

616.56  
R 95

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală**

**Infecția cu virusul hepatitei C:  
etiologie, patogenie, epidemiologie,  
tablou clinic, diagnostic și tratament**

(Compendiu pentru studenți și rezidenți)

**Chișinău  
2019**

616.36 R 25

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

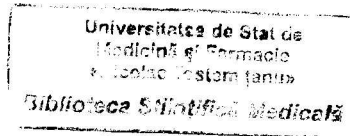
**Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală**

**Russu Irina • Bîstrițchi Ina • Holban Tiberiu**

**Infecția cu virusul hepatitei C:  
etiologie, patogenie, epidemiologie,  
tablou clinic, diagnostic și tratament**

(Compendiu pentru studenți și rezidenți)

**753410**



SL2

**Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic Medicina  
2019**

CZU: 616.36-002-036(075.8)

R 95

Aprobat de Consiliul de Management al Calității  
al USMF „Nicolae Testemițanu”; proces-verbal nr.1 din 18.09.2018

**Autori:**

*Russu Irina* – asist. univ.

*Bistrițchi Ina* – dr. șt. med., conf. univ.

*Holban Tiberiu* – dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Recenzenți:**

*Cojocaru Stela* – dr. șt. med., conf. univ.

*Iarovoi Liviu* – dr. șt. med., conf. univ.

**Redactor:** *Sofia Fleștor*

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII**

**Russu, Irina.**

Infecția cu virusul hepatitei C: etiologie, patogenie, epidemiologie, tablou clinic, diagnostic și tratament: (Compendiu pentru studenți și rezidenți) / Russu Irina, Bistrițchi Ina, Holban Tiberiu; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2019. – 58 p.: fig., tab.

Bibliogr.: p. 54-56 (29 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-82-130-8.

616.36-002-036(075.8)

R 95

ISBN 978-9975-82-130-8

© CEP *Medicina*, 2019

© Russu Irina ș.a., 2019

## Abrevieri

- AFP** – alfafetoproteină  
**ALT** – alaninaminotransferază  
**ARN** – acid ribonucleic  
**CD4** – celule cu antigen cluster de diferențiere (subgrup de T-limfocite)  
**CDC** – centrul pentru controlul și prevenirea bolilor  
**CHC** – carcinomul hepatocelular  
**CM** – crioglobulinemie  
**CMV** – citomegalovirus  
**Core, E1, E2** – proteine structurale  
**CTL** – limfocitele T citotoxice  
**DCV** – daclatasvir  
**EBV** – ebsteinvirus  
**EIA** – *Enzyme Immuno Assay*  
**HIV** – virusul imunodeficienței umane (*Human Immunodeficiency Virus*)  
**HVB** – hepatita virală B  
**HVC** – hepatita virală C  
**HVR-1** – regiunea hipervariabilă 1  
**LDL** – lipoproteine serice cu densitate scăzută  
**LDV** – ledipasvir  
**MEH** – manifestare extrahepatică  
**NK** – celule natulal-killer  
**NTR** – *non-translated regions*  
**p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B** – proteine nestructurale  
**PAAD** – preparate antivirale cu acțiune directă  
**PCR** – *Polymerase Chain Reaction*  
**PEG-INF** – interferon pegilat  
**RBV** – ribavirină  
**RIBA** – *Recombinant Immunoblot Assay*  
**RVR** – răspuns virusologic rapid  
**SMV** – simeprevir  
**SOF** – sofosbuvir  
**SVR** – răspuns virusologic susținut  
**UDI** – utilizatori de droguri injectabile  
**VEL** – velpatasvir  
**VHC** – virus hepatitic C

## Etiologia HVC

VHC este un virus cu o anvelopă mică și cu o moleculă de ARN pozitiv, monocatenar, de aproximativ 9,6 kb. VHC face parte din genul *Hepacivirus* al familiei *Flaviviridae*. Această familie virală conține patru genuri: *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* și *Pegivirus*.

Comparând secvențele de nucleotide ale VHC, derivate de la persoane din diferite regiuni geografice, s-a determinat prezența a cel puțin 7 genotipuri VHC majore, fiecare genotip având un număr mare de subtipuri. Genotipurile majore 1, 2, 4 și 5 se găsesc în Africa Centrală, iar genotipurile 3 și 6 sunt detectate cu o diversitate extrem de mare în Asia de Sud-Est. Acest lucru sugerează că aceste zone geografice ar putea fi originea diferitelor genotipuri VHC. Ultimele studii au determinat prezența a cel puțin 7 genotipuri VHC diferite și 67 de subtipuri. Genomul atribuit genotipului 7, nou descris, poate fi detectat la subiecții umani din Africa Centrală. Creșterea rapidă a numărului secvențelor genomului VHC va duce, probabil, la creșterea unui număr și mai mare de genotipuri VHC. Mai mult decât atât, s-a raportat că se produc și recombinanți intersubtip și intergenotip VHC. Deși aceste variante de recombinare par a fi rare, acest lucru poate fi relevant pentru pacienții tratați cu regim bazat pe genotip.

## Structura VHC

Analiza structurală a VHC este foarte limitată, deoarece este dificil de cultivat virusul în sistemele de cultură celulară. Mai mult decât atât, particulele de virus din ser se asociază cu lipoproteinele serice cu densitate scăzută (LDL), ceea ce face dificilă izolarea virionilor VHC din ser/plasmă prin centrifugare.

Virionii VHC izolați din cultura celulară, obținută prin sisteme recombine, au formă sferică și un diametru de aproximativ 50-55 nm. Suprafața exterioară a virionului este netedă. Prin urmare, dimensiunea și morfologia sunt foarte asemănătoare cu ale altor membri ai familiei *Flaviviridae* (virusurile Dengue și West Nile).

## Genomul VHC

Genomul VHC constă dintr-o moleculă de ARN monocatenar de 9,6 kb, cu polaritate pozitivă. Ca și alte virusuri cu ARN pozitiv, ARN genomic al VHC servește ca ARN mesager (ARNm) pentru translația proteinelor virale. Molecula liniară conține un singur cadru de citire deschis (ORF – *open reading frame*), care codifică o poliproteină precursor de aproximativ 3000 de resturi de aminoacizi (*fig. 1*). În timpul replicării virale, poliproteina este clivată de enzime virale și ale gazdei în trei proteine structurale (core, E1, E2) și șapte proteine nestructurale (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). O proteină suplimentară (denumită F [*frameshift*] sau ARF [*alternate reading frame*]) apare ca rezultat al schimbării cadrelor de citire ribozomale în timpul translației în regiunea centrală a ARN genomic. Detectarea anticorpilor anti-F proteici în serul subiecților VHC pozitivi indică faptul că proteina este într-adevăr exprimată în timpul infecției *in vivo*.

Genele structurale care codifică proteina miezului viral (core) și proteinele anvelopei virale (E1 și E2) sunt localizate la capătul 5' al ORF, urmat în continuare de regiunile de codificare pentru proteinele nestructurale p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B (*fig. 1*). Proteinele structurale sunt componente esențiale ale virionilor VHC, în timp ce proteinele nestructurale nu sunt asociate cu virionii, ci sunt implicate în replicarea ARN și în morfogeneza virionului.

ORF este flancat de regiunile netranslate 5' și 3' (UTR – *untranslated regions*/ NTR – *non-translated regions*) și conține secvențe nucleotidice relevante pentru reglarea replicării virale. Ambele UTR au regiuni foarte conservate, comparativ cu regiunile care codifică proteinele genomului VHC. Gradul înalt de conservare al UTR le face să fie ținte pentru:

- îmbunătățirea diagnosticului molecular;
- terapia antivirală;
- vaccinarea anti-VHC.

Regiunea 5'NTR este de aproximativ 340 nucleotide lungime, cu o structură secundară complexă de patru domenii distincte (I-IV). Primele 125 de nucleotide ale 5'NTR din domeniile I și II s-au dovedit a fi esențiale pentru replicarea ARN viral. Domeniile II-IV construiesc o porțiune internă de intrare a ribozomului (IRES – *internal ribosomal entry*

site), implicată în legarea ribozomului și inițierea ulterioară a transcrierii independente.

Regiunea 3'NTR constă din trei regiuni funcționale distincte: o regiune variabilă, o regiune poli-U/UC cu lungime variabilă și coada X conservată la capătul 3' al genomului VHC. Regiunea variabilă de aproximativ 40 de nucleotide nu este esențială pentru replicarea ARN. Cu toate acestea, ștergerea acestei secvențe duce la o scădere semnificativă a eficienței replicării VHC. Lungimea regiunii poli-U/UC variază în diferite tulpini de VHC cuprinse între 30 și 80 nucleotide. Lungimea minimă a regiunii respective pentru replicarea activă a ARN conține 26 de nucleotide. Cea mai conservată coadă X de 98 de nucleotide constă din trei bucle stem (SL1-SL3), iar omiterea sau substituțiile nucleotidice din această regiune sunt cel mai adesea letale. În cele din urmă, ambele NTR par să colaboreze într-o interacțiune ARN-ARN cu rază lungă de acțiune, eventual rezultând circularizarea temporară a genomului.

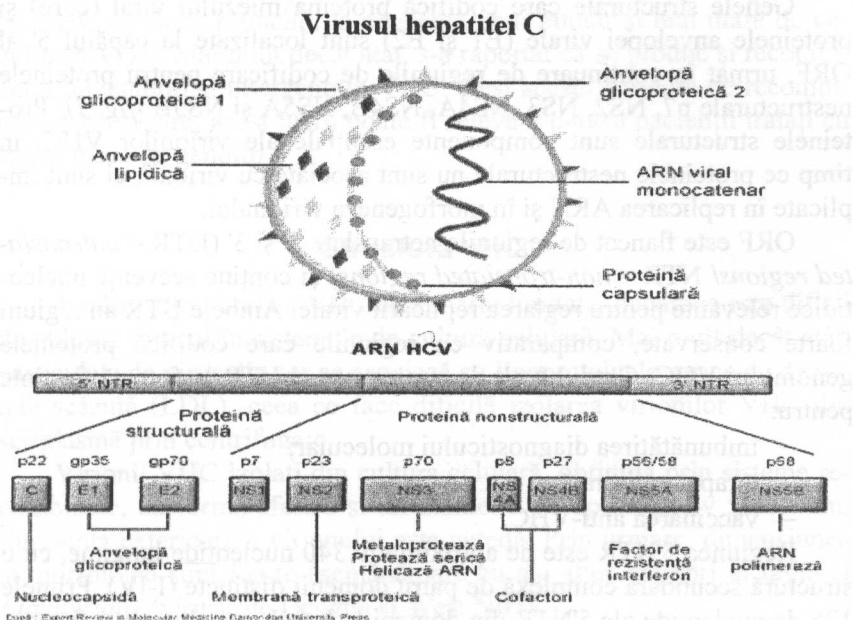


Fig. 1. Structura și genomul VHC.

## Genele și proteinele genomului VHC

Genomul VHC este constituit din 10 proteine:

- proteinele terminale structurale C, E1, E2 și p7;
- proteinele nestructurale NS2, NS3, NS4 (NS4A, NS4B), NS5 (NS5A, NS5B).

**Proteina core** este o proteină VHC înalt conservată, conține 191 de aminoacizi și are o masă moleculară de 21 kDa. Clivarea poliproteinei de către o peptidază a celulei-gazdă duce la formarea proteinei core imature, care conține secvența-semnal E1 în regiunea C terminală. Ulterior, peptida-semnal este procesată de către peptidază și, astfel, rezultă proteina core matură. Rolul primar al proteinei core este de a forma nucleocapsida virală, dar are și alte funcții: modulează transcrierea genelor virale, intervine în proliferarea celulară, în moartea celulară, în fenomene de semnalizare celulară, interferează cu metabolismul lipidelor și imunosupresia.

**E1 și E2** sunt două proteine capsulare, care formează anvelopa glicoproteică. Proteinele structurale, datorită unui segment de aproximativ 30 de aminoacizi, situați în porțiunea terminală a proteinei E2, denumită *regiune hipervariabilă 1* (HVR-1), reprezintă segmentul cel mai variabil al anvelopei și creează bucle, excrescențe pe suprafața virionului.

Persoanele infectate cu VHC adesea au anticorpi care reacționează cu peptidele sintetice, identice cu secvența HVR-1 a virusului cu care sunt infectați. Apariția acestor anticorpi va deteriora structura regiunii hipervariabile, HVR-1, selectând variante de HVR-1 cu reactivitate mai scăzută. Acest fapt sugerează că regiunea hipervariabilă HVR-1 este locul mutațiilor, funcționând ca o momeală imunologică în contrast cu secvența hiperstabilă a anvelopei care recunoaște receptorii celulari. Deleția acestei regiuni hiperstabile nu exclude capacitatea virusului de a infecta cimpanzeii, ceea ce sugerează că mai sunt încă multe aspecte de studiat în legătură cu virusul hepatitei C (VHC).

**NS1(p7) și NS2(p23)** sunt două proteine al căror rol nu a fost precizat. Se cunoaște rolul pe care îl joacă aceste două proteine în asamblarea particulei virale și la ieșirea din celulă, dar niciuna nu este implicată în replicarea ARN viral.

În continuarea poliproteinei sunt:

- patru proteine nonstructurale – NS2, NS3, NS4B, NS5A;
- ARN-polimeraza NS5B.



Toate cinci sunt implicate în replicarea ARN viral. NS5B reprezintă ARN-polimeraza virală, ARN-dependență. Polimeraza virală este o enzimă cu fidelitatea încorporării nucleotidelor relativ scăzută (lipsa sistemului de corectare a încorporării nucleotidelor, *proof-reading*). S-a estimat că rata de substituție prin greșeli de încorporare în timpul replicării virale a VHC este de aproximativ un milion de ori mai mare decât rata de substituție în cazul genomului uman. Acest fapt conduce la o heterogenitate genomică înaltă, care stă la baza clasificării în cele 6 genotipuri majore, cu peste 60 de subtipuri. Deși prezintă un grad de conservare la nivel nucleotidic mai mic decât 5'UTR, regiunea NS5B prezintă constrângeri legate de funcționalitatea sa contra unei variații importante de secvență. Contrar regiunilor E1 și E2, pentru care variabilitatea constituie unul din mecanismele virale de eludare a sistemului imunitar, regiunea polimerazei virale trebuie să mențină motive specifice de aminoacizi, cum este G-DD, caracteristic tuturor polimerazelor ARN dependente de ARN. În timpul replicării virale, polimeraza VHC produce erori de încorporare a nucleotidelor, numite *mutații*. Unele pot fi tolerate, iar altele pot modifica profund funcționarea ARN viral, până la abolirea acesteia (mutații letale). Genoamele virusurilor strâns înrudite diferă prin mutații ale unei singure nucleotide (punctiforme), aflată, de obicei, în poziția a treia (redundantă) a codonului. Această abundență a codului genetic permite o evoluție mai rapidă și, implicit, o variabilitate mai mare a secvenței nucleotidice decât a secvenței proteice codificate. Mutațiile care determină o modificare în structura proteinei sunt denumite *non-sinonime*, prin comparație cu cele care nu schimbă structura în aminoacizi (mutații sinonime).

## Tipurile și subtipurile VHC

Tipurile și subtipurile VHC prezintă modele complexe de distribuție geografică, predominanță relativă și moduri de transmitere, ce pot fi bine înțelese dacă sunt clasificate în trei grupuri: epidemic, endemic, local epidemic.

1. **Grupul epidemic** cuprinde subtipurile 1a, 1b, 2a, 2b și 3a, care au o distribuție globală și sunt responsabile de majoritatea infecțiilor din lumea întreagă. Rapida transmitere și diseminare globală a acestor subtipuri derivă din transmiterea lor prin sânge și la utilizatorii de droguri

intravenoase. Subtipurile 1b și 2a sunt asociate cu transmiterea prin sânge, în timp ce 1a și 3a se întâlnesc la dependenții de droguri.

2. **Grupul endemic** are o distribuție mai redusă decât grupul epidemic. De exemplu, genotipul 6 se găsește numai în sud-estul Asiei. Diversitatea foarte mare a acestui genotip sugerează o perioadă lungă de evoluție de la infectarea cu virus a populației.

3. **Grupul local epidemic** predomină în anumite regiuni ale globului și la anumite populații. Subtipul 4a este responsabil de infectarea a mai mult de 10% din populația Egiptului și rareori se întâlnește în afara Orientului Mijlociu.

### **Ciclul de viață al VHC**

După pătrunderea în organismul uman și înainte de a pătrunde în celule, VHC interacționează cu unul sau mai mulți receptori de suprafață. Acesta este primul pas al ciclului replicativ:

- a) aderarea și penetrarea virionului în hepatocit;
- b) eliberarea ARN viral în citoplasmă și posibila fuziune secundară a anvelopei virale la membrana endosomală;
- c) translația directă și pătrunderea în ribozom;
- d) sinteza proteinelor structurale și nestructurale, componente ale poliproteinei virale;
- e) asamblarea complexului replicativ și terminal al ARN viral;
- f) sinteza copiilor pozitive ale ARN viral;
- g) asamblarea particulei virale în reticulul endoplasmatic și în complexul Golgi;
- h) eliberarea virusului din hepatocit.

Multiplicarea virusului hepatitei C este posibilă și în alte celule, în afară de hepatocit, și anume în celulele mononucleare cu originea din limfă sau poate și din măduva hematogenă. Modelele matematice ale ciclului de viață al virusului hepatitei C sugerează că timpul de înjumătățire este de aproximativ 2,5 ore în sângele periferic, iar puterea de replicare virală este de aproximativ  $1 \times 10^{12}$  virioni pe zi, în infecția cronică cu VHC.

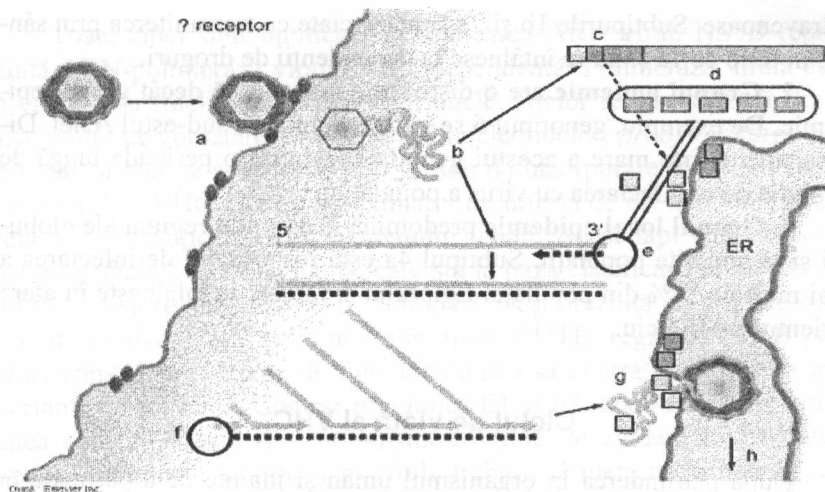


Fig. 2. Ciclul de viață al VHC.

Nivelul extrem de înalt al turnoverului viral, corelat cu lipsa unui sistem de corectare a activității ARN-polimerazei, duce la acumularea rapidă a mutațiilor virale. Astfel se explică de ce pot fi identificate în același timp din plasma și ficatul indivizilor infectați cu virusul hepatitei C (HCV) multiple variante virale ale acestui virus, așa-numitele *cvasispecii virale*. De exemplu, până la 85% dintre persoanele infectate cu virusul hepatitei C au în sângele periferic o singură variantă genetică de virus. Pe de altă parte, răspunsul imun apare ca un important factor selectiv al quasi speciilor virale, așa cum am menționat anterior, la prezentarea proteinelor structurale E2, care, prin regiunea hipervariabilă HVR-1, realizează mutații importante.

### Patogenia VHC

Ciclul de replicare a VHC are loc în hepatocite, leucocitele mononucleare, limfocitele T și B, fiind considerat un „virus limfotropic”.

La câteva zile după infecția cu virusul C, se pot detecta în sânge particulele virale. Anticorpul antiviral C apar după aproximativ 45-90 de zile. Nu se cunoaște exact mecanismul prin care se produc leziunile hepatice, dar se pare că sistemul imunitar al gazdei joacă un rol important în producerea acestora. ARN viral nu se integrează în materialul ge-

netic al gazdei; de aceea, pentru a se menține în organism, virusul trebuie să se replice constant și eficient în celula umană. În ciuda unui răspuns imun umoral și celular mult specific, îndreptat împotriva proteinelor structurale și nestructurale, la aproximativ 70-85% din pacienți infecția persistă. Sistemul imunitar trebuie să elimine rapid infecția, înainte ca virusul să aibă timp să dezvolte strategii pentru eludarea răspunsului imun. Replicarea virală persistentă a fost detectată, în special, în hepatocite și în limfocitele periferice. Unii autori au studiat la autopsii prezența replicării virale și în alte organe decât ficatul la imunodeprimați (coinfectați HIV/VHC), găsind acest virus și în ganglionii limfatici, pancreas, suprarenale, măduva osoasă, splină. Semnificația clinică a prezenței VHC extrahepatic nu este încă pe deplin elucidată, fiind necesare studii mai amănunțite *in vivo*. Infecția cu VHC determină apariția anticorpilor neutralizanți, care nu sunt totuși eficienți și nu protejează împotriva unei reinfecții. Se pare că cei care fac infecție cronică, fie nu pot avea un răspuns imun celular adecvat de la începutul infecției, fie nu îl pot menține (conform rezultatelor studiului lui Gherlach (1999), 6,15% se încadrează în prima categorie și 12,31% – în a doua categorie).

Există mai multe strategii posibile prin care virusul persistă:

- devine mai puțin vizibil pentru sistemul imunitar;
- scade eficiența citokinelor antivirale;
- crește rezistența celulelor infectate la distrugerea mediată de către limfocitele T citotoxice (CTL);
- induce toleranța imună;
- eludează mecanismele sistemului imunitar.

La biopsie, nici nivelul viremiei din sânge și nici valoarea ALT nu corelează bine cu distrucția de la nivelul țesutului hepatic. Se pare însă că nivelul replicării virale în țesutul hepatic poate fi corelat cu severitatea afectării hepatice. Studiile asupra fiziopatologiei în infecția cu virusul C au fost mult limitate de lipsa unor sisteme de culturi celulare (posibile abia din 2005) pentru replicarea virală și, mai ales, de lipsa unor modele animale la mamiferele mici. Singurul model animal disponibil a fost cimpanzeul, la care rata infecției cronice a fost foarte înaltă (ca și la om). Și la acesta replicarea virală persistă, în ciuda apariției unui răspuns imun specific.

În general, virusul C pare să fie slab citopatic (cu excepția situației patogenice particulare a hepatitelor colestatice fibrozante). Leziunile

morfologice la nivelul hepatocitelor (atingere citopatică) sunt observate la un număr mic de celule. Severitatea leziunilor nu corelează cu nivelul viremiei. Experimental, hiperexpresia proteinelor virale la șoarecii transgenici nu induce leziuni hepatocitare. Persistența virală pare a fi legată, mai ales, de sistemul imunitar al gazdei, care nu poate elimina virusul, deși posedă capacitatea de a limita replicarea lui.

Persistența virusului poate avea mecanisme multiple. O particularitate importantă a virusului C este variabilitatea genomului viral, datorită lipsei unui sistem de corectare a erorilor de replicare la nivelul ARN din polimeraza virală. Acumularea mutațiilor și selecția variantelor mai bine adaptate au dus la apariția mai multor genotipuri. Cea mai conservată parte din virus pare a fi proteina nucleocapsidică, iar cele mai variabile zone sunt E1 și E2 (cea din urmă are o porțiune hipervariabilă de 30 aminoacizi). La același pacient infectat cu VHC, virusul circula sub diferite variante genetice, denumite *cvasispecii*, heterogenitatea evoluând odată cu boala. Astfel, la doi indivizi infectați cu același inocul, variantele virale sunt ulterior diferite. Fenomenul conferă virusului o rată crescută de supraviețuire, cu selectarea rapidă a mutantelor mai bine adaptate la mediul imunologic.

Pe de altă parte, și mecanismele imunitare ale gazdei sunt implicate în persistența VHC. Răspunsul imun nespecific este primul mecanism de apărare împotriva virusului C. Din păcate, nu se cunoaște exact rolul celulelor NK, neutrofilelor, macrofagelor sau al secreției precoce de citokine. Totuși, există argumente indirecte care sugerează că infecția cu VHC ar putea fi evitată într-un stadiu precoce. Astfel, limfocitele subiecților infectați sau ale cimpanzeilor expuși la virus pot prezenta o reactivitate la stimularea antigenică, în lipsa anticorpilor specifici, și pot păstra memoria limfocitară mai mulți ani după vindecarea unei hepatite C. În cursul fazei inițiale a infecției poate fi detectată, prin metode imunoenzimatiche, o imunitate umorală specifică, îndreptată împotriva virusului C, și anume: producerea de anticorpi specifici pentru epitopii de pe proteinele structurale și nestructurale ale virusului. Se pare că unii dintre acești anticorpi ar avea un rol neutralizant. Totuși, nu s-a constatat până acum nicio diferență calitativă sau cantitativă între răspunsul imun umoral al pacienților care se vindecă și al celor care dezvoltă infecție cronică după un episod acut. În schimb, se pare că anticorpii anti-virus C ar fi cei implicați în manifestările extrahepatice, fiind asociați cu crioglobulinemia de tipul II sau III.

În concluzie, răspunsul imun umoral specific împotriva VHC, deși are un oarecare efect neutralizant, nu este suficient pentru a proteja pacientul împotriva unei eventuale reinfecții și nici împotriva răspândirii virusului în organism în cursul infecției acute. Un răspuns umoral important poate determina formarea unor complexe imune, ce pot determina patologii asociate crioglobulinemiei (glomerulonefrită, neuropatie, vasculită cutanată, artrită).

Răspunsul celular limfocitar T CD4+ specific este cuantificabil la pacienții cu hepatită acută sau cronică prin măsurarea răspunsului proliferativ antigen-specific al celulelor mononucleare din sângele periferic față de antigenii recombinanți ai VHC. Limfocitele T CD4+ specifice apar în sângele periferic la 3-4 săptămâni după contaminare, iar apariția lor în infiltratele celulare de la nivelul ficatului coincide cu creșterea concentrației transaminazelor. Proteinele capsidice, precum și proteinele nestructurale NS3 și NS4A sunt cele mai imunogene. Un răspuns puternic și susținut în limfocitele CD4+ corelează cu eliminarea virusului în timpul fazei acute a infecției; recunoașterea unui epitop imunodominant al proteinei NS3 pare să se asocieze cu evoluția favorabilă a bolii. Studiile de proliferare limfocitară a T CD4+ circulante și analiza producerii în periferie a citokinelor, ca răspuns la diferiții epitopi virali (core, E1, NS3, NS4, NS5), au arătat că secreția de citokine imunoreglatoare Th1 (IL2, IFN $\gamma$ ), care activează limfocitele T citotoxice, predomină la bolnavii cu tendință de vindecare spontană (mai ales dacă secreția lor este precoce și durabilă), în timp ce secreția de citokine proinflamatorii Th2 (IL4, IL5, IL10) apare mai ales la pacienții care dezvoltă boala cronică. Astfel, persistența infecției după faza acută poate fi explicată printr-un răspuns insuficient în limfocite T CD4+ specifice și o secreție redusă de citokine de tipul Th1.

**Răspunsul celular limfocitar T citotoxic (CD8+).** În infecția cu virusul hepatitei C apare un răspuns citotoxic specific, modulat de complexul major de histocompatibilitate HLA clasa I, atât în mononuclearele din sângele periferic, cât și în ficat. S-a dovedit că, în cursul hepatitei acute, numărul clonelor limfocitare T CD8+ specifice, producătoare de interferon gama în sângele periferic, corelează cu eradicarea infecției după 6 luni de la debutul ei. În hepatita cronică, numărul acestor celule este mai mare în infiltratul celular hepatic decât în sângele periferic. Aceste celule T citotoxice ar fi implicate în eliminarea virusului prin liza celulelor infectate prin apoptoză și/sau acțiunea unor citokine (IFN $\gamma$

sau TNF $\alpha$ ), care pot inhiba replicarea intracelulară virală. S-a stabilit, de asemenea, că există un raport invers proporțional între răspunsul citotoxic și viremie, ceea ce sugerează că replicarea virală ar fi parțial controlabilă prin limfocitele citotoxice. Studii cantitative ale răspunsului citotoxic în hepatita cronică au arătat că, deși acest răspuns este întotdeauna prezent la nivelul ficatului, el are o intensitate mai slabă decât în cazul altor infecții virale, cum ar fi cele cu CMV, EBV etc.

În concluzie, persistența virală în hepatita C s-ar explica printr-un deficit funcțional al răspunsului în limfocite T citotoxice CD8+, precum și prin limitarea recunoașterii antigenice de către limfocitele T CD4+. Factorii genetici legați de gazdă ar putea influența natura răspunsului imun și interacțiunea lui cu virusul. Este vorba, în primul rând, despre sistemul HLA, care a fost mai bine studiat. Deși s-a pus în evidență o legătură între unele gene și evoluția favorabilă a infecției, nu au fost identificate haplotipuri caracteristice în populația generală.

## Epidemiologie

Hepatita virală C este o maladie cu impact semnificativ global. Conform ultimelor date, circa 70 de milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatitei C (VHC), ceea ce corespunde cu 2-2,5% din populația Terrei. Există diferențe considerabile între regiuni: de la 0,05-1,1% în America de Nord până la 9,6-13,6% în Africa de Nord. În Republica Moldova se înregistrează o incidență de 4,5%.

În funcție de repartitia geografică, distingem 4 arii:

a) cu incidență foarte joasă (0,05-0,1%) – Anglia, țările din Peninsula Scandinavă;

b) cu incidență joasă (0,2-1%) – țările din vestul Europei, America de Nord, Australia;

c) cu incidență medie (1,1-5%) – țările din estul Europei, bazinul mediteranean;

d) cu incidență înaltă (> 5-10%) – țările Asiei, Egiptul.

O incidență înaltă a fost remarcată la persoanele cu vârsta între 30 și 49 de ani, la bărbați și la anumite grupuri etnice – afroamericani și mexicani.

În Europa, circa 15 milioane de persoane sunt VHC pozitive (2% dintre adulți). În majoritatea cazurilor, sunt afectate persoanele care

utilizează droguri injectabile. Un risc înalt de infectare au și pacienții supuși hemodializei și persoanele cărora li s-a făcut transfuzie de sânge până în 1991. În Europa și SUA, hepatita C cronică este cea mai frecventă cauză a patologiei hepatice cronice și a transplanturilor hepatice.

Numărul infecțiilor noi cu VHC este dificil de determinat, deoarece majoritatea cazurilor acute nu sunt observate clinic. Mai puțin de 25% din cazurile acute de hepatită C sunt evidente clinic. Cu toate acestea, se presupune că numărul infecțiilor noi a scăzut considerabil în ultimele decenii, fiind asociate, în principal, cu numărul redus de infecții la persoanele utilizatoare de droguri injectabile (UDI).

### **Mecanismul de transmitere a VHC**

Pentru ca infecția cu VHC să se transmită, sunt necesare:

- sursa de infecție;
- modul de transmitere;
- masa receptivă.

**Sursă de infecție** sunt subiecții cu viremie pozitivă (bolnavi sau donatori de sânge).

**Modul de transmitere.** Expunerea parenterală la virusul hepatitei C este cea mai frecventă cale de transmitere. Transmiterea VHC se produce prin sânge și organe infectate:

- utilizarea drogurilor injectabile;
- transfuzii de sânge;
- transplant de organe de la donatori infectați cu VHC;
- manevre medicale cu risc;
- expunere profesională la sânge infectat;
- nou-născuți de la mame infectate cu VHC;
- relații sexuale cu persoane infectate cu VHC (comportamente sexuale cu risc crescut);
- utilizarea intranasală a cocainei.

Cea mai înaltă incidență a infecției cu virusul hepatitei C se înregistrează în rândul persoanelor cu expunere percutanată directă repetată la sânge (hemofilicii tratați cu concentrat de factori de coagulare, utilizatorii de droguri intravenoase, receptorii transfuziilor de sânge de la donatori infectați cu virusul hepatitei C – 60-90%).

Incidența moderată în rândul persoanelor cu expunere directă percutanată frecventă, dar mai puțin importantă cantitativ (hemodializații cronici) – 20 %.



Incidența scăzută în rândul persoanelor cu expunere inaparentă a pielii și mucoaselor (personalul medical) – 1-2%;

Cea mai scăzută incidență se înregistrează la persoanele fără factori de risc (donatorii de sânge voluntari) – < 0,5%.

**Transmiterea VHC în timpul procedurilor medicale.** Transmiterea virusului hepatitei C, asociată cu îngrijirile medicale, adesea are o incidență mai mare în următoarele cazuri:

- spitalizarea în secțiile de chirurgie;
- endoscopia digestivă însoțită de biopsie;
- intervențiile stomatologice;
- avortul;
- tratamentul ulcerelor varicoase sau plăgilor;
- electrocoagularea sau scleroza varicelor;
- utilizarea gamaglobulinelor intravenos;
- acupunctura;
- administrarea injecțiilor intramuscular/intravenos în ambulatoriu.

Transmiterea VHC de la personalul medical infectat la pacient este extrem de rară.

• **Utilizarea drogurilor injectabile (UDI)** este principala cale de transmitere a infecției cu virusul hepatitei C. Transmiterea infecției cu virusul hepatitei C se realizează prin utilizarea în comun a seringilor sau acelor contaminate cu sânge, prin contact direct sau indirect, prin contaminarea echipamentului utilizat în prepararea drogurilor. Comparativ cu alte infecții virale transmise parenteral (VHB, HIV), infecția cu virusul hepatitei C se transmite rapid după începerea UDI, datorită incidenței înalte a infecției cronice cu virusul hepatitei C în rândul UDI și expunerii îndelungate a persoanelor infectate. Rata infecției cu virusul hepatitei C în rândul tinerilor UDI este de 4 ori mai mare decât rata infecției cu HIV. După aproximativ 5 ani de utilizare a drogurilor, până la 90% sunt infectați. Datele recente sugerează că pizarea nazală de cocaină constituie un factor de risc important și mai puțin cunoscut, datorită reutilizării canulei de pizare după persoanele infectate.

• **Transfuzia de sange** și utilizarea altor produse din sânge, în trecut, erau factorii importanți de risc pentru transmiterea VHC. Conform CDC, persoanele infectate posttransfuzional reprezintă aproximativ 7% din totalul persoanelor cu infecție cronică cu virusul hepatitei C; alte studii indică până la 17%. Cu toate acestea, screening-ul donatorilor

de sânge pentru VHC, de la începutul anilor 90, aproape că a eliminat această cale de transmitere. Donatorii de sânge sunt examinați pentru anticorpi anti-VHC și ARN VHC – cel puțin în țările dezvoltate. Riscul actual de infecție posttransfuzională cu virusul hepatitei C este sub 1 la 100 000 unități de sânge transfuzat.

- **Transplantul de organe.** Recipienții de transplant de la donatori VHC pozitivi au un risc înalt de a se infecta cu VHC. Ratele de transmitere variază de la 30 la 80% .

- **Contactul sexual.** Transmiterea VHC prin contact sexual este mai puțin frecventă. VHC nu a fost identificat mici în secrețiile vaginale, nici în lichidul seminal, dar contaminarea poate să apară atunci când există ulcere genitale, hematurie sau în perioada menstruației. Riscul de transmitere în cuplurile heterosexuale pe termen lung sunt foarte scăzute – sub 0,01% . Factorii care pot crește riscul de infectare cu VHC includ numărul mare de parteneri sexuali. În ultimul deceniu, incidența hepatitei acute C la bărbații HIV pozitivi care au relații sexuale cu bărbați (BSB) este în creștere la nivel global. Rezultatele unor studii recente din Europa arată o epidemie continuă de HVC acută, în special în rândul BSB HIV pozitivi. Incidența anti-HVC în acest grup variază de la 4 la 8%, adică este mai mare decât incidența anti-HVC raportată la populația generală europeană.

- **Transmiterea perinatală.** Riscul de transmitere perinatală a VHC în cazul mamelor infectate, care au viremie pozitivă în timpul travaliului, este estimat la aproximativ 5%. La mamele coinfectate cu HIV, acest risc corelează cu imunosupresia și constituie circa 20%. Până în prezent, nu există recomandări specifice pentru prevenirea transmiterii perinatale. Nici operația cezariană nu reduce riscul de transmitere a VHC. Nu există dovezi că alăptarea reprezintă un risc de infecție la sugarii născuți de mame infectate cu VHC. Nou-născuții cu VHC fac, de obicei, o formă ușoară de boală, cazurile severe fiind excepționale. Pentru investigarea precoce a nou-născuților la HVC poate fi utilizat doar testul ARN-HVC. Testarea anticorpilor anti-HVC până la 18 luni nu este recomandată, datorită trecerii pasive a anticorpilor de la mamă și dispariției lor, în mod natural, în 6-12 luni.

- **Hemodializa.** Pacienții care participă la programele de hemodializă prezintă un risc sporit de infectare cu hepatita virală C. Incidența anti-HVC la acești pacienți atinge 15%, deși a scăzut în ultimii ani. Factorii de risc identificați pentru HVC în rândul pacienților dializați

includ: transfuziile de sânge, durata hemodializei, incidența infecției cu VHC în unitatea de dializă și tipul dializei. Riscul este mai mare la cei care practică hemodializă în spital, decât la cei cu dializă peritoneală.

• **Alte căi de transmitere.** Ca factori de transmitere percutanată a HVC sunt echipamentele contaminate utilizate în timpul procedurilor medicale, procedurile utilizate în medicina tradițională (acupunctura, scarificarea), tatuajul și piercingul corporal. Au fost descrise cazuri de transmitere a VHC și prin expunerea tegumentelor și mucoaselor la obiecte contaminate: lame de ras, periute de dinți, instrumente de manichiură. În majoritatea cazurilor, nu este clar dacă riscul se datorează procedurii sau dacă există contacte posibile cu persoane VHC-pozitive. Contactele uzuale în gospodărie nu prezintă riscul transmiterii VHC.

**Accidentarea medicală.** Expunerea profesională se datorează înțepăturii accidentale cu instrumente contaminate sau contactului mucoaselor cu fluide contaminate. Incidența seroconversiei după expunerea la o sursă de VHC pozitiv este estimată sub 2%. Contactul VHC cu pielea intactă nu se asociază cu transmiterea HVC.

**Masa receptivă a VHC** este vastă. Au fost identificate grupe populaționale de risc: personalul medical și paramedical, toxicomanii, recipienții de sânge, măduvă osoasă și organe (persoanele cu talasemie, hemofilie, operate pe cord, cu transplant renal), pacienții aflați la hemodializă, subiecții cu comportament sexual deviat, în special HIV pozitivi.

## Tabloul clinic

Spectrul manifestărilor clinice ale infecției cu VHC variază în funcție de perioada bolii. În cele mai multe cazuri, infecția acută cu VHC decurge asimptomatic, fapt ce duce la infecții cronice în aproximativ 75% din cazuri. Manifestările HVC cronice variază de la o stare asimptomatică până la ciroză și carcinom hepatocelular. Infecția cu VHC este, de obicei, lent progresivă. Astfel, infecția nu poate determina o boală hepatică clinic aparentă la majoritatea pacienților, dacă este dobândită mai târziu în viață. Aproximativ 20-30% dintre persoanele cu HVC cronică dezvoltă ciroză după 20-30 de ani.

### *Hepatita virală C acută*

După inocularea VHC, există o perioadă de incubație variabilă. ARN-VHC din sânge (sau ficat) poate fi detectat primar prin PCR în

decurs de câteva zile până la opt săptămâni. Nivelul aminotransferazelor crește după aproximativ 6-12 săptămâni de la expunere (interval 1-26 săptămâni). Creșterea valorilor aminotransferazelor variază considerabil de la o persoană la alta, cu tendința de a depăși de 10-30 ori limita superioară a normei (de obicei > 800 U/l). Anticorpul anti-VHC pot fi depistați prin testarea ELISA după circa 8 săptămâni de la expunere, deși la anumiți pacienți s-ar putea să dureze câteva luni.

Majoritatea pacienților nou infectați sunt asimptomatici; boala evoluează neaparent, în formă frustă sau ușoară.

În formele simptomatice, manifestările clinice din perioada prodromală sunt de natură digestivă (anorexie, grețuri, vome, disconfort abdominal) și se instalează insidios.

Icterul sclerotegumentar este prezent la mai puțin de 25% dintre persoanele infectate, are intensitate variabilă – de la subicter până la icter intens –, iar uneori este însoțit de prurit. Urina este hiperchromă (cu aspect de bere brună), iar scaunul – decolorat (galben-cenușiu, mai rar alb).

Ficatul este mărit, cu marginea rotunjită și de consistență elastică.

Splnomegalia apare la 20-50% din bolnavi și este însoțită de dureri intermitente în hipocondrul stâng.

La pacienții care prezintă simptome de hepatită acută, boala durează, de regulă, 10-30 de zile, rareori se menține până la 12 săptămâni. Odată cu ameliorarea clinică a simptomelor, se vor normaliza și valorile aminotransferazelor la aproximativ 40% dintre subiecți. Negativarea ARN-ului HVC, care indică vindecarea hepatitei C, are loc în mai puțin de 20% dintre cazurile acute, indiferent de normalizarea valorilor aminotransferazelor. Evoluția fulminantă a infecției acute cu VHC este foarte rară.

### ***Hepatita virală C cronică***

Riscul infecției cronice cu VHC este înalt. 75-80% dintre pacienți rămân ARN-VHC pozitivi după hepatita acută C. Majoritatea pacienților vor avea și în continuare nivelul enzimelor hepatice înalt în mod constant.

Hepatita virală C este considerată cronică, dacă virusul persistă mai mult de șase luni după infecția primară. Odată ce a fost stabilit că infecția este cronică, există o rată foarte scăzută de vindecare spontană. Nu este clar de ce infecția cu VHC are ca rezultat infecția cronică în cele mai multe cazuri. Diversitatea genetică a virusului și tendința sa de

mutație rapidă îi permit să scape de recunoașterea imună. Și factorii-gazdă pot să fie implicați în capacitatea de a șterge spontan virusul. Infecția cu VHC în anii copilăriei se asociază cu un risc mai mic de cronicizare – de aproximativ 50-60%.

Majoritatea pacienților cu infecție cronică sunt asimptomatici sau au numai simptome nespecifice ușoare atâta timp cât nu se dezvoltă ciroza. Severitatea manifestărilor nu corelează cu severitatea bolii hepatice.

Simptomele pacienților cu HVC cronică pot fi clasificate în:

- **simptome nespecifice:** oboseală, astenie, greață, inapetență, disconfort abdominal, dureri în hipocondrul drept, dificultăți în concentrarea și menținerea atenției, artralгии, mialгии, fatigabilitate, somnolență, depresie;
- **simptome specifice:** sindrom icteric, sindrom hemoragipar, sindrom de hipertensiune portală francă sau manifestă;
- **manifestări extrahepatice:** apar la un număr mic de pacienți; pot fi considerate atât manifestări clinice, cât și complicații.

#### **Formele clinice ale HVC:**

- hepatita cronică în faza integrativă;
- hepatita cronică în faza replicativă cu evoluție ușoară;
- hepatita cronică în faza replicativă cu evoluție moderată sau severă.

**1. Hepatita cronică în faza integrativă** este prezentă la  $\frac{1}{4}$  din pacienții cu HVC cronică, având valorile transaminazelor normale. De regulă, pacienții sunt asimptomatici, au anticorpi anti-HVC și viremie persistentă pozitivă. FibroScan sau FibroMax demonstrează prezența leziunilor hepatice inflamatorii minore sau moderate. Acest grup de pacienți are o probabilitate mică de evoluare a bolilor hepatice severe.

**2. Hepatita cronică în faza replicativă cu evoluție ușoară** este cea mai frecventă formă clinico-patologică, în special la persoanele tinere. Pacienții sunt, de regulă, asimptomatici; nivelul transaminazelor este ușor crescut, celelalte teste hepatice – normale. Aproximativ 25% dintre pacienți au valoarea ALT de aproape 2 ori peste limita superioară a valorilor normale. Testele de fibroză demonstrează prezența leziunilor hepatice moderate, cu fibroză portală minimă sau fără. Aceste leziuni pot rămâne stabile mulți ani, dar este posibilă și dezvoltarea cirozei.

**3. Hepatita cronică în faza replicativă cu evoluție moderată sau severă** se caracterizează prin prezența leziunilor necroinflamatorii în ficat, mai importante decât în formele anterioare, concomitent cu fibroza portală și periportală. Aceste leziuni pot modifica arhitectura normală a ficatului, iar la unii pacienți confirmă prezența cirozei. 25% din pacienții cu hepatită C cronică fac parte din această categorie, având o vârstă mijlocie, cu un risc sporit de progresare spre ciroză. Acești pacienți pot fi asimptomatici sau prezintă manifestări nespecifice, în special astenie. Valoarea ALT depășește de 2-5 ori limita superioară a valorilor normale în cazul citolizei moderate și de peste 5 ori – în citoliza severă. Nivelul globulinelor, gamaglutamiltranspeptidazei, feritinei serice este înalt, iar al trombocitelor poate fi scăzut.

### ***Complicații***

**1. Ciroza hepatică.** Tranziția spre ciroză la pacienții cu HVC cronică este insidioasă. Deoarece majoritatea pacienților sunt asimptomatici atâta timp cât nu apare decompensarea hepatică, stabilirea diagnosticului clinic este dificilă.

Factorii predictivi de severitate în hepatita C cronică sunt:

- vârsta la momentul infecției (peste 40 de ani);
- modul de transmitere – transfuzia de sânge;
- sexul masculin;
- consumul de alcool – mai mult de 50 g/zi;
- bolile metabolice asociate;
- steatoza;
- coinfecția cu alte virusuri – HVB, HVD, HIV;
- pacienții imunodeprimați cu imunodeficiență umorală (hipogamaglobulinemie) sau cu imunitate celulară deprimată – cu transplant renal sau hepatic, infectați HIV și cu nivelul CD4 scăzut.

Alți factori, ca genotipul viral sau nivelul viremiei, nu au semnificație prognostică, deși coinfecția cu diferite genotipuri poate avea o evoluție mai severă decât monoinfecția.

Examenul clinic constată că ciroza poate să se asocieze cu hepatomegalia și/sau splenomegalia, creșterea concentrației serice a bilirubinei, hipoalbuminemia sau scăderea numărului de trombocite. Alte constatări clinice: boala hepatică cronică se asociază cu angiomul-păianjen, capul de meduză, eritemul palmar, atrofia testiculară sau ginecomastia. Cele mai multe dintre aceste manifestări se depistează la mai puțin de

jumătate din pacienții cu ciroză. Prin urmare, este recomandat screening-ul periodic pentru fibroza hepatică/ciroză prin elastografie tranzitorie.

Decompensarea hepatică poate avea mai multe forme doar în ciroza hepatică. Cea mai frecventă este ascita, urmată de sângerări variceale, encefalopatie și icter. Însă nu toți pacienții cu ciroză prezintă semne de decompensare. Probabilitatea de decompensare în ciroză este de aproximativ 5% pe an. Rata de supraviețuire este de 91% la 5 ani și 79% la 10 ani, în lipsa decompensării clinice a cirozei. Odată cu dezvoltarea decompensării, rata de supraviețuire de 5 ani este la aproximativ 50% din pacienți. Deci, transplantul de ficat este unica terapie eficientă la acest grup de pacienți.

**2. Carcinomul hepatocelular (CHC).** Relația dintre infecția cronică cu virusul C și carcinomul hepatocelular este bine stabilită: mai mult de 70% din pacienții cu CHC au virusul hepatitei C. În Europa, riscul de CHC este mai mic de 3% pe an la pacienții cu ciroză hepatică compensată. Concentrațiile crescute de  $\alpha$ -fetoproteină (AFP) nu sunt neapărat indicatori ai CHC. Ele pot fi ușor crescute în infecția cronică cu VHC (de la 10 până la 100 ng/ml) și mai mari la pacienții cu activitate fibrotică considerabilă în ficat. Nivelurile AFP de peste 400 ng/ml și creșterea lor continuă sunt sugestive pentru CHC. Pacienții cu ciroză compensată cu VHC, cu vârsta mai mare de 55 ani, de sex masculin și cu valori crescute ale AFP vor fi strict monitorizați ecografic pentru decelarea precoce a apariției tumorii. Mecanismul carcinogenetic al infecției cronice cu VHC nu este pe deplin stabilit. Se apreciază că nucleul VHC poate modula atât transcripția genetică, cât și proliferarea și moartea celulei, fiind astfel implicat în patogenia tumorii.

### *Manifestările extrahepatice ale HVC*

Infecția cu VHC este asociată cu o serie de manifestări extrahepatice, ce apar în urma modificărilor din statutul imunologic al gazdei, cu apariția autoanticorpilor și a complexelor imune.

Capacitatea virusului C de a produce manifestări autoimune este legată de posibilitatea acestuia de a se replica în celulele limfoide, precum și de a se lega de receptorul CD81 de pe celulele B, cu rol în activarea limfocitului.

Țesutul limfoid poate reprezenta un rezervor viral, care menține persistența virusului în organism. Această caracteristică biologică poate ex-

plica apariția unei constelații de afecțiuni atât imune, cât și limfoproliferative la pacienții infectați cu VHC, la nivelul altor structuri și organe.

În cursul evoluției bolii, 40-76% dintre pacienți prezintă cel puțin o MEH, deseori fiind prima și unica manifestare clinică a infecției cronice cu VHC. Patogenia MEH nu este pe deplin elucidată, dar majoritatea studiilor sugerează că prezența crioglobulinemiei mixte (CM), limfotropismul VHC, mimetismul molecular și fenomenele autoimune non-CM sunt principalii factori patogenetici implicați.

Analizând multitudinea manifestărilor organice extrahepatice din infecția cronică cu VHC, se poate contura ideea de boală sistemică ce poate include mai multe manifestări.

- **Manifestările endocrine:**

- tiroidita autoimună Hashimoto;
- rezistența la insulină/diabet zaharat;
- insuficiența hormonului de creștere (GH) hipofizar;
- deficiența de vitamina D;
- osteopenia și osteoporoza;
- disfuncția erectilă.

- **Manifestările reumatice:**

- crioglobulinemia mixtă;
- vasculita vaselor mici (crioglobulinemică/leucocitoclastică);
- neuropatia periferică;
- glomerulonefrita proliferativă membranoasă;
- nefropatia membranoasă;
- artralgiile reumatoide;
- poliartrita/factorul reumatoid +.

- **Manifestările hematologice:**

- bolile limfoproliferative – limfomul non-Hodgkin cu celule B;
- purpura trombocitopenică;
- anemia hemolitică autoimună (AHAI);
- crioglobulinemia mixtă esențială (tipurile II și III);
- anticorpii antifosfolipidici.

- **Manifestările cutanate:**

- purpura;
- porfiriea cutanată;
- lichenul plan;



- pruritul;
- vasculita cutanată necrozantă;
- vitiligo.
- **Manifestările cardiovasculare:**
  - cardiomiopatia hipertrofică/dilatativă/aritmogenă;
  - miocardita;
  - ateroscleroza carotidă;
  - poliarterita nodoasă;
  - riscul sporit al patologiei arteriale periferice, mortalității cardiovasculare și ictusului ischemic.
- **Manifestările neurologice:**
  - astenia cronică, dereglările cognitive și psihomotorii, semnele de depresie;
  - mononeuropatia;
  - mononevrita multiplă.
- **Manifestările pulmonare:**
  - miopatiile;
  - fibroza pulmonară idiopatică;
  - hipertensiunea pulmonară;
  - riscul sporit de cancer extrahepatic (rectal, pancreatic, pulmonar și bronșic, renal).
- **Manifestările digestive:** sindromul Sjogren (sicca).
- **Manifestările oculare:** ulcerația corneeană Mooren.
- **Manifestările musculare:**
  - miopatia;
  - miastenia/oboseala.
- **Manifestările ORL:**
  - leucoplazia;
  - hipoacuzia neurosenzorială.

### 1. Crioglobulinemia mixtă

Cea mai importantă manifestare extrahepatică este crioglobulinemia, considerată o boală a complexelor imune.

Deși 36-54% din pacienții cu HVC cronică au crioglobuline prezente în ser, doar 10-25% din aceștia au simptome clinice. HVC cronică asociată cu crioglobulinemia este determinată, de obicei, de genotipul 1b. De asemenea, bolnavii cu HVC și crioglobulinemie sunt mai vârst-

nici decat cei cu infecție cronică cu VHC fără crioglobulinemie și înregistrează o rată mai mare de evoluție cirogenă.

Crioglobulinele sunt imunoglobuline care precipită sau aglutinează la o temperatură sub 37°C și care se dizolvă când sângele se încălzește. Aceste proteine se pot depozita pe vasele de calibru mic și mediu, restricționând astfel fluxul sangvin.

Deși crioglobulinele se găsesc în serul pacienților infectați cu VHC, cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici. Doar sub 15% din bolnavi sunt simptomatici, având diferite grade de boală, de la ușoare până la cele mai severe. Triada crioglobulinemiei este formată din stare generală de rău, astenie fizică și artralгии.

Crioglobulinemia mixtă (CM) afectează, de regulă, tegumentele, rinichii, articulațiile și nervii periferici.

Simptomele cel mai des întâlnite ale vasculitei crioglobulinemice sunt: oboseala, artralgiile, purpura palpabilă la nivelul membrelor inferioare. Formele severe se asociază cu sindromul Raynaud, neuropatia periferică, sindromul sicca, glomerulonefrita membrano-proliferativă, febra, afectarea pulmonară.

Diagnosticul de CM se bazează pe criteriile serologice (prezența CG mixte, scăderea complementului C4, prezența FR) și clinice (purpură, glomerulonefrită, neuropatie). Factorii favorizanți ai CM sunt: sexul masculin, vârsta înaintată, consumul de alcool, steatoza și fibroza hepatică. După o perioadă lungă de timp, CM de tipul II poate evolua, în 8-10% din cazuri, spre limfom non-Hodgkin cu celule B.

## **2. Afectarea renală**

Datele studiilor multicentrice au demonstrat că pacienții infectați cu HVC au un risc sporit de afectare renală cronică, diabet zaharat și hiperlipidemie. Totodată, afectarea glomerulară este o afecțiune extrahepatică rară a HVC, manifestându-se prin: glomerulonefrită crioglobulinemică, glomerulonefrită membrano-proliferativă (GNMP) și nefropatie membranoasă, toate având ca substrat afectarea vasculară.

La momentul diagnosticării crioglobulinemiei mixte, 20% dintre pacienți au afectare renală, urmând ca, pe măsura evoluției bolii, procentul afectării renale să ajungă la 70%. Afectarea glomerulară este indusă de depunerea complexelor imune circulante deținătoare de anticorpi anti-HCV, antigeni HCV și complement factor în structurile glo-

merulare și tubulointerstițiale. Demonstrarea prezenței VHC la nivelul acestor leziuni confirmă ipoteza etiopatogenică.

Manifestările clinice ale afectării renale includ: hematurie, proteinurie de grade variabile (de la microalbuminurie până la proteinurie de rang nefrotic >3g/ 24 de ore), edeme și insuficiență renală progresivă. În stadiile tardive de afectare renală poate apărea și hipertensiunea arterială.

Infecția cronică cu VHC conferă un risc crescut de dezvoltare a bolii cronice de rinichi, independent de afectarea hepatică, confirmând ideea de boală sistemică. Afectarea renală este un factor de prognostic nefavorabil în infecția cu VHC.

### **3. Afectarea cardiovasculară în infecția cu VHC**

*Afectarea vasculară periferică (vasculita crioglobulinemică)* stă la baza afectării multiorganice din infecția cronică cu VHC. Factorii potențiali de afectare cardiovasculară sunt: rezistența la insulină cu hiperglicemie, disfuncțiile și inflamațiile endoteliale, trombocitopenia și ateroscleroza.

*Miocardipatiile.* Mai multe studii recente au încadrat și VHC în categoria virusurilor cardiotope, mecanismul patogenetic fiind însă neelucidat până la capăt.

Există două teorii etiopatogenice:

- efectul citopatic direct al VHC;
- afectarea autoimună declanșată de VHC – posibil având crioglobulinemia mixtă ca verigă intermediară mediată prin oxidul nitric (NO), eliberat în exces de citokinele inflamatorii antrenate de VHC, cu efect citotoxic direct și inotrop negativ.

Infecția cu VHC deseori se asociază cu cardiomiopatia dilatativă. La pacienții cu miocardită, VHC se replică în țesutul miocardic.

Afectarea vasculară în infecția cu VHC se datorează inflamației vasculare, generatoare de disfuncție endotelială, care promovează leziunile aterosclerotice.

*VHC și ateroscleroza.* Unii agenți infecțioși pot produce un răspuns inflamator capabil să exacerbeze ATC, endotoxinele și IL-6, având un potențial rol proinflamator. Niveluri înalte ale IL-6 (marker proinflamator) au fost decelate la pacienții cu infecție VHC. Reactanții de fază acută ai inflamației (IL-6, fibrinogenul, proteina C reactivă, trombocitele) sunt recunoscuți ca noi factori de risc pentru dezvoltarea atero-

sclerozei. Leziunile ateromatoase conțin celule imune (mastocite, limfocite T, macrofage) care sunt activate și sintetizează citokinele inflamatorii. Limfocitele B, în special cele splenice, produc anticorpi împotriva fosforilcolinei, o moleculă prezentă în LDL oxidate, ce contribuie la eliminarea LDL oxidate. Afectarea limfocitelor B (descrisă în infecția cu VHC) poate împiedica eliminarea LDL oxidate, promovând astfel afectarea vasculară prin accelerarea aterosclerozei. Ateroscleroza este principala cauză a bolilor cardiovasculare, iar acestea dețin în continuare primul loc în mortalitatea globală.

#### 4. Afectarea endocrină

Frecvența *afectării glandei tiroide* și prezența anticorpilor antitiroidieni sunt înalte la pacienții cu infecție cronică cu VHC față de populația generală. În majoritatea cazurilor, disfuncțiile tiroidiene apar la sexul feminin. Hipotiroidie subclinică a fost demonstrată până la 13% dintre pacienții cu hepatită C cronică și la 25% din cei care prezintă anticorpi antitiroidieni, majoritatea având crioglobulinemie mixtă. Dereglarea funcției tiroidiene poate evolua bifazic: hipertiroidism, urmat de hipotiroidism. Inițierea tratamentului cu IFN la acești pacienți poate induce o tiroidită autoimună Hashimoto. De aceea, se recomandă screening-ul funcției tiroidiene până la tratament și în timpul tratamentului antiviral (anamneză, examen clinic, dozare TSH, T4, Ac anti-TPO, ecografia glandei tiroide). Disfuncția glandei tiroide, apărută în timpul tratamentului antiviral la 1 din 5 pacienți, impune întreruperea tratamentului. Adesea, afectarea tiroidei este reversibilă după 6 luni. A fost descrisă o incidență înaltă a carcinomului papilar tiroidian la pacienții cu infecție cronică cu VHC.

*HVC se asociază cu diabetul zaharat tip II.* Frecvența bolii metabolice la indivizii cu vârste mai mari de 40 de ani este de 3 ori mai înaltă la bolnavii VHC pozitivi, comparativ cu subiecții sănătoși.

Se estimează că 72,3% din pacienții diabetici VHC pozitivi prezintă modificări ale testelor funcționale hepatice. Diabetul zaharat este depistat la 21% din subiecții infectați cu VHC, comparativ cu 12% din subiecții cu VHB. Genotipul 2a a fost înregistrat la 29% din cazurile ARN-VHC pozitive. O problemă majoră reprezintă terapia antivirală cu interferoni în HVC asociată diabetului zaharat, deoarece interferonul poate induce dezvoltarea anticorpilor antiinsulină.

**De deficiența vitaminei D** suferă majoritatea pacienților cu HVC cronică. Datorită efectului antiinflamator și antifibrotic, suplینirea tratamentului cu vitamina D previne progresarea bolii.

**Osteoporoza** și fragilitatea oaselor, asociate cu HVC, provoacă atât dezechilibrul calciului și al vitaminei D, cât și insuficiența hormonului de creștere hipofizar.

**Disfuncția erectilă la bărbații** cu HVC cronică a fost descrisă recent ca manifestare extrahepatică. Este dovedit faptul că substratul disfuncției erectile este vascular, determinat de disfuncția endotelială.

## 5. Afectarea pulmonară

**Fibroza pulmonară idiopatică** (FPI) se dezvoltă în urma alveolitei pulmonare, având o incidență înaltă la pacienții HVC seropozitivi față de cei seronegativi. S-au înregistrat cazuri de FPI apărută după tratamentul antiviral cu IFN.

**Hipertensiunea pulmonară**, prezentă în 1-5% din cazuri cu infecție cronică VHC, este inclusă în manifestările extrahepatice (afectare vasculară). La majoritatea pacienților, hipertensiunea portală precede hipertensiunea pulmonară, fiind descris sindromul porto-pulmonar. Patogenia este incomplet cunoscută, dar leziunile histologice par similare, fiind produse de citokinele inflamatorii. Stimularea angiogenezei pulmonare de către mecanismele inflamatorii mediate imun poate fi o altă verigă patogenică.

## 6. Afectarea cutanată

O multitudine de manifestări cutanate au fost asociate cu HVC cronică. S-a demonstrat o corelație strânsă între formele sporadice ale **porfiriei cutanate tarda** (PCT) și HVC. În Italia, porfirie cutanată tarda are o incidență înaltă, fiind întâlnită în peste 50% dintre cazurile seropozitive VHC, pe când în Germania, ea atinge nu mai mult de 8%. Bolnavul prezintă fotosensibilitate, fragilitatea pielii, vezicule și bule seroase sau hemoragice. Cronicizarea presupune apariția hipo- sau hiperpigmentării, alopecie, hirsutism, îngroșarea pielii.

În cazurile când nu sunt prezente alte cauze de trombocitopenie idiopatică sau secundară unor infecții sau medicamente, purpura trombocitopenică autoimună (PTA) este determinată de asocierea trombocitopeniei cu anticorpii antitrombocitari prezenți în infecția cu VHC. Frecvența trombocitopeniei la bolnavii cu HVC cronică este de 40%.

Trombocitopenia determină apariția peteșiiilor și purperei, echimozelor ce apar spontan, fără altă simptomatologie.

**Sindromul Raynaud și vasculitele necrotizante** descrise la pacienții cu infecție cronică cu VHC confirmă ipoteza afectării vasculare.

**Pruritul cutanat** este prezent la peste 20% dintre pacienții cu infecție cronică cu VHC (42), manifestat clinic prin noduli pruriginoși și escoriații. Poate fi localizat atât la nivelul mâinilor și picioarelor, cât și generalizat.

**Lichenul plan** este o leziune inflamatorie papuloscuamoasă, pruriginoasă, care afectează pielea, mucoasele (orală și genitală), unghiile și părul. Frecvența VHC la pacienții cu lichen plan cu localizare orală este de 27-60% din cazuri.

**Eritemul acral necrotic** este o afecțiune rară, dar și un semn patognomic al infecției cu VHC.

Simptomatologia include pruritul asociat cu erupții papulare eritematoase recurente, cu flictene și eroziuni pe partea dorsală a plantelor și gleznelor. Durerea se asociază cu eroziuni de diferite dimensiuni. Leziunile cronice sunt niște plăci hiperkeratozice cu eroziuni și eritem periferic, mai ales pe partea acrală a membrilor pelvine.

**Poliarterita nodoasă (PAN)**. Arterita sistemică multivasculară se caracterizează prin leziuni necrotice la nivelul arterelor mici și medii de la nivelul pielii, nervilor, mușchilor, articulațiilor, rinichilor, ficatului și tractului gastrointestinal. Este descrisă și în hepatita cronică C, dar în proporție mai mică și cu evoluție mai blândă, totuși, comparativ cu hepatita cronică B.

**Vitiligo** este o afecțiune hipomelanocitară dobândită, care rezultă din reducerea numărului de melanocite de la nivelul pielii. HVC are o variabilitate genomică crescută, cu diferite manifestări autoimune, care determină fenomene secundare de distrugere a melanocitelor prin diferite mecanisme.

Mai rar au fost descrise manifestările cutanate (hemangiom arteriovenos, granulom anular, malacoplakia, eritem nodos, eritem polymorf, acrodermatită papuloasă, sarcoidoză cutanată), deși a fost demonstrată corelația lor cu VHC în afectarea vasculară.

## 7. Afectarea articulară

**Poliartrita cronică** este o asociere frecventă în infecția cu VHC crioglobulinemică, dar poate apărea și în lipsa crioglobulinemiei. Po-

liartralgiiile sunt adesea acuze ale pacienților diagnosticați cu hepatite cronice cu VHC. Factorul reumatoid este prezent (component al crioglobulinelor), dar diferențierea de poliartrita reumatoidă adevărată o face decelarea prezenței Ac anti-CCP. S-au evidențiat două forme la cei cu VHC și anume: poliartrita cu implicarea articulațiilor mici, ce se aseamănă cu artrita reumatoidă, și oligoartrita nonerozivă, ce implică articulațiile mijlocii și mari. Evoluează intermitent și adesea se asociază cu crioglobulinemia. Afectarea articulară este mai frecventă la femei și se asociază cu afectarea hepatică avansată.

#### **8. Afectarea musculară**

*Mialgiile și oboseala musculară* sunt acuze frecvente descrise de pacienții cu infecție cronică cu VHC. Fibromialgia asociată infecției cu VHC poate apărea și în cazuri fără afectare hepatică importantă, chiar și cu un nivel normal al transaminazelor.

#### **9. Afectarea digestivă**

*Sindromul Sjogren* este afectarea glandelor salivare (sialadenita) și lacrimale, în lipsa autoanticorpilor specifici bolilor autoimune (Ac anti-nucleari/AAN, Ac anti-SSA și Ac anti-SSB). Clinic, se manifestă prin xerostomie și xeroftalmie, este întâlnit la aproximativ 50% din pacienții cu infecția cronică cu VHC, factorul reumatoid fiind pozitiv în majoritatea cazurilor și adesea asociat cu crioglobulinemia.

#### **10. Afectarea neurologică**

*Neuropatia periferică* este descrisă în infecția cronică cu VHC până la 90% din cazurile de crioglobulinemie mixtă, dar și în lipsa acesteia. Clinic, se manifestă prin senzația de amorțeală, parestezii, furnicături, senzații de arsuri și înțepături mai frecvente la nivelul extremităților, dar pot fi întâlnite în toate regiunile corpului. Histopatologic, se caracterizează prin afectare axonală cu infiltrații vasculitice epineuronale și microangiopatie endoneurală. Tratamentul antiviral cu IFN și RBV poate agrava polineuropatia asociată cu crioglobulinemia. Unii autori au descris afectare cerebrală și alterări ale neurotransmisiei neuraminergice și serotoninerģice la pacienții infectați cu VHC, generatoare de fatigabilitate.

Un studiu recent referitor la infecția cu VHC și mortalitatea cerebrovasculară a relevat că infecția activă cu VHC este un factor de risc independent, predictor de boală cerebrovasculară.

## Diagnosticarea infecției cu VHC

### Testele serologice

În practica curentă, depistarea infecției cu VHC începe cu evidențierea prezenței Ac anti-VHC IgM și IgG (prin teste serologice). Anticorpii pot fi detectați în plasmă sau ser prin metode **EIA** (*Enzyme Immuno Assay*) de generația a 3-a, care evidențiază un amestec de anticorpi dirijați împotriva unor epitopi de pe VHC. Specificitatea testelor EIA de generația a 3-a este de peste 99%. Sensibilitatea metodei este mai greu de apreciat, deoarece nu există un standard de aur, dar metoda este foarte bună pentru pacienții imunocompetenți. Deși testele de generația a 3-a folosite în prezent sunt mai sensibile și mai specifice decât cele precedente, sunt totuși posibile rezultate fals-pozitive sau fals-negative. Astfel, este necesară confirmarea infecției prin căutarea ARN viral în ser (cantitativ sau calitativ) sau prin **RIBA** (*Recombinant Immunoblot Assay*). Deși anticorpii, Ac anti-VHC IgM, sunt prezenți la aproape toți pacienții după o lună de la debutul bolii acute (după 8 săptămâni de la infecție), la unii bolnavi, aceștia pot să apară mai târziu, chiar și după 3 luni de la debutul bolii, virajul serologic de la negativ la pozitiv constituind un criteriu de diagnostic pozitiv de infecție acută cu VHC. În aceste cazuri, care nu prezintă Ac anti-VHC IgM, dacă totuși se suspectează infecția acută cu virusul C, se caută ARN-VHC, care apare în primele 1-2 săptămâni de la infecție. O altă situație de reacție fals-negativă apare în cazul pacienților imunodeprimați (cu infecție HIV, hemodializați). Dacă la aceștia apare o boală hepatică cu etiologie necunoscută, se recomandă căutarea infecției cu VHC prin evidențierea ARN-VHC.

Testele de tip **RIBA**, numite și **Western Blot**, sunt teste complementare ce pun în evidență prezența unor Ac anti-VHC în serul sau plasma pacienților care prezintă reacții pozitive pentru Ac anti-VHC la EIA, în lipsa ARN-VHC. Aceste teste diferențiază reacțiile fals-pozitive de infecțiile cu virusul C vindecate. Pentru RIBA-2 și RIBA-3 se folosesc 4 antigeni recombiinați: 5-1-1(NS-4), C100-3(NS-4), C33C(NS-3), C22C(NS-3). Testele sunt considerate pozitive, dacă pun în evidență minimum două proteine, iar dacă evidențiază o singura proteină – indeterminate. În cazul unei infecții cu VHC vindecate, cu persistența anticorpilor, RIBA va fi pozitiv, iar în cazul unei reacții EIA fals-pozitive, RIBA va fi negativ. Situația de indeterminare necesită supravegherea în continuare prin ARN-VHC.



## Determinarea ARN-VHC

Determinarea calitativă se poate face prin metoda **PCR** (*Polymerase Chain Reaction*) sau **TMA** (*Transcription Mediated Amplification*). Prin aceste metode, ARN-VHC este extras și transformat, prin transcriere inversă, într-un lanț dublu catenar complementar de ADN (cADN). Acesta este procesat printr-o reacție enzimatică ciclică, determinând formarea unui mare număr de copii. Prin PCR, se sintetizează copii de ADN dublu catenar, iar prin TMA – copii de ARN monocatenar.

*Tabelul 1*

**Diverse sisteme de evaluare a viremiei VHC în funcție de producător și metodă**

Metoda	Producătorul	Tehnica	Limita inf. de detecție (UI/mL)	Determinarea cantitativă (UI/MmL)
Amplicor HCV v2.0	Roche Molecular Systems	RT-PCR manual	50	
Cobas Amplicor HCV v2.0	Roche Molecular Systems	RT-PCR semiautomat	50	
HCV Versant RNA calitativ	Bayer Healt Care	TMA manual	10	
Amplicor HCV Monitor v2.D	Roche Molecular Systems	RT-PCR manual	600	600-500.000
Cobas Amplicor HCV Monitor v2.0	Roche Molecular Systems	RT-PCR semiautomat	600	600-700.000
LC x HCV RNA cantitativ	Abbott Diagnostic	RT-PCR semiautomat	25	25-2.630.000
Versant HCV RNA	Bayer H.C.	bDNA semiautomat	615	615-7.700.000
Cobas Taq Man HCV	Roche Molecular Systems	real time PCR	15	23-1.400.000
Abbott Real Time	Abbott Diagnostic	real time PCR	12	12-100.000.000

Determinarea calitativă pune în evidență cantități mici de virus. Pragul minim de pozitivitate, acceptat în general pentru testele calitative, este de 50 UI/mL și are o sensibilitate egală pentru toate genotipurile. Există metode și mai sensibile, care pun în evidență cantități foarte mici de virus, dar limita inferioară variază în funcție de metodă (*tab. 1*).

Determinarea cantitativă a ARN-VHC se face prin tehnici de amplificare a țintei (PCR competitiv sau *real time*) sau a semnalului prin bDNA (*branched DNA*) (*tab.1*). Prin *real time* PCR, fiecare ciclu de amplificare duce la emiterea unui semnal fluorescent, iar numărul semnalelor din ciclu este proporțional cu viremia din proba inițială.

## Genotiparea VHC

VHC este eterogen, cu o variabilitate enormă a secvențelor genomice, datorită ciclurilor rapide de replicare, cu producția de 10<sup>12</sup> virioni/zi și fidelitatea redusă a polimerazei ARN VHC. În prezent, sunt cunoscute șase genotipuri (1-6), multiple subtipuri (a, b, c...), iar recent a fost descris al 7-lea genotip VHC. Aceste genotipuri variază în aproximativ 30% din secvențele lor de ARN, cu o variabilitate medie de aproximativ 33%. Subtipurile de VHC sunt definite prin diferențe în secvențele lor de ARN de aproximativ 10%. În cadrul unui subtip, există numeroase cvasispecii, care pot apărea în timpul tratamentului cu antivirale specifice. Aceste cvasispecii sunt definite cu o variabilitate de secvențe mai mică de 10%. Deoarece durata tratamentului, recomandată în prezent, poate depinde de genotipul VHC, genotiparea VHC este obligatorie pentru fiecare pacient care necesită terapie antivirală. Pentru terapiile bazate pe DAA, determinarea genotipurilor VHC și chiar a subtipurilor este importantă din cauza rezistenței semnificative la nivelul subtipului VHC.

Atât analiza secvenței directe, cât și tehnologia de hibridizare inversă permit genotiparea VHC. Testele inițiale au fost concepute pentru a analiza exclusiv regiunea 5'UTR, care este încărcată cu o rată înaltă de clasificarea greșită, în special la nivelul subtipului. Analizele actuale au fost îmbunătățite prin analizarea suplimentară a regiunilor de codificare, în special a genelor care codifică proteina nestructurală NS5B și proteina core, ambele oferind diferențe de secvență, care nu se suprapun între genotipuri și subtipuri.

Deoarece distribuția geografică, evoluția bolii sau răspunsul la terapie sunt legate de diferite genotipuri de VHC, identificarea corectă a acestora constituie un test clinic și epidemiologic. Metoda de genotipare de referință este secvențierea unor regiuni genomice amplificate prin PCR, urmată de analiza filogenetică. În acest mod se pot identifica noi tipuri și subtipuri virale. Se utilizează în mod curent pentru secvențiere regiunile 5' UTR, core, E1 și NS5, având grade de conservare diferite.

În practica clinică, genotipul poate fi determinat prin kituri comerciale, ce analizează direct secvențele regiunii non-codante 5' (*Trugene 5'NC HCV genotyping kit, Bayer*) sau prin analiza hibridizării inverse, folosind teste specifice de genotip (*INNO-LiPA HCV II Immunogenetics* sau *Versant HCV Genotyping Assay Bayer*).

### **Testele de detectare a antigenului Ag cor VHC**

În principiu, detectarea Ag cor VHC în ser poate fi o metodă alternativă mai ieftină decât cea de detectare a ARN VHC. Primele teste disponibile au apărut cu câțiva ani în urmă, în SUA și Europa. Aceste teste s-au dovedit a fi foarte specifice (99,5%), indiferent de genotip. Ag cor VHC este detectat la 1-2 zile după ce ARN VHC devine detectabil. Însă, posibilitatea de detectare a Ag cor VHC poate fi la un nivel al ARN VHC peste 10 000-50 000 UI/ml, iar la cei cu nivelul sub aceste valori Ag cor VHC este negativ. Acest fapt a dus la retragerea acestor teste de pe piață.

## **Tratamentul hepatitei virale C**

Deoarece nu există niciun vaccin eficace și nicio profilaxie postexpunere virusului hepatic C, depistarea activă a persoanelor infectate cu VHC și administrarea tratamentului antiviral sunt unicele soluții în eliminarea infecției cu VHC la populația umană.

### **Scopul tratamentului antiviral:**

- eradicarea HVC prin eliminarea definitivă a virusului și negativarea ARN VHC timp de 6 luni după finisarea tratamentului (răspuns virusologic susținut, RVS);
- normalizarea nivelului transaminazelor;
- îmbunătățirea aspectului histopatologic prin scăderea gradului de activitate necroinflamatorie și a stadiului fibrozei;
- prevenirea progresării spre ciroză și a complicațiilor acesteia;

- prevenirea insuficienței hepatice și a necesității de transplant hepatic datorat VHC;
- reducerea incidenței carcinomului hepatocelular;
- prelungirea duratei și creșterea calității vieții pentru această categorie de pacienți.

### **Indicațiile tratamentului antiviral**

În general, fiecărui pacient cu hepatită virală C cronică și ciroză compensată, indiferent de nivelul transaminazelor, care are o viremie pozitivă, gradul modificărilor necroinflamatorii moderat, stadiul fibrozei peste 0, îi este indicat tratamentul antiviral.

Pacienților cu ciroză decompensată le este contraindicat tratamentul antiviral, din cauza agravării stării generale, datorită atât terapiei în sine, cât și efectelor ei secundare.

În cazurile de eradicare a virusului C, scade riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, al mortalității cauzate de patologia hepatică și extrahepatică.

La pacienții cu fibroză de grad avansat și cu risc sporit de complicații hepatice, tratamentul trebuie inițiat de urgență. Aceste grupe de pacienți, precum și cei care au manifestări extrahepatice severe vor avea prioritate la tratament imediat, cu utilizarea celor mai avantajoase opțiuni terapeutice. Schemele preparatelor antivirale cu acțiune directă sunt de preferință.

### **Tipurile de răspuns la tratamentul antiviral**

- **Răspuns virusologic rapid (RVR)** – ARN-VHC nedetectabil după 4 săptămâni de la inițierea tratamentului.
- **Răspuns virusologic timpuriu (EVR) complet** – lipsa RVR, dar ARN-VHC nedetectabil după 12 săptămâni.
- **Răspuns virusologic timpuriu (EVR) parțial** – lipsa RVR, ARN-VHC detectabil la 12 săptămâni, dar cu o scădere față de valoarea inițială  $\geq 2 \log_{10}$ .
- **Răspuns virusologic lent (DVR)** – ARN-VHC detectabil după 12 săptămâni, dar cu o scădere față de valoarea inițială  $\geq 2 \log_{10}$  și nedetectabil după 24 de săptămâni, se menține până la sfârșit.
- **Nonresponder (NR)** – răspuns virusologic nul: scăderea ARN-VHC cu  $< 2 \log_{10}$  după 12 săptămâni de tratament, menținerea ARN-VHC sub tratament, fără a scădea sub valoarea inițială  $> 2 \log_{10}$ .

- **Răspuns virusologic parțial (PR)** – scăderea ARN-VHC pe parcursul tratamentului cu  $>2 \log_{10}$  față de valoarea inițială, dar cu menținere pe toată durata tratamentului.
- **Răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului (EOT)** – ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului.
- **Răspuns virusologic susținut (SVR)** – menținerea ARN-VHC nedetectabil în ser după 24 săptămâni de la sfârșitul tratamentului, determinată printr-o metodă cu sensibilitatea de cel puțin 50 UI/ml.
- **Recădere (Relapse)** – recăderea se stabilește la bolnavii care termină tratamentul cu succes (nedetectarea ARN-VHC la sfârșitul tratamentului), dar la care, ulterior, apare reactivarea virusului și nu se determină SVR. Pozitivarea ARN-VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului, în perioada dintre EOT și 24 săptămâni de la întreruperea lui.

#### ***Evoluția tratamentului antiviral***

Până la identificarea virusului hepatic C ca agent al hepatitei non-A, non-B, **Interferonul alfa** contribuia la normalizarea nivelului transaminazelor și la ameliorarea histologiei hepatice la unii pacienți. După identificarea VHC (1980), a devenit posibilă evaluarea succesului terapeutic prin examinarea cantității ARN-VHC și SVR. În timp, rata SVR a sporit de la 5-20% în monoterapia cu interferoni până la 40-50% în combinația **IFN+Ribavirină (RBV)** aplicată timp de 6-12 luni și până la 100% în cazul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Obținerea preparatelor antivirale cu acțiune directă (PAAD) pentru VHC a făcut o revoluție în tratamentul HVC cronice. Grupele de bază ale PAAD sunt inhibitori de NS3/4A proteaze, de NS5B polimeraze și de NS5A complex de replicare.

Combinarea preparatelor PAAD de diferite grupe are un efect de potențiere sporit. Din anul 2011, în tratamentul HVC cronice sunt asociate preparatele din grupa inhibitorilor de proteaze (IP). S-a demonstrat că **Boceprevir** și **Telaprevir** sporesc rata de RVS cu 75% la pacienții „naivi” cu HVC și cu 29-88% la pacienții pretratați cu preparate antivirale. Și totuși, ambii IP necesită combinarea cu PEG-INF+Ribavirină, deoarece monoterapia dezvoltă o rezistență rapidă și efecte adverse severe, în special anemie, și necesitatea de administrare a **Telaprevir** (de 2 ori pe zi) și a **Boceprevir** (de trei ori pe zi).

În 2014 au apărut noi preparate antivirale. **Simeprevir** (SMV) este primul IP ce se administrează o dată pe zi în combinație cu PEG-ITF/RBV cu rata de RVS la pacienții „naivi” de 80-81%, prezentând un răspuns precoce la tratament (ARN HCV < 25 UI/ml la 4 săptămâni și negativ la 8-12 săptămâni) și având semnificativ mai puține reacții adverse.

**Sofosbuvir** (SOF) este primul inhibitor de polimerază NS5B. Se administrează o dată în zi, cu o barieră de rezistență mult mai înaltă, în comparație cu IP. Pentru genotipul I, combinația PEG-INF/RBV+SOF numai în 12 săptămâni atinge RVS 89% la pacienții „naivi”. În cazul genotipurilor 2 și 3, Sofosbuvirul poate fi combinat cu IP sau cu inhibitori NS5A cu rata RVS de 85-100% la pacienții „naivi”, iar tratamentul cu SOF/SMV înregistrează un RVS de 92% în genotipul 1.

Combinația dintre **Sofosbuvir** și inhibitorii NS5A **Daclatasvir** (DCV) sau **Ledipasvir** (LDV) a demonstrat RVS în > 90-95% atât la pacienții „naivi”, cât și la cei cu genotipul 1 care au urmat anterior tripla terapie PEG-INF/RBV/IP fără succes. Această combinație poate fi recomandată și în alte genotipuri, inclusiv în GT3.

Alt grup de preparate, așa-numitele „regim 3D”: **Ombitasvir** (OBV), **Paritaprevir** (PTV/r) (Viekirax) și **Dasabuvir** (DSV, Exviera), eficace la pacienții cu GT1 și GT4, este prima combinație care include PAAD pentru toate trei ținte.

### ***Factorii predictivi ai răspunsului la tratament***

Răspunsul virusologic susținut (SVR) la tratamentul cu PEG-INF/RBV este influențat de mai mulți factori: genotipul VHC, gradul de fibroză și steatoză, nivelul viremiei bazale, prezența rezistenței la insulină, vârsta, sexul, indicele masei corporale, rasa și coinfecția HIV.

Mulți din acești factori pot avea o incidență redusă în cazul terapiei triple PEG-INF/RBV și PAAD. Rezistența la insulină pare să nu aibă un impact asupra SVR în cazul terapiei PEG-INF/RBV și IP.

În cazul terapiei IFN-free, alți parametri par să fie mai importanți, așa ca subtipul 1a sau 1b VHC sau rezistența antivirală.

Până în prezent, rolul viremiei ARN VHC pe parcursul tratamentului IFN-free cu PAAD rămâne incert. Ghidurile contemporane recomandă testarea cantitativă a ARN VHC ca un indice predictiv pe parcursul tratamentului cu PAAD, pentru a monitoriza complianța la tratament. Pentru majoritatea pacienților aflați la tratament, IFN-free, ARN VHC pare să nu aibă vreo valoare predictivă. Două studii recente au

## Tratamentul INF-free al pacienților „naivi” și pretratați cu PEG-INF/RBV

Tabela 2

Recomandări pentru tratamentul pacienților cu HVC cronică monoinfecție sau coinfecție HVC/HIV fără ciroză hepatică, inclusiv al pacienților „naivi” și experimentați în tratamentul cu PEG-interferoni și ribavirină

Pacienți	Tratamentul pacienților „naivi” sau experimentați	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir / daclatasvir	Sofosbuvir / simeprevir
Genotip 1a	Tratamentul pacienților „naivi”	8-12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. cu ribavirină	Nu	12 săptăm. fără ribavirină, dacă ARN VHC $\leq$ 800 000 (5,9 log) IU/ml ori	12 săptăm. fără ribavirină	Nu
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină				16 săptăm. cu ribavirină, dacă ARN VHC > 800 000 (5,9 log) IU/ml	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	
Genotip 1b	Tratamentul pacienților „naivi”	8-12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	8-12 săptăm. fără ribavirină	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	Nu
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săptăm. fără ribavirină						
Genotip 2	Tratamentul pacienților „naivi” și experimentați	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu

Genotip 3	Tratamentul pacienților „naivi”	Nu	Nu	Nu	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu
Genotip 4	Tratamentul pacienților „naivi”	12 săptăm. fără ribavirină	Nu	12 săptăm. cu ribavirină	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu	12 săptăm. fără ribavirină, dacă ARN VHC $\leq$ 800 000 (5,9 log) IU/ml ori 16 săptăm. cu ri- bavirină, dacă ARN VHC > 800 000 (5,9 log) IU/ml	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavi- rină
Genotip 5 sau 6	Tratamentul pacienților „naivi”	12 săptăm. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu	12 săptăm. cu ri- bavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu



demonstrat că ARN VHC pozitiv poate fi depistat chiar și la finele terapiei, dacă este utilizată o metodă extrem de sensibilă de cuantificare a ARN VHC. Și totuși, o mare parte din acești pacienți au atins SVR. În aceste cazuri, prelungirea tratamentului antiviral nu este recomandată.

Un rol important este atribuit IL 28B ca factor predictiv al SVR în tratamentul PEG-INF/RBV/IP. IL 28B este cel mai puternic predictor al SVR, cu semnificație mai mare decât încărcătura VHC. Datele privind IL 28B explică diferența SVR în tratamentul PEG-INF/RBV dintre diferite rase, precum SVR redus la bolnavii africani, americani și RVS înalt la bolnavii din Asia.

Factori suplimentari, care pot influența rata SVR, sunt sexul, viremia și masa corporală. Pentru combinația de preparate SOF plus RBV sau LDV, sexul feminin, viremia bazală  $<6 \log \text{ UI/ml}$  și masa corporală  $<30 \text{ kg/m}^2$  se presupune o rată mai înaltă de SVR. Pacienții cu genotipul 1b răspund mai bine la combinațiile 3D și SOF/SMV. Nu este de negat nici durata patologiei hepatice.

### ***Rezistența antivirală***

Sintetizarea noilor preparate antivirale cu acțiune directă duce la apariția problemei de rezistență a virusului la aceste medicamente. Pacienții care recepționează PAAD de I generație BOC sau TLV în monoterapie dezvoltă rezistență peste câteva zile de tratament. Prin urmare, se recomandă doar terapia combinată.

Combinația dintre trei grupuri mari de preparate (inhibitori de protează, inhibitori de polimerază și NS5A-inhibitori) are ca rezultat un SVR  $>95\%$  cu o durată de tratament de 8-24 săptămâni. Datorită eficienței înalte și toleranței bune, aceste scheme terapeutice pot fi utilizate pe scară largă.

### **Sofosbuvir +Daclatasvir**

**Sofosbuvir (SOF)**, fiind un inhibitor de polimerază NS5B cu eficiență pangenotipică și o barieră înaltă de rezistență, a devenit tratamentul de I linie în HVC. Monoterapia cu SOF este interzisă, fiind utilizat doar în tratamentul combinat cu alte preparate antivirale. Se administrează 400 mg o dată pe zi.

**Daclatasvir (DCV)** este inhibitor al complexelor de replicare NS5A. DCV se administrează o dată pe zi în doză de 60 mg. Combinația SOF+DCV administrată timp de 12 săptămâni la pacienții fără ciroză și timp de 24 săptămâni la cei cu ciroză a înregistrat 86% SVR la pacienții cu GT1a și 100% la cei cu GT1b.

### **Sofosbuvir + Ledipasvir**

Combi-nația **Sofosbuvir** (SOF)+**Ledipasvir** (LDV) (inhibitor de NS5A) este disponibilă într-o singură pastilă cu o doză fixă (SOF – 400 mg și LDV – 90 mg). Pacienții fără ciroză tratați cu SOF+LDV au demonstrat la 12 săptămâni RVS >99,5%. Pacienții cu ciroză au avut SVR 100% în cazul administrării combinației SOF+LDV+RBV timp de 12-24 săptămâni. În caz de ciroză compensată, pacienții pot fi tratați timp de 12 săptămâni doar cu SOF+LDV.

### **Sofosbuvir + Simeprevir**

**Simeprevir** (SMV) este un inhibitor selectiv de protează NS3/4A, care reduce semnificativ ARN VHC, dar instalează rapid rezistența în cazul administrării în monoterapie. Simeprevir se administrează 150 mg o dată pe zi împreună cu alimentele și, obligatoriu, cu alte preparate antivirale. Combi-nația SOF+SMV a atins SVR la 93% bolnavi în toate grupele – 100% RVS GT1b, 95% GT1a, 96% cu RBV, 96% fără RBV, 94% după 12 săptămâni de tratament, 99% după 24 săptămâni de tratament, 95% la „naivi”, 97% la non-responderi. Un studiu vast cu SOF+SMV timp de 12 săptămâni, în special la pacienții cu HVC GT1b, a demonstrat RVS până la 100% la pacienții fără ciroză și până la 92% la cei cu ciroză hepatică.

Genotipurile 4-6 sunt înregistrate în țările din Africa și Asia. În multe din aceste țări, terapia PEG-INF+RBV este tratamentul de bază până în prezent, SOF și alte PAAD fiind inaccesibile.

### ***Tratamentul hepatitei virale C acute***

Scopul tratamentului hepatitei virale C acute este prevenirea persistenței infecției cu VHC. Rata naturală a evoluției HVC într-o stare cronică este 50-90%. Deoarece nu este încă disponibil un vaccin, tratamentul precoce cu PAAD al infecției acute cu VHC este unica opțiune în prevenirea persistenței VHC. Cu toate acestea, diagnosticarea infecției acute primare cu VHC, precum și a infecției cronice persistente poate fi dificilă. Pacienții simptomatici au o șansă bună de eradicare spontană a VHC, care apare, de obicei, în primele 12 săptămâni de la debutul simptomelor. Având în vedere RVS înalt și noile scheme de tratament cu PAAD, monitorizarea cursului natural poate fi mai ușoară.

## Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică compensată și decompensată

Tabela 3

Recomandări pentru tratamentul pacienților cu HVC monoinfecție sau coinfecție HVC/HIV cu ciroză hepatică compensată (Child-Pugh A), inclusiv al pacienților „naivi” și experimentați în tratamentul cu PEG-interferoni și ribavirină

Pacienți	Tratamentul pacienților „naivi” sau experimentați	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir și dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir/ daclatasvir	Sofosbuvir/ simeprevir
Genotip 1a	Tratamentul pacienților „naivi”	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	24 săptăm. cu ribavirină	Nu	12 săptăm. fără ribavirină, dacă ARN VHC $\leq$ 800 000 (5,9 log) IU/ml	12 săptăm. fără ribavirină	Nu
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină				ori 16 săptăm. cu ribavirină, dacă ARN VHC $>$ 800 000 (5,9 log) IU/ml	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm., fără ribavirină	
Genotip 1b	Tratamentul pacienților „naivi” sau experimentați	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	12 săptăm. fără ribavirină	Nu
Genotip 2	Tratamentul pacienților „naivi” și experimentați	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu	12 săptăm. fără ribavirină	Nu
Genotip 3	Tratamentul pacienților „naivi” și experimentați	Nu	12 săptăm. cu ribavirină sau 24 săptăm. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu	24 săptăm. cu ribavirină	Nu

Genotip 4	Tratamentul pacienților „naivi”	12 săpt. fără ribavirină	12 săpt. fără ribavirină	12 săpt. cu ribavirină	12 săpt. fără ribavirină	12 săpt. fără ribavirină
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săpt. cu ribavirină sau 24 săpt. fără ribavirină	12 săpt. fără ribavirină	12 săpt. fără ribavirină, dacă ARN VHC $\leq$ 800 000 (5,9 log) IU/ml ori 16 săpt. cu ribavirină, dacă ARN VHC $>$ 800 000 (5,9 log) IU/ml	12 săpt. cu ribavirină sau 24 săpt. fără ribavirină	12 săpt. cu ribavirină sau 24 săpt. fără ribavirină
Genotip 5 sau 6	Tratamentul pacienților „naivi”	12 săpt. fără ribavirină	12 săpt. fără ribavirină	Nu	Nu	Nu
	Tratamentul pacienților experimentați	12 săpt. cu ribavirină sau 24 săpt. fără ribavirină	12 săpt. cu ribavirină sau 24 săpt. fără ribavirină	Nu	Nu	12 săpt. cu ribavirină sau 24 săpt. fără ribavirină

O problemă principală este că infecția primară cu VHC decurge, de obicei, asimptomatic. Din această cauză, majoritatea pacienților nu sunt identificați în stadiul incipient al bolii.

### ***Tratamentul pacienților cu HVC cronică cu nivelul normal al transaminazelor***

Aproximativ 30% dintre pacienții cu hepatită C cronică au nivelul ALAT normal, în ciuda faptului că ARN-VHC este detectabil în ser. Acești pacienți au în general o afectare hepatică ușoară, cu o progresare lentă spre ciroza. Cu toate acestea, până la o treime din pacienții cu valori normale ale ALAT pot prezenta fibroză hepatică semnificativă, necesitând un tratament eficient. Creșterea valorilor ALAT nu este o condiție necesară pentru inițierea terapiei antivirale. Evaluarea severității bolii hepatice trebuie făcută indiferent de valorile ALAT.

Terapia cu succes a pacienților cu fibroză avansată și ciroză hepatică este asociată cu o incidență scăzută a HCC, decompensării și mortalității. În plus, la pacienții care așteaptă un transplant hepatic, tratamentul antiviral previne posibilitatea reinfectării. Astfel, dacă nu există contra-indicații, pacienții trebuie supuși imediat tratamentului. Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică necesită o monitorizare foarte strictă.

Terapia cu IFN-free este cea mai bună opțiune atât pentru pacienții cu ciroză hepatică compensată, cât și pentru cei cu ciroză hepatică avansată, doar că acești pacienți necesită spitalizare în timpul inițierii tratamentului, mai ales din cauza complicațiilor cirozei hepatice sau a sepsisului. Cu toate acestea, ratele RVS sunt diminuate la pacienții cu ciroză decompensată. Evaluarea tuturor rezultatelor din fazele II și III cu SOF+LDV a demonstrat o rată scăzută a RVS (82%) la pacienții cu nivelul trombocitelor <75000/uL.

**Combinatia SOF+LDV (400 mg/90 mg)** la pacienții „naivi” cu ciroză hepatică compensată pentru GT 1, 4, 5, 6 este recomandată timp de 12 săptămâni. În cazul pacienților tratați anterior cu PEG+INF+RBV se recomandă SOF+LDV+RBV, ribavirină (1000 sau 1200 mg/zi la pacienții <75 kg sau ≥75 kg, respectiv) timp de 12 săptămâni sau 24 săptămâni, fără RBV.

Utilizarea SOF+LDV+RBV la pacienții cu ciroză decompensată timp de 12 și 24 de săptămâni, inclusiv la pacienții cu transplant, a demonstrat ratele RVS între 87% și 96% la pacienții cu ciroză Child B și 72-85% la cei cu Child C în GT 1. Nu este o diferență semnificativă

între 12 și 24 de săptămâni de tratament. Cu toate acestea, se recomandă 24 de săptămâni de tratament la pacienții cu ciroză hepatică.

**Combinatia SOF+DCV (400 mg/60 mg)** la pacienții „naivi” cu ciroză hepatică compensată pentru GT 1, 2, 4, 5, 6 este recomandată timp de 12 săptămâni. Pacienților tratați anterior cu PEG+INF+RBV se recomandă SOF+DCV+RBV timp de 12 săptămâni sau 24 săptămâni, fără RBV. Pentru pacienții cu GT3 din ambele grupe se recomandă tratamentul SOF+DCV+RBV timp de 24 săptămâni.

Pacienții cu ciroză, tratați timp de 12 săptămâni cu DCV+SOF+RBV, au avut RVS de 82% pentru SOF+DCV+RBV și de 60% pentru SOF+DCV. În GT3, RSV<sub>12</sub> a fost de 70% pentru SOF+DCV+RBV și de 71% pentru SOF+DCV.

**Combinatia SOF+VEL (400 mg/100 mg)** la pacienții „naivi” cu ciroză hepatică și la cei tratați anterior cu PEG-INF+RBV pentru GT 1, 2, 4, 5, 6 este recomandată timp de 12 săptămâni. Doar pacienților cu GT3 se recomandă SOF+VEL+RBV timp de 12 săptămâni sau 24 săptămâni, fără RBV.

Tratamentul cu SOF+VEL la pacienții cu ciroză Child B nu a marcat nicio diferență între 12 și 24 de săptămâni pentru GT 1, 2, 4 și 6, ceea ce sugerează că 12 săptămâni de tratament ar putea fi suficiente. Pentru GT 3, combinația SOF+VEL+RBV timp de 12 săptămâni a demonstrat cea mai mare rată de răspuns – 85%, în timp ce ambele combinații fără RBV au arătat RVS de doar 50%. Deci, RBV mai este necesară la această categorie de pacienți.

Combinatia SOF+VEL cu durata tratamentului de 12 săptămâni a demonstrat RVS de 95% la pacienții cu GT 1-6, inclusiv la pacienții cu ciroză compensată. Combinatia SOF+VEL cu durata tratamentului de 12 săptămâni, fără RBV, pare să fie suficientă pentru majoritatea pacienților cu ciroză hepatică compensată și pentru pacienții cu ciroză decompensată, cu excepția GT 3 (RBV poate fi utilă) și GT 5 (datele lipsesc).

**Combinatia SOF+SMV (400 mg/150 mg)** este recomandată doar pacienților cu ciroză hepatică GT4. Pacienților „naivi” – timp de 12 săptămâni, celor tratați anterior cu PEG-INF+RBV – SOF+SMV+RBV – timp de 12 săptămâni sau 24 săptămâni, fără RBV.

**Combinatia Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir** este recomandată doar pacienților cu ciroză hepatică GT1a – timp de 24 săptămâni.

tămâni, în combinație cu RBV. Celor cu GT1b – timp de 12 săptămâni, fără RBV.

Pacienții cu ciroză hepatică și cu toți cei trei indici de laborator (AFP <20 ng/ml, nivelul trombocitelor  $\geq 90 \times 10^9 / L$ , nivelul albuminei  $\geq 35$  g/l) au avut ratele de recidivă similare, indiferent de durata tratamentului (12 sau 24 săptămâni). Astfel, pacienților cu GT1a li se recomandă o durată de tratament de 12 săptămâni.

În baza rezultatelor mai multor studii pentru evaluarea regimurilor IFN-free, constatăm că pacienții cu ciroză hepatică compensată au rate de RVS  $\geq 95\%$ .

Răspunsul la tratament la pacienții cu ciroză Child C a fost semnificativ mai mic decât la pacienții cu Child B. În conformitate cu această constatare, nivelul albuminei <28 g/l a fost asociat cu un răspuns slab la tratament; vârsta > 65 de ani și/sau nivelul albuminei <35 g/l au fost asociate cu o rată înaltă a reacțiilor adverse și o șansă mai mică pentru îmbunătățirea funcției hepatice (Marea Britanie).

Referitor la combinația SOF+LDV, FDA și EMA au recomandări diferite pentru pacienții cu ciroză. FDA recomandă 12 săptămâni de SOF+LDV pentru pacienții „naivi” cu ciroză și 24 de săptămâni pentru pacienții cu ciroză tratați anterior cu preparate antivirale. EMA recomandă utilizarea SOF+LDV timp de 24 de săptămâni la toți pacienții cu ciroză compensată, indiferent de istoricul tratamentului anterior. La pacienții cu o opțiune pentru retratare și o progresare lentă a bolii poate fi utilizată schema de tratament de 12 săptămâni. În cazul pacienților cu ciroză decompensată, EMA sugerează 24 săptămâni cu SOF+LDV+RBV. Cu toate acestea, o analiză (Reddy, 2015) a arătat că 12 săptămâni de SOF+LDV pentru pacienții „naivi” cu ciroză și 12 săptămâni de SOF+LDV+RBV pentru pacienții tratați anterior cu ciroză sunt la fel de eficiente ca și 24 săptămâni de SOF+LDV.

În cazul pacienților cu ciroză care ating SVR, este important să se continue supravegherea HCC, deoarece ciroza rămâne, posibilitatea dezvoltării HCC scade, dar nu dispare definitiv.

## **Tratamentul pacienților din grupuri speciale**

### **Pacienții cu transplant hepatic**

Reinfecțarea cu VHC apare aproape la toți pacienții după transplantul de ficat. În timp ce evoluția hepatitei C la pacienții cu transplant hepatic era considerată mai degrabă benignă, în anii 80-90 (sec. XX), infecția cu VHC a dus la progresarea post-transplant mai rapidă spre ciroză în primii 5-10 ani la 20-30% dintre pacienți. Deoarece VHC ia un curs mai rapid post-transplant decât la indivizii imunocompetenți, necesitatea tratamentului este evidentă.

Terapia anti-VHC poate fi inițiată înainte de transplant, pentru a preveni infectarea grăfei. În cazul în care este disponibil, tratamentul după transplantul hepatic trebuie efectuat cu scheme IFN-free.

În general, tratamentul pacienților cu ciroză hepatică compensată după transplant este sigur și eficient cu noile PAAD, iar rata de răspuns este similară cu a pacienților fără regimuri imunosupresoare concomitente.

### **Pacienții hemodializați**

Pacienții cu hepatita C care fac dializă au nevoie de tratament, mai ales în cazul în care sunt în așteptarea transplantului renal. Terapia de bază cu IFN este contraindicată post-transplant, deoarece aceasta poate induce respingere. Prin urmare, dacă este posibil, VHC ar trebui să fie eliminat înainte de transplant. Tratamentul infecției cu VHC cu IFN în monoterapie la pacienții cu boală renală în stadiul terminal pe dializă a demonstrat rezultate mai bune decât la pacienții care nu sunt în curs de dializă, cu RVS de 21-64%. Datele privind combinarea cu ribavirină sunt limitate, deoarece ribavirina este contraindicată în această stare. Cu toate acestea, ribavirina poate fi administrată în doze mai mici la pacienții cu dializă – de obicei, 200-400 mg pe zi. Trebuie să se ia în considerare faptul că există diferențe semnificative între cele două interferoane pegylate în momentul începerii dializei, deoarece PEG-IFN $\alpha$ -2a este eliminat, în principal, de către ficat, în timp ce PEG-IFN $\alpha$ -2b este eliminat prin rinichi. Astfel, doar PEG-IFN $\alpha$ -2a trebuie utilizat în această stare. Biterapia PEG-IFN+RBV este încă discutabilă aici, deoarece această schemă ar putea fi o opțiune în G2/3 la pacienții care au contraindicații pentru SOF.

SOF și metabolizii lui sunt eliminați, în principal, prin rinichi. SOF nu este recomandat pacienților cu RFG <30 ml/min. Până în prezent,



există doar rapoarte de caz cu privire la utilizarea SOF la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu hemodializă.

Combi-nația OBV+PTV/r+DSV nu este contraindicată în insuficiența renală. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru OBV+PTV/r, cu sau fără DSV, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Pacienții cu GT1 cu insuficiență renală au prezentat 90% RVS cu această schemă.

Cele mai bune rezultate au fost înregistrate la pacienții cu insuficiență renală și dializă pentru EBR+GZR. După 12 săptămâni de tratament cu EBR+GZR, s-a înregistrat RVS de 99%. Schema de tratament a fost bine tolerată; s-a înregistrat o rată scăzută a reacțiilor adverse.

### **Pacienții consumatori de droguri și cu medicație de substituție**

Tratamentul pacienților cu utilizare activă a drogurilor este o abordare individuală și trebuie efectuat numai într-un cadru multidisciplinar, cu implicarea hepatologilor, psihiatrilor și a specialiștilor care se ocupă cu persoanele cu vicii. Trebuie să fie luate în considerație și interacțiunile medicamentoase cu PAAD.

În principiu, tratamentul cu PAAD este posibil. Mai multe studii arată o aderență excelentă a pacienților care urmează substituției de opiacee. Cu toate acestea, reinfectarea pare a fi o problemă chiar și după 24 de săptămâni de la tratament.

### **Pacienții cu coinfecții**

Datorită căilor similare de transmitere, pacienții cu hepatită C cronică deseori sunt coinfectați cu virusul hepatitei B, virusul hepatitei D sau cu virusul imunodeficienței umane. De obicei, VHB este suprimat la pacienții coinfectați cu VHB/VHC și după tratamentul cu succes cu PAAD al VHC, se poate produce reactivarea VHB.

### **Pacienții cu hemofilie**

Datorită concentratelor de factori de coagulare contaminate, mulți pacienți cu hemofilie sunt infectați cu VHC și/sau cu HIV. Revizuirea datelor disponibile sugerează că succesul tratamentului pacienților cu hemofilie infectați cu VHC este similar cu cel obținut la populația generală infectată cu VHC.

### **Pacienții cu manifestări extrahepatice**

Peste 50% din pacienții infectați cu VHC suferă de manifestări extrahepatice – de la oboseală până la simptome severe de crioglobulinemie mixtă. Scopul principal al tratamentului este eradicarea VHC, care se asociază cu ameliorarea simptomelor clinice, în special la pacienții

cu crioglobulinemie mixtă. Rezistența la insulină poate fi îmbunătățită la pacienții cu VHC GT1 cu RVS. Pacienților cu simptome severe de crioglobulinemie mixtă le este recomandat tratamentul cu Rituximab.

Datele recente arată că combinația SOF+RBV a fost extrem de eficientă în inducerea remisiunii clinice la pacienții cu vasculită crioglobulinemică. Într-un raport de caz al unui tratament cu succes fără IFN la un pacient cu VHC și limfom cu celule splenice marginale a fost înregistrată o scădere rapidă a viremiei VHC, însoțită de remisiunea limfomului.

## Teste de autoevaluare

1. Dimensiunea și morfologia virusului hepatic C sunt asemănătoare cu ale altor virusuri din familia *Flaviviridae*. Numiți-le:
  - a. Virusul hepatic B.
  - b. Virusul Dengue și virusul West Nile.
  - c. Virusul hepatic D.
  - d. Virusul gripal.
  - e. Virusul Ebola.
2. Selectați afirmațiile corecte:
  - a. Subtipurile 1a, 1b, 2a, 2b și 3a VHC au o răspândire globală.
  - b. Subtipurile 1b și 2a VHC sunt asociate cu transmiterea prin sânge.
  - c. Subtipurile 1a și 3a VHC se întâlnesc la dependenții de droguri.
  - d. Genotipul 6 VHC este răspândit în majoritatea zonelor geografice.
  - e. Subtipul 4a VHC este responsabil de infectarea a mai mult de 10% din populația globului.
3. Ciclul de replicare a virusului hepatic C are loc în:
  - a. Dendrocite.
  - b. Hepatocite.
  - c. Leucocitele mononucleare.
  - d. Limfocitele T și B.
  - e. Astrocite.
4. Enumerați cauzele posibile prin care virusul hepatic C persistă în organism:
  - a. ARN viral se integrează în materialul genetic al gazdei.
  - b. VHC devine mai puțin vizibil pentru sistemul imunitar.
  - c. Scade eficiența citokinelor antivirale.
  - d. Crește rezistența celulelor infectate la distrugerea mediată de către limfocitele T citotoxice.
  - e. Virusul se replică ondulant și eficient în celula umană.
5. Cea mai înaltă incidență a infecției cu virusul hepatic C se înregistrează la:
  - a. Donatorii de sânge voluntari.
  - b. Personalul medical.
  - c. Hemofilicii tratați cu concentrat de factori de coagulare.

- d. Utilizatorii de droguri intravenoase.
  - e. Receptorii de transfuzii de sânge de la donatori infectați cu VHC.
6. ARN-VHC din sânge (sau ficat) poate fi detectat primar prin PCR din momentul infectării:
- a. După câteva ore.
  - b. După 6 luni.
  - c. După câteva zile până la opt săptămâni.
  - d. După 3 luni.
  - e. După 12 luni.
7. Factorii predictivi de severitate în hepatita C cronică sunt:
- a. Vârsta la momentul infectării – până la 20 ani.
  - b. Modul de transmitere – transfuzional.
  - c. Sexul – feminin.
  - d. Consumul de alcool – mai mult de 50 g/zi.
  - e. Bolile metabolice asociate.
8. Pentru decelarea precoce a hepatocarcinomului vor fi strict monitorizați ecografic:
- a. Pacienții cu ciroză compensată cu VHC și cu vârsta mai mare de 55 ani.
  - b. Pacienții de sex masculin.
  - c. Pacienții cu valori crescute ale AFP.
  - d. Pacienții cu activitate fibrotică F1-F2.
  - e. Pacienții cu obezitate de gr. II și III.
9. Manifestări organice extrahepatice în infecția cronică cu VHC sunt:
- a. Pleurezia.
  - b. Bolile limfoproliferative – limfomul non-Hodgkin cu celule B.
  - c. Tiroidita autoimună Hashimoto.
  - d. Vasculita cutanată necrozantă.
  - e. Anemia feriprivă.
10. Genotiparea de referință a virusului hepatic C se efectuează prin:
- a. Metoda EIA (*Enzyme Immuno Assay*).
  - b. Secvențierea unor regiuni genomice amplificate prin PCR.
  - c. Analiză filogenetică.
  - d. Teste de tip RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*).
  - e. Testul Western Blot.

11. Factorii predictivi ai răspunsului la tratamentul antiviral cu PAAD sunt:
  - a. Genotipul VHC.
  - b. Interleukina 28B.
  - c. Viremia bazală.
  - d. Sexul.
  - e. Masa corporală.
12. Indicații pentru tratamentul antiviral cu PAAD sunt:
  - a. Pacienții cu fibroză sau ciroză semnificativă (METAVIR scor F2, F3 sau F4).
  - b. Vasculita simptomatică asociată cu crioglobulinemie mixtă.
  - c. Pacienții cu limfom non-Hodgkin.
  - d. Pacienții cu o speranță de viață limitată.
  - e. Pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min).
13. Contraindicațiile tratamentului cu PAAD sunt:
  - a. Ciroza hepatică subcompensată și decompensată.
  - b. Utilizarea preparatului citocrom P450 (CYP)/P-glicoproteina (cum ar fi carbamazepina și fenitoina).
  - c. Schemele de tratament ce includ un inhibitor de protează, utilizate la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C) și la cei care au avut episoade de decompensare.
  - d. Insuficiența renală severă (RFG <30 ml/min).
  - e. Diabetul zaharat și alte maladii autoimune.
14. Ag cor VHC poate fi detectat:
  - a. Când nivelul ARN VHC <10 000-50 000 UI/ml.
  - b. La 1-2 zile după ce ARN VHC devine detectabil.
  - c. Când nivelul ARN VHC >10 000-50 000 UI/ml.
  - d. Concomitent cu apariția anti-VHC (Ig M).
  - e. În primele zile după infectare.
15. În tratamentul HVC acute se vor utiliza următoarele scheme de PAAD:
  - a. Sofosbuvir+Velpatasvir timp de 8 săptămâni.
  - b. Sofosbuvir+Ledipasvir timp de 8 săptămâni.
  - c. Glecaprevir+Pibrentasvir timp de 24 săptămâni.
  - d. Sofosbuvir+Ledipasvir timp de 12 săptămâni.
  - e. Grazoprevir+Elbasvir timp de 8 săptămâni.

## Raspunsurile la teste

1. b
2. a, b, c
3. b, c, d
4. b, c, d
5. c, d, e
6. c
7. b, d, e
8. a, b, c

9. b, c, d
10. b, c
11. a, b, d, e
12. a, b, c
13. b, c, d
14. b, c
15. a, b, e

## Bibliografie

1. Afdhal N., Reddy K. R., Nelson D. R. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1483-93.
2. Backus L. I., Belperio P. S., Shahoumian T. A. et al. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39:93-103.
3. Backus L. I., Boothroyd D. B., Phillips B. R., Belperio P., Halloran J., Mole L. A. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:509-516, e1.
4. Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1207.
5. Cacoub P., Delluc A., Saadoun D., Landau D. A., Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; 67:283-87.
6. Curry M. P, O'Leary J. G., Bzowej N., et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373:2618-28.
7. Dieterich D., Bacon D., Flamm S. et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 46.
8. Feld J. J., Kowdley K. V., Coakley E. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:1594-603.
9. Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:1983-92.
10. Fontana R. J., Poordad F., Schiff E. R. et al. Improvement in Liver Disease Parameters Following Treatment with Daclatasvir + Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With Chronic HCV Infection and Advanced Cirrhosis. *AASLD 2015*, A706.

11. Foster G. R., McLauchlan J., Irving W. et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J. Hepatol.* 2015; 62, S190–S191.
12. Foster G. R., Afdhal N., Roberts S. K. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373:2608-17.
13. Jacobson I. M., Dore G. J., Foster G. R. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384:403-13.
14. Jacobson I. M., McHutchison J. G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011b; 364:2405-16.
15. Jensen D. M., O’Leary J., Pockros P. et al. For the HCV-TARGET Study Group. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 45.
16. Maasoumy B., Port K., Deterding K. et al. Limited effectiveness and safety profile of protease inhibitor-based triple therapy against chronic hepatitis C in a real world cohort with a high proportion of advanced liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 26:836-45.
17. Manns M., Marcellin P., Poordad F. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:414-26.
18. Manns M. P., Pockros P. J., Norkrans G. et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon  $\alpha$ -2b or peginterferon  $\alpha$ -2b, alone or in combination with ribavirin. *J. Viral Hepat.* 2013; 20:524-9.
19. Pockros P. J., Reddy K. R., Mantry P. S. et al. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 in-



- fection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I study. *J. Hepatol.* 2015; 62, S257.
20. Poordad F., Hezode C., Trinh R. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:1973-82.
  21. Poordad F., Schiff E. R., Vierling J. M. et al. Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence. *Hepatology* 2016;
  22. Reddy K. R., Bourliere M., Sulkowski M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015; 62:79-86.
  23. Rossotti R., Travi G., Pazzi A., Baiguera C., Morra E., Puoti M. Rapid clearance of HCV-related splenic marginal zone lymphoma under an interferon-free, NS3/NS4A inhibitor-based treatment. A case report. *J. Hepatol* 2015; 62:234-7.
  24. Study of Liver diseases. November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 45.
  25. Sulkowski M., Gardiner D., Rodriguez-Torres M. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014:211-221.
  26. Takayama H., Sato T., Ikeda F., Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatol. Res.* 2015;
  27. Wiegand S. B., Jaroszewicz J., Potthoff A. et al. Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon- $\gamma$ -induced protein 10 levels in HBV/HCV-coinfected patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21:710, e1-9.
  28. Zeuzem S., Jacobson I. M., Baykal T. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:1604-14.
  29. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:2417-28.

## Cuprins

Abrevieri .....	3
Etiologia HVC .....	4
Structura VHC .....	4
Genomul VHC .....	5
Genele și proteinele genomului VHC .....	7
Tipurile și subtipurile VHC .....	8
Ciclul de viață al VHC .....	9
Patogenia VHC .....	10
Epidemiologie .....	14
Tabloul clinic .....	18
Diagnosticarea infecției cu VHC .....	31
Determinarea ARN-VHC .....	32
Genotiparea VHC .....	33
Tratamentul hepatitei virale C .....	34
Tratamentul pacienților din grupuri speciale .....	47
Teste de autoevaluare .....	50
Bibliografie .....	54