor astfel de strategii, profesioniștii din domeniul sănătății pot îmbunătăți potențial rezultatele și reduce riscurile asociate infecției cu COVID-19 la persoanele cu hepatită C cronică. Această cercetare se adaugă la cunoștințele în creștere privind interacțiunea complexă dintre afecțiunile medicale preexistente și COVID-19. Ea subliniază importanța continuării cercetărilor în acest domeniu pentru a dezvolta abordări preventive și terapeutice eficiente pentru grupurile cu risc ridicat. Pacienții cu afecțiuni neuro-psihiatrice ar trebui să fie testați pentru virusul hepatitic C.

Contribuții personale

Prin investigarea asocierii dintre depresie și gradul de fibroză, studiul contribuie la literatura actuală și utilizează un instrument de cuantificare a depresiei.

Studiul prezent arată o relație de cauzalitate directă între depresie și severitatea fibrozei la pacienții cu hepatită cronică cu virus C, aspect care nu este investigat frecvent.

În viitor ar trebui efectuate mai multe studii, pe loturi mai mari cu rol în analiza afecțiunilor psihiatrice. Mai mult, ar trebui utilizate mai multe teste, în vederea cuantificării și a altor manifestări neuropsihice.

În cadrul studiului, am alcătuit un scor factor de risc (scor FR) în cadrul căruia au fost cumulați factorii de risc de evoluție severă pentru COVID-19 cunoscuți în literatură (obezitate, hipertensiune arterială, diabet). Pacienții care au avut un scor FR mai mare, au un risc cu 72% mai probabil să prezinte o formă severă de COVID decât pacienții cu valori mai mici ale scorului. Astfel, acest scor, poate fi utilizat în cercetări viitoare.

Aceste contribuții pot prezenta o bază solidă pentru viitoare studii legate atât de manifestările extrahepatice, în special cele neuropsihiatrice, cât și de evoluția infecției SARS-CoV2 la această populație. Viitoare studii cu caracter multidisciplinar și multicentric ar putea să conducă la maximizarea eficienței îngrijirii pacienților cu hepatită cronică cu virus C.

Au fost publicate 3 articole din cercetarea doctorală, în reviste indexate în baze de date internaționale. De asemenea, au fost realizate prezentări la Conferințe Naționale, ale căror rezumate au fost publicate în reviste și suplimente naționale.

Limitări

Studiile prezintă drept limitare lotul redus de pacienți. Cu toate acestea, caracteristicile pacienților/gradul de fibroză sunt comparabile cu rezultatele altor studii din literatura de specialitate.

Datele actuale nu pot stabili în mod concludent o relație de cauzalitate directă între depresie și severitatea fibrozei la pacienții cu hepatită cronică cu virus C. Studiul nostru aprofundează această interacțiune complexă, explorând posibilitatea unei influențe reciproce, în care depresia ar putea exacerba progresia fibrozei.

Studiul al treilea a inclus exclusiv pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatitei C (VHC) (care au beneficiat sau nu de tratament antiviral anterior), ceea ce îi predispune în mod inerent la un risc mai mare de deteriorare a funcției hepatice comparativ cu populația generală. Nu putem disocia în mod definitiv efectele independente ale hepatitei C cronice preexistente și ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra leziunilor hepatice și mortalității la indivizii co-infecțați. Studii prospective viitoare cu cohorte mai mari sunt necesare. O altă limitare o reprezintă dimensiunea redusă a lotului de pacienți.

Bibliografie selectivă

1. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*. 2015 Apr;24(4-5):469-82. doi: 10.1177/0961203314556140.
2. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):348-60.
3. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021 Nov 9;13(11):2249.
4. Dultz G, Zeuzem S. Hepatitis C: A European perspective. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015; 44 (4): 1558 – 1942.
5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *The GERMIVIC*. *Medicine (Baltimore)*2000;79:47-56.
6. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 – Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO; 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=E22A42CCE32CEF7D5C1EE2F3CE10C6BF?sequence=1>.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016.
8. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
9. 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 Gastrointestin Liver Dis*. 2017 Dec;26 (4):381-386.
10. 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.
11. Grigorescu M. HCV genotype 1 is almost exclusively present in Romanian patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2009; 18: 45–50.
12. Tong CY, Gilmore IT, Hart CA. HCV-associated liver cancer. *Lancet* 1995;345:1058-9.

13. Alter H. Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology. *Am J Med.* 1999 Dec 27;107(6B):16S-20S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00375-7. PMID: 10653450.
14. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol.* 2018 Feb 27;10(2):186-212. doi: 10.4254/wjh.v10.i2.186.
15. Dearborn AD, Marcotrigiano J. Hepatitis C Virus Structure: Defined by What It Is Not. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Jan 2;10(1):a036822. doi: 10.1101/cshperspect.a036822.
16. Fox RK. Hepatitis C virus outside the liver. *Current Hepatitis Report 2003*, Volum 2, Issue 3, p 116-124.
17. Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Clinics in liver disease.* 1997 Nov;1(3):587–602.
18. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Dec;44(4):717-34. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003. Epub 2015 Aug 25.
19. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Neurological and psychiatric effects of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2021 Aug 7;27(29):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v27.i29.4846.
20. Revie D, Salahuddin SZ. Human cell types important for hepatitis C virus replication in vivo and in vitro: old assertions and current evidence. *Virology* 2011;8: 346
21. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000;181: 442–8.
22. Couronné L, Bachy E, Roulland S, Nadel B, Davi F, Armand M, Canioni D, Michot JM, Visco C, Arcaini L, Besson C, Hermine O. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):92-100. doi: 10.1093/annonc/mdx635. PMID: 29045541.
23. Barsoum RS, William EA, Khalil SS. Hepatitis C and kidney disease: A narrative review. *J Adv Res.* 2017 Mar;8(2):113-130. doi: 10.1016/j.jare.2016.07.004. Epub 2016 Jul 26. PMID: 28149647; PMCID: PMC5272932.
24. Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Gattei V, Gherseti M, Bulian P, Moratelli G, Grassi G, Zorat F, Pozzato G. Survival and Prognostic Factors in Mixed

Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases. *Diseases*. 2018 May 3;6(2):35. doi: 10.3390/diseases6020035. PMID: 29751499; PMCID: PMC6023473.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Stoenescu A**, Popescu C, Florescu S, et al. (June 23, 2024) The Prevalence of Depression and Its Potential Link to Liver Fibrosis in Patients Diagnosed With Chronic Hepatitis C Virus Infection Prior to the Initiation of Direct-Acting Antiviral Treatment. *Cureus* 16(6): e62970. doi:10.7759/cureus.62970
2. Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus: Review of the Literature **Andreea Florentina STOENESCU**, Simin Aysel FLORESCU, Corneliu POPESCU, Stefan LAZAR, Geta VANCEA, Emanoil CEAUSU, Petre CALISTRU. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* <https://doi.org/10.26574/maedica.2024.19.2.365>
3. Lazar S D, **Stoenescu A F**, Popescu C, et al. (August 11, 2024) The Interplay of Chronic Hepatitis C and COVID-19: Implications for Prognosis and Treatment. *Cureus* 16(8): e66639. doi:10.7759/cureus.66639