

I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

ARAD, 2026



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

Doctorand: **KOPPANDI (SERAC) L. OANA**

Conducător de doctorat: **Prof. univ. dr. MIUȚESCU EFTIMIE**



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

PhD THESIS SUMMARY

Evaluation of clinical and paraclinical parameters in patients with chronic hepatitis and compensated post-viral C cirrhosis before and after interferon-free therapy

PhD Student: **KOPPANDI (SERAC) L. OANA**

Scientific supervisor: **Prof. univ. dr. MIUȚESCU EFTIMIE**



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU.....	2
CAPITOLUL 1. CARACTERISTICILE VIRUSULUI HEPATITIC C.....	3
1.1. Virologie.....	3
1.2. Efectele virusului hepatitic C asupra gazdei.....	4
CAPITOLUL 2. VHC ȘI METABOLISMUL LIPIDIC - IMPLICAȚII CLINICE.....	6
2.1. Manifestări extrahepatice.....	7
2.2. Impactul terapiei cu AAD asupra metabolismului lipidic.....	7
2.3. Monitorizarea pe termen lung după eradicarea virală și aspecte privind calitatea vieții.....	9
CAPITOLUL 3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	11
3.1. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării.....	11
3.2. Metodologia generală.....	11
3.3. Criteriile de selecție ale pacienților incluși în studiu.	13
3.4. Procedul de desfășurare al studiului.....	14
3.5. Analiza statistică.....	16
Studiul 1 – Evoluția profilului lipidic și a markerilor de fibroză hepatică după obținerea RVS la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu AAD.....	17
Studiul 2 – Evoluția longitudinală a parametrilor metabolici după obținerea RVS...	24
Studiul 3 – Impactul eradicării VHC asupra calității vieții	34
CAPITOLUL 4. Implicații clinice, strategii de monitorizare și direcții viitoare în managementul pacienților cu VHC post RVS.....	45
CONCLUZII GENERALE.....	48
BIBLIOGRAFIE.....	51
LISTĂ DE TABELE ȘI FIGURI.....	58

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEZĂ

VHC - virusul hepatitei C

AAD - antivirale cu acțiune directă

RVS - răspunsului viral susținut

NANBH - hepatită Non-A, Non-B

ARN – acid ribonucleic

IMC – indice de masă corporală

LDLc – low density lipoprotein cholesterol

IRES - internal ribosome entry site

HCC - carcinom hepatocelular

LNH - limfomul non-Hodgkin

CM - Crioglobulinemia mixtă

FR - factorul reumatoid

MALT – mucosa-associated lymphoid tissue

LLC - leucemie limfatică cronică

SLL- limfomul limfocitic cu celule mici

DZ - Diabetul zaharat

IFN - interferon

PEG-IFN- interferon pegilat

ALT - alanin aminotransferază

AST - aspartat aminotransferază

Hb – hemoglobina

FAL – fosfataza alcalină

TVR - telaprevir

BOC – boceprevir

SMV - Simeprevir

SOF - sofosbuvir

FDA – Food and drug administration

LDV - ledipasvir

NAFLD - boala ficatului gras non alcoolic

NPV - valoarea predictiv negativă

PPV - valoarea predictiv pozitivă

ECM - matricea extracelulară

NFS - NAFLD Fibrosis Score

HIV - virusul imunodeficienței umane

GGT – gama-glutamiltransferaza

LSM – liver stiffness measurements

LS - rigiditate hepatică (liver stiffness)

US – ultrasunete

MR - rezonanță magnetică

RMN - imagistică prin rezonanță magnetică

TE - Elastografia tranzitorie

ROI - regiune de interes

pSWE - point shear wave elastography

ARFI - impulsul de radiație acustică

PF - funcționarea fizică

RP - rolul funcțional fizic

BP - durerea corporală

GH - sănătatea generală

VT - vitalitatea

SF - funcționarea socială

RE - rolul emoțional

MH - sănătatea mentală

PCS - Physical Component Summary

MCS - Mental Component Summary

NITs - teste non-invazive

SRM - Standardized Response Mean

QoL - calitatea vieții (quality of life)

MAFLD - Metabolic Associated Fatty Liver Disease

INTRODUCERE

Infecția cronică cu virusul hepatitei C (VHC) continuă să constituie o problemă semnificativă de sănătate publică la nivel mondial, cu impact semnificativ asupra morbidității, mortalității și calității vieții pacienților afectați. Pe lângă afectarea hepatică progresivă, hepatita C este recunoscută ca o boală sistemică, asociată cu numeroase manifestări extrahepatice, inclusiv tulburări metabolice, cardiovasculare și psihosociale, care influențează evoluția pe termen lung a pacienților.

Progresele majore în tratamentul infecției cu VHC, în special introducerea terapiilor antivirale cu acțiune directă (AAD) au transformat hepatita C dintr-o boală cronică progresivă într-o afecțiune curabilă în majoritatea cazurilor. Ratele ridicate de obținere a răspunsului virusologic susținut (RVS) au dus la reducerea semnificativă a complicațiilor hepatice, inclusiv a riscului de ciroză decompensată și carcinom hepatocelular, marcând o schimbare majoră în prognosticul pacienților.

Un domeniu de interes îl constituie modificările metabolismului lipidic asociate cu infecția cu VHC și evoluția acestora după obținerea răspunsului virusologic susținut. În timpul infecției active, interferența virală cu metabolismul lipidic hepatic se asociază frecvent cu valori scăzute ale colesterolului seric, iar după eradicarea virală au fost raportate creșteri ale parametrilor lipidici, a căror semnificație clinică pe termen lung rămâne incomplet clarificată.

În acest context, teza de doctorat de față își propune să analizeze impactul obținerii RVS asupra pacienților cu hepatită cronică C, dintr-o perspectivă integrată, care să includă atât parametrii metabolici, cât și aspecte legate de calitatea vieții și evoluția markerilor non-invazivi de fibroză hepatică.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU

În ultimele decenii, cunoașterea infecției cu VHC a cunoscut progrese semnificative, atât în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor sale, cât și în dezvoltarea strategiilor terapeutice eficiente. Identificarea VHC, elucidarea ciclului său de viață și a interacțiunilor complexe cu organismul gazdă au reprezentat etape esențiale în conturarea abordării terapeutice moderne a acestei infecții cronice.

O etapă definitorie în evoluția cunoașterii în domeniu a fost introducerea terapiilor AAD. Acest progres terapeutic a schimbat fundamental perspectiva asupra hepatitei C, mutând accentul de la controlul bolii către vindecarea infecției. Cu toate acestea, acumularea datelor clinice a arătat că obținerea RVS nu marchează în mod obligatoriu normalizarea completă a stării de sănătate, iar unele consecințe ale infecției pot persista sau pot evolua independent de replicarea virală.

În acest context, literatura de specialitate s-a extins considerabil, abordând aspecte legate de modificările metabolice post-vindecare, riscul cardiovascular, evoluția fibrozei hepatice și impactul asupra calității vieții pacienților. Totodată, au apărut controverse și lacune în cunoaștere privind semnificația clinică pe termen lung a acestor modificări și necesitatea unei monitorizări continue după obținerea RVS.

CAPITOLUL 1. CARACTERISTICILE VIRUSULUI HEPATITIC C

1.1. Virologie

VHC este un virus hepatotrop, aparținând familiei *Flaviviridae*, genul *Hepacivirus*, fiind înrudit la distanță cu flavivirusurile și pestivirusurile. Genomul său este constituit dintr-un ARN (acid ribonucleic) monocatenar cu polaritate pozitivă, având o lungime de aproximativ 9,6 kb, și cuprinde o singură regiune codantă flancată de două regiuni non-codante situate la extremitățile 5' și 3'. Regiunea codantă este exprimată sub forma unei poliproteine, care este ulterior procesată prin clivaj proteolitic în componente structurale și non-structurale, aranjate într-o succesiune bine definită: core (C), E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B [1,2].

Similar altor virusuri ARN cu catenă pozitivă, ciclul de viață al VHC se desfășoară exclusiv în citoplasmă. Intrarea VHC în hepatocite este un proces complex și coordonat, care implică numeroși factori ai celulei gazdă și contribuie la hepatotropismul viral. Particula virală este frecvent asociată cu lipoproteine cu densitate scăzută, atașarea inițială fiind mediată, cel mai probabil, de interacțiunea dintre apolipoproteine și receptorul LDL [3].

Ciclul replicativ al virusului hepatitei C începe prin atașarea particulei virale la membrana hepatocitară și pătrunderea acesteia în celulă prin endocitoză receptor-mediată, proces inițiat de interacțiunea glicoproteinelor virale de înveliș cu receptorii specifici ai hepatocitului [4]. După fuziunea membranelor și dezvelirea particulei virale, genomul ARN este eliberat în citoplasmă, unde este tradus printr-un mecanism dependent de situsul IRES [5].

Răspunsul imun la infecția cu VHC implică atât mecanismele imunității înnăscute, cât și pe cele ale imunității adaptive, având un rol esențial în controlul infecției și în apariția manifestărilor clinice. Imunitatea înnăscută este caracterizată prin eliberarea rapidă de interferon de tip I (interferon alfa și beta) de către hepatocite, precum și prin activarea celulelor natural killer, abundente la nivel hepatic, care produc interferon-gamma și alte citokine. Imunitatea adaptativă implică răspunsurile celulelor B producătoare de anticorpi și ale limfocitelor T CD4 și CD8 specifice VHC, care apar precoce în cursul infecției și pot

persista pe termen lung. Deși anticorpii anti-VHC devin detectabili la câteva săptămâni după infecție, rolul lor exact în neutralizarea virală rămâne incomplet elucidat [6, 7].

VHC este un virus ARN monocatenar care se replică prin intermediul unei ARN-polimeraze ARN-dependente cu fidelitate scăzută, ceea ce determină o rată ridicată de erori și o variabilitate genetică marcată. Această heterogenitate a condus la clasificarea VHC într-o ierarhie de genotipuri și subtipuri cu proprietăți biologice și clinice distincte [1].

Pe baza analizei filogenetice, au fost descrise șase genotipuri majore ale VHC, fiecare cu o distribuție geografică distinctă; în România, genotipul 1b este predominant, fiind responsabil pentru aproximativ 99% dintre infecții [8]. Conform estimărilor actuale bazate pe serologia VHC, o prevalență de 4,5–4,9% a infecției cu VHC în populația generală din România o plasează printre țările cu cea mai ridicată povară a infecției cu VHC din Europa [8, 9].

1.2. Efectele virusului hepatitic C asupra gazdei

Infecția cronică cu VHC este asociată cu progresia către fibroză hepatică avansată, ciroză și carcinom hepatocelular (HCC). În mod notabil, replicarea VHC în culturi celulare nu induce un efect citopatic direct semnificativ, sugerând că patologia hepatică este determinată în principal de interacțiunea complexă dintre virus și răspunsul imun al gazdei [10]. Persistența infecției, observată la peste 80% dintre pacienți, reflectă capacitatea VHC de a modula și suprima eficient mecanismele imunității înnăscute și adaptive [11].

VHC interferează cu răspunsul imun înnăscut prin inhibarea inducției și acțiunii interferonilor, în special prin activitatea proteazei virale NS3/4A, care blochează căile de semnalizare dependente de TLR3 și RIG-I. De asemenea, alte proteine virale, precum NS5A și glicoproteina E2, antagonizează acțiunea interferonului prin inhibarea proteinelor antivirale intracelulare. Această suprimare imună favorizează persistența virală și inflamația cronică hepatică, contribuind la activarea prelungită a genelor stimulate de interferon și la disfuncția răspunsului antiviral [12].

Inflamația cronică determinată de infecția cu VHC este un factor central în activarea celulelor stelate hepatice, proces mediat de citokine profibrogenice, factori de creștere și stres oxidativ. Activarea persistentă a acestui micro ambient inflamator și fibrogenic favorizează progresia fibrozei hepatice și creează condiții propice pentru inițierea și promovarea carcinogenezei hepatice. Severitatea fibrozei este strâns corelată cu riscul de

dezvoltare a HCC, sugerând că ciroza reprezintă principalul substrat al carcinogenezei asociate VHC [13, 14].

Pe lângă mecanismele indirecte, datele experimentale și clinice indică faptul că anumite proteine virale ale VHC pot interacționa direct cu căile de reglare ale proliferării celulare, apoptozei și senescentei, contribuind la instabilitate genetică și transformare celulară [15]. Totodată, infecția cronică cu VHC este frecvent asociată cu steatoza hepatică și disfuncții metabolice, reflectând o interacțiune strânsă între virus și metabolismul lipidic al gazdei. Proteina core virală interferează cu metabolismul lipidelor hepatice, favorizând acumularea de lipide, stresul oxidativ și rezistența la insulină, mecanisme implicate atât în progresia fibrozei, cât și în carcinogeneză [16–18].

În contextul actual, introducerea terapiilor AAD a modificat fundamental evoluția infecției cu VHC, permițând eradicarea virală la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, persistența modificărilor metabolice și a riscului rezidual de progresie hepatică sau carcinogeneză la unii pacienți subliniază necesitatea unei monitorizări pe termen lung după obținerea RVS [19]. Astfel, înțelegerea interacțiunii dintre VHC, metabolismul lipidic și răspunsul gazdei rămâne esențială pentru definirea strategiilor moderne de urmărire post-RVS și constituie baza conceptuală pentru capitolele următoare ale acestei teze, dedicate modificărilor metabolice și impactului tratamentului antiviral modern.

CAPITOLUL 2. VHC ȘI METABOLISMUL LIPIDIC - IMPLICAȚII CLINICE

Infecția cronică cu VHC este recunoscută ca o afecțiune sistemică, cu implicații care depășesc sfera hepatică. Pe lângă afectarea hepatică, numeroase studii clinice au demonstrat o interacțiune strânsă între VHC și metabolismul lipidic al gazdei, reflectată prin modificări ale profilului lipidic seric și prin apariția steatozei hepatice [20].

În timpul infecției active, pacienții cu VHC prezintă frecvent valori scăzute ale colesterolului total și ale colesterolului LDL comparativ cu populația generală. Aceste modificări sugerează un efect specific al infecției virale asupra homeostaziei lipidice și nu pot fi explicate exclusiv prin disfuncția hepatică [21, 22]. Steatoza hepatică este o constatare frecventă la pacienții cu infecție cronică VHC și apare adesea independent de consumul de alcool sau de alți factori metabolici clasici [23].

Disfuncția lipidică asociată VHC are implicații clinice relevante, fiind corelată cu progresia fibrozei hepatice, riscul de HCC și potențiale consecințe cardiovasculare [24, 25].

Una dintre cele mai frecvent raportate caracteristici metabolice ale infecției cronice cu VHC este scăderea valorilor colesterolului total și ale colesterolului LDL comparativ cu populația generală. Acest profil lipidic distinct a fost documentat în multiple cohorte clinice și studii observaționale și pare a fi relativ independent de severitatea fibrozei hepatice sau de prezența cirozei. În contrast, nivelurile colesterolului HDL pot fi normale sau ușor reduse, iar valorile trigliceridelor prezintă o variabilitate considerabilă, fără a se contura un model uniform între diferite studii [22, 26-28].

Dincolo de modificările profilului lipidic seric, infecția cronică cu VHC se asociază frecvent cu steatoză hepatică, raportată cu o prevalență mai mare decât în populația generală. Aceasta poate fi prezentă chiar și în absența factorilor metabolici clasici, precum consumul excesiv de alcool sau obezitatea, și este considerată un element relevant în evoluția bolii hepatice. Studiile au arătat că steatoza asociată VHC se corelează cu inflamația hepatică persistentă și poate contribui la accelerarea progresiei fibrozei [28-30].

Infecția cronică cu VHC este, de asemenea, asociată cu alterări ale metabolismului glucidic, incluzând rezistența la insulină și un risc crescut de diabet zaharat de tip 2. Aceste modificări pot coexista cu disfuncția lipidică și contribuie la conturarea unui profil metabolic

complex, cu implicații prognostice importante. Prezența rezistenței la insulină a fost corelată cu un răspuns terapeutic mai slab în era interferonului și cu o progresie mai rapidă a fibrozei hepatice [31-34].

Din perspectivă cardiovasculară, o meta-analiză recentă a evidențiat faptul că pacienții cu infecție cronică cu VHC prezintă un risc cardiovascular crescut, în pofida valorilor frecvent scăzute ale colesterolului total și ale colesterolului LDL observate în cursul infecției active [35]. Inflamația cronică, disfuncția metabolică și alterările metabolismului lipidic contribuie la apariția disfuncției endoteliale și la accelerarea procesului aterosclerotic [36]. Acest risc devine mai evident după eradicarea virală, când nivelurile lipidelor serice cresc, iar profilul metabolic al pacientului se apropie de cel al populației generale [37].

2.1. Manifestări extrahepatice

Manifestările extrahepatice reprezintă o componentă importantă a infecției cronice cu virusul hepatitei C. Pe parcursul evoluției bolii, aproximativ 70% dintre pacienți dezvoltă una sau mai multe astfel de manifestări, care pot constitui uneori prima sau chiar singura expresie clinică a infecției. Dovezile experimentale și clinice indică existența unei relații cauzale între infecția cu VHC și numeroase afecțiuni extrahepatice, printre care se numără crioglobulinemia mixtă, limfomul non-Hodgkin, bolile cardiovasculare, rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip 2, precum și diverse tulburări neurologice, psihiatrice și reumatice. Aceste comorbidități contribuie semnificativ la creșterea morbidității, afectarea calității vieții și mortalitatea pacienților infectați cu VHC [38].

2.2. Impactul terapiei cu AAD asupra metabolismului lipidic

Odată cu eradicarea virală, s-a observat o reducere semnificativă a inflamației hepatice și o ameliorare a parametrilor funcției hepatice, iar impactul asupra metabolismului lipidic și asupra riscului clinic pe termen lung a devenit un subiect de interes major [39].

Numeroase studii observaționale, cohorte prospective și meta-analize au arătat că obținerea RVS este frecvent însoțită de modificări ale profilului lipidic, caracterizate în principal prin creșteri ale colesterolului total și ale LDLc. Aceste modificări sunt considerate,

în mare parte, expresia dispariției efectului supresiv exercitat de infecția virală activă asupra metabolismului lipidic [40-47].

Obținerea RVS este asociată, conform studiilor de urmărire pe termen lung, cu o îmbunătățire semnificativă a prognosticului, caracterizată prin reducerea complicațiilor asociate cirozei (inclusiv HCC), scăderea incidenței evenimentelor cardiovasculare și creșterea supraviețuirii globale. Cu toate acestea, la pacienții cu fibroză avansată sau ciroză, riscul de dezvoltare a HCC nu este complet abolit, ceea ce impune menținerea monitorizării pe termen lung [48, 49].

Eradicarea VHC prin terapiile AAD este asociată cu modificări semnificative ale metabolismului lipidic. În timpul infecției active, pacienții cu VHC prezintă frecvent valori reduse ale colesterolului total și ale colesterolului LDL, fenomen atribuit interacțiunilor virus-gazdă care interferează cu metabolismul lipidic hepatic și cu procesele de formare a lipoproteinelor. După obținerea RVS, aceste alterări metabolice tind să se normalizeze, fiind observată în mai multe studii o creștere a valorilor colesterolului total și ale LDL-colesterolului în perioada post-tratament [20, 42, 44].

Alte studii clinice și meta-analize au demonstrat că aceste modificări apar precoce după eradicarea virală și reflectă, cel mai probabil, restaurarea metabolismului lipidic hepatic odată cu dispariția replicării virale. Astfel, creșterea fracțiunilor aterogene ale colesterolului după RVS este considerată o consecință a inversării modificărilor metabolice induse de infecția cronică cu VHC, fenomen descris în literatura de specialitate ca „paradoxul lipidic” al hepatitei C [45-47].

Datele provenite din studii longitudinale sugerează că aceste modificări nu sunt tranzitorii. Analizele cu urmărire pe termen mai lung au arătat că nivelurile colesterolului total și ale LDL-colesterolului cresc în primele luni după tratament și tind ulterior să se stabilizeze în timpul urmăririi pe termen lung. În contrast, HDL-colesterolul prezintă modificări mai reduse, iar valorile trigliceridelor pot varia considerabil între pacienți, fără a evidenția un model evolutiv constant la nivel populațional [50, 51].

Din perspectivă clinică, creșterea fracțiunilor aterogene ale colesterolului după RVS a generat interes în ceea ce privește potențialul impact asupra riscului cardiovascular. Deși infecția activă cu VHC este frecvent asociată cu valori reduse ale colesterolului, acest profil aparent favorabil nu reflectă un risc cardiovascular scăzut, deoarece inflamația sistemică și disfuncția metabolică pot contribui la dezvoltarea aterosclerozei. După eradicarea virală, revenirea la un metabolism lipidic neinfluențat de infecția cu VHC poate determina creșteri

ale nivelurilor colesterolului, impunând o evaluare atentă a riscului cardiometabolic în perioada post-tratament [40, 51, 52].

În acest context, ghidurile actuale subliniază importanța monitorizării metabolice după obținerea RVS. Evaluarea periodică a profilului lipidic, alături de controlul factorilor de risc cardiometabolici, este recomandată ca parte a îngrijirii pe termen lung a pacienților vindecați de infecția cu VHC. Monitorizarea acestor parametri este deosebit de importantă la pacienții cu comorbidități metabolice preexistente, precum diabetul zaharat, obezitatea sau sindromul metabolic, deoarece aceste condiții pot influența evoluția hepatică și riscul cardiovascular ulterior [53].

În plus, persistența disfuncțiilor metabolice după eradicarea virală poate avea implicații și asupra evoluției bolii hepatice. Studiile recente sugerează că factori precum steatoza hepatică, rezistența la insulină și dislipidemia pot influența procesele de remodelare hepatică și regresia fibrozei după tratament. Astfel, managementul pacientului după obținerea RVS trebuie să includă nu doar monitorizarea complicațiilor hepatice, ci și evaluarea și controlul factorilor metabolici care pot contribui la progresia bolii hepatice sau la apariția complicațiilor extrahepatice [52, 54].

2.3. Monitorizarea pe termen lung după eradicarea virală și aspecte privind calitatea vieții

Pe lângă monitorizarea complicațiilor hepatice, abordarea modernă a pacienților vindecați de infecția cu VHC include și evaluarea consecințelor extrahepatice și a modificărilor metabolice care pot persista după tratament. Studiile recente subliniază importanța monitorizării factorilor de risc cardiometabolic, precum dislipidemia, diabetul zaharat sau obezitatea, deoarece aceștia pot influența prognosticul pe termen lung al pacienților după eradicarea virală și pot contribui la apariția unor complicații sistemice [42, 55].

În paralel cu aceste aspecte clinice, un interes tot mai mare este acordat evaluării calității vieții după tratamentul infecției cu VHC. Infecția cronică cu VHC este asociată cu afectarea semnificativă a calității vieții, atât prin impactul asupra sănătății fizice, cât și prin consecințele psihologice și sociale ale bolii. Manifestările extrahepatice, oboseala cronică, limitările funcționale și anxietatea legată de evoluția bolii pot contribui la reducerea semnificativă a stării generale de bine a pacienților [56].

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

Odată cu introducerea terapiilor antivirale cu acțiune directă, numeroase studii au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții după obținerea RVS. Evaluările realizate prin instrumente standardizate, precum chestionarul SF-36, au evidențiat ameliorări ale funcționării fizice, vitalității, sănătății generale și stării emoționale în perioada post-tratament. Aceste rezultate sugerează că beneficiile terapiei antivirale depășesc simpla eradicare virală, contribuind la îmbunătățirea funcționării zilnice și a bunăstării psihologice a pacienților [42, 57].

În concluzie, managementul pacienților după eradicarea infecției cu VHC trebuie să includă o abordare integrată, care să combine monitorizarea complicațiilor hepatice, evaluarea factorilor de risc metabolici și aprecierea calității vieții. Integrarea acestor dimensiuni în practica clinică permite o evaluare mai completă a beneficiilor terapiei antivirale și contribuie la optimizarea îngrijirii pe termen lung a pacienților vindecați de hepatita C.

CAPITOLUL 3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Infecția cronică cu VHC este o afecțiune sistemică, asociată atât cu progresia bolii hepatice, cât și cu modificări metabolice și afectarea calității vieții. Deși terapiile antivirale cu acțiune directă permit obținerea RVS la majoritatea pacienților, după eradicarea virală pot persista sau apărea modificări metabolice, în special ale profilului lipidic. În acest context, cercetarea doctorală a urmărit evaluarea impactului obținerii RVS asupra parametrilor metabolici, markerilor de fibroză hepatică și calității vieții.

3.1. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării

Obiectivul general al studiului a fost evaluarea modificărilor metabolice și a impactului asupra calității vieții la pacienții cu hepatită cronică C după obținerea RVS.

Obiectivele specifice au fost:

- Evaluarea evoluției parametrilor lipidici (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol și trigliceride) înainte și după obținerea RVS;
- Analiza modificărilor indicilor non-invazivi de fibroză hepatică, precum APRI și FIB-4;
- Evaluarea evoluției indicelui de masă corporală;
- Analiza modificărilor profilului metabolic în funcție de gradul de fibroză hepatică;
- Evaluarea influenței comorbidităților cardio-metabolice asupra evoluției parametrilor lipidici;
- Evaluarea impactului tratamentului antiviral asupra calității vieții utilizând chestionarul SF-36;
- Integrarea rezultatelor obținute în vederea identificării implicațiilor clinice ale eradicării virale pe termen lung.

3.2. Metodologia generală

Studiul de față a fost realizat în conformitate cu principiile etice fundamentale prevăzute de Declarația de la Helsinki, care reglementează desfășurarea cercetării biomedicale pe subiecți umani și asigură protecția drepturilor, siguranței și demnității participanților.

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

Respectarea acestor principii a constituit un element central în proiectarea și implementarea cercetării, fiind avute în vedere aspecte precum consimțământul informat, confidențialitatea datelor și evaluarea raportului risc-beneficiu.

Protocolul de cercetare a fost supus evaluării și aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad (avizul cu nr. 46/15.07.2022) și de către Comisia de Etică a Universității de Vest „Vasile Goldiș” din Arad (avizul cu nr. 31/05.06.2024). Toți pacienții incluși în studiu au fost informați în detaliu cu privire la scopul cercetării, procedurile implicate, beneficiile potențiale și riscurile asociate, exprimându-și acordul prin semnarea consimțământului informat. De asemenea, datele colectate au fost anonimizate și prelucrate în conformitate cu reglementările privind protecția datelor cu caracter personal.

Cercetarea doctorală a fost concepută ca un ansamblu de studii observaționale desfășurate în condiții de practică clinică reală (real-world), ceea ce conferă rezultatelor o relevanță crescută pentru practica medicală curentă. Alegerea acestui tip de design a permis evaluarea pacienților în contextul clinic obișnuit, fără intervenții experimentale suplimentare, reflectând fidel variabilitatea populației reale de pacienți cu infecție cronică cu VHC.

Metodologia generală a inclus o analiză prospectivă și longitudinală, care a permis urmărirea evoluției pacienților în timp, înainte și după inițierea terapiei antivirale cu acțiune directă. Acest tip de abordare este esențial pentru identificarea modificărilor dinamice ale parametrilor clinici și biologici, oferind o imagine completă asupra impactului eradicării virale. Monitorizarea pacienților la mai multe momente temporale a permis nu doar evaluarea efectelor imediate ale tratamentului, ci și analiza tendințelor de evoluție post-terapeutică.

Designul prospectiv al studiului a facilitat colectarea sistematică și standardizată a datelor, reducând riscul de erori de memorie și de bias retrospectiv. Au fost înregistrate variabile demografice (vârsta, sexul), clinice (indice de masă corporală, comorbidități, severitatea bolii hepatice), precum și parametri biologici relevanți pentru evaluarea funcției hepatice și a metabolismului lipidic. În plus, au fost incluși indicatori non-invazivi ai fibrozei hepatice, precum APRI și FIB-4, care permit aprecierea gradului de afectare hepatică fără necesitatea unor proceduri invazive.

Un element important al metodologiei a fost integrarea evaluării calității vieții prin utilizarea chestionarului standardizat SF-36. Acest instrument validat internațional permite analiza multidimensională a stării de sănătate percepute de pacient, incluzând componente

fizice, mentale și sociale. Prin utilizarea acestuia, studiul a depășit evaluarea exclusiv biologică, oferind informații relevante despre impactul tratamentului asupra funcționării zilnice și a stării de bine.

Caracterul longitudinal al cercetării a permis analiza relațiilor dintre diferitele dimensiuni evaluate, evidențiind interdependența dintre parametrii metabolici, severitatea bolii hepatice și calitatea vieții. Un alt avantaj al designului utilizat constă în includerea consecutivă a pacienților eligibili, ceea ce reduce riscul de selecție și crește reprezentativitatea eșantionului. În același timp, desfășurarea studiului într-un singur centru a permis standardizarea procedurilor de evaluare și a metodelor de laborator, contribuind la consistența datelor obținute.

Totodată, metodologia adoptată a permis evaluarea impactului terapiei antivirale în contextul diversității regimurilor terapeutice utilizate în practica clinică. Compararea rezultatelor între diferitele scheme AAD a oferit informații suplimentare privind eficiența acestora din perspectiva calității vieții și a parametrilor metabolici, contribuind la o mai bună înțelegere a beneficiilor tratamentului.

În ansamblu, designul metodologic al studiului a fost conceput pentru a oferi o evaluare comprehensivă a efectelor eradicării infecției cu VHC, integrând date clinice, biologice și psihosociale.

3.3. Criteriile de selecție ale pacienților incluși în studiu

Selecția pacienților incluși în cercetare a fost realizată conform unor criterii bine definite de includere și excludere, în vederea obținerii unui grup omogen de participanți și pentru a asigura validitatea rezultatelor studiului. Pacienții au fost recrutați consecutiv dintre cei diagnosticați cu hepatită cronică C și monitorizați în cadrul Serviciului de Gastroenterologie.

Criterii de includere

- vârstă ≥ 18 ani;
- diagnostic confirmat de infecție cronică cu VHC;
- inițierea și finalizarea tratamentului AAD;
- obținerea RVS, definit prin ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral;
- disponibilitatea datelor clinice și biologice necesare pentru evaluarea parametrilor metabolici și a markerilor de fibroză hepatică;

- acceptarea participării la studiu și semnarea consimțământului informat.

Criterii de excludere

Excluderea din studiu a avut loc în una sau mai multe dintre următoarele situații:

- lipsa RVS după tratamentul antiviral;
- ciroză hepatică decompensată;
- prezența carcinomului hepatocelular activ;
- coinfecție cu virusul imunodeficienței umane;
- afecțiuni severe asociate care ar fi putut influența semnificativ parametrii metabolici analizați;
- date clinice sau biologice incomplete care nu permiteau evaluarea corespunzătoare a variabilelor studiate.

În total, 86 de pacienți au fost incluși în cohorta analizată prospectiv pentru evaluarea evoluției parametrilor metabolici și a markerilor de fibroză hepatică după obținerea RVS, în timp ce 95 de pacienți au fost incluși în analiza privind calitatea vieții, evaluată prin intermediul chestionarului SF-36.

3.4. Procedul de desfășurare al studiului

Studiul a fost desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, în serviciul ambulator de Gastroenterologie, pe parcursul perioadei de includere și monitorizare stabilite prin protocolul de cercetare.

Pacienții eligibili au fost identificați dintre cei diagnosticați cu hepatită cronică C care au inițiat tratament antiviral cu AAD. Includerea în studiu s-a realizat consecutiv, pentru a reduce riscul de bias de selecție și pentru a asigura reprezentativitatea cohorței analizate.

- **Etapa 1: Evaluarea inițială (Baseline)**

După confirmarea eligibilității și obținerea consimțământului informat, pacienții au fost supuși unei evaluări inițiale complexe, care a inclus:

- Date demografice: vârsta, sexul
- Date antropometrice: IMC
- Date clinice: istoricul medical, prezența comorbidităților
- Evaluarea statusului hepatic: pe baza markerilor biologici și a scorurilor non-invazive.

În paralel, au fost efectuate analize de laborator de rutină, care au inclus:

- profilul lipidic (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride)

- enzime hepatice (AST, ALT, GGT)
- alți parametri biochimici necesari pentru calculul indicilor non-invazivi de fibroză hepatică (APRI, FIB-4).

Determinările de laborator au fost realizate în laboratorul central al spitalului, utilizând metode biochimice standardizate, într-un laborator acreditat RENAR, membru al ILAC, ceea ce asigură acuratețea și reproductibilitatea rezultatelor.

Această etapă a permis stabilirea profilului clinic și metabolic inițial al pacienților, constituind baza de comparație pentru evaluările ulterioare.

- **Etapă 2: Intervenția terapeutică**

Tratamentul antiviral a fost administrat conform ghidurilor terapeutice naționale și internaționale în vigoare, utilizând regimuri bazate pe AAD, adaptate profilului clinic al pacientului.

Răspunsul virusologic susținut a fost definit prin ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral, reprezentând criteriul standard de vindecare virologică.

- **Etapă 3: Monitorizarea post-terapeutică**

Pacienții incluși în cohorta prospectivă au fost monitorizați ulterior prin evaluări periodice (24, 48 respectiv 96 de săptămâni) efectuate în ambulatoriul de specialitate. Monitorizarea a avut caracter longitudinal, permițând analiza evoluției parametrilor în timp.

Evaluările post-RVS au inclus:

- reevaluarea parametrilor biologici și metabolici
- analiza evoluției profilului lipidic
- recalcularea indicilor non-invazivi de fibroză hepatică;
- evaluarea modificărilor clinice și funcționale.

- **Etapă 4: Evaluarea calității vieții**

Un subgrup de pacienți a fost evaluat din perspectiva calității vieții utilizând chestionarul standardizat SF-36. Acest instrument validat internațional a permis analiza multidimensională a stării de sănătate percepute de pacient, incluzând:

- funcționarea fizică (PF)
- rolul funcțional fizic (RP)
- durerea corporală (BP)
- sănătatea generală (GH)

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

- vitalitatea (VT)
- funcționarea socială (SF)
- rolul emoțional (RE)
- sănătatea mentală (MH)

Scorurile obținute au fost agregate în componentele sumare:

- PCS (Physical Component Summary)
- MCS (Mental Component Summary)

Integrarea evaluării QoL în designul studiului a permis corelarea modificărilor biologice cu percepția pacientului asupra stării de sănătate, oferind o perspectivă clinică completă.

- **Etapă 5: Integrarea datelor și analiza globală**

Prin această abordare metodologică, studiul a permis:

- analiza integrată a modificărilor metabolice
- evaluarea evoluției fibrozei hepatice
- corelarea acestora cu modificările calității vieții

Caracterul prospectiv și longitudinal al cercetării a facilitat identificarea relațiilor dintre parametrii analizați și a permis o interpretare complexă a impactului eradicării virale.

3.5. Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată utilizând metode statistice pentru date longitudinale, care permit evaluarea modificărilor în timp ale parametrilor studiați, luarea în considerare a măsurătorilor repetate la nivel individual, reducerea erorilor de estimare asociate variabilității intra-individuale.

Au fost utilizate teste statistice parametrice și non-parametrice, în funcție de distribuția datelor, precum și modele de analiză pentru date repetate, pentru a evalua semnificația diferențelor observate între momentele de evaluare.

Valoarea metodologică a studiului

Prin structura sa etapizată și abordarea integrată, studiul oferă o evaluare comprehensivă a impactului terapiei antivirale asupra pacientului cu hepatită cronică C, combinând: date clinice, parametri biologici, indicatori metabolici și evaluarea calității vieții.

Studiul 1 – Evoluția profilului lipidic și a markerilor de fibroză hepatică după obținerea RVS la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu AAD

Ipoteza de lucru și obiective

Ipoteza acestui studiu este că eradicarea infecției cu VHC prin terapia cu AAD determină modificări semnificative ale profilului lipidic și ale markerilor non-invazivi de fibroză hepatică, reflectând normalizarea funcției hepatice și perturbări ale metabolismului lipidic după eliminarea virusului.

Obiectiv general

Evaluarea impactului obținerii RVS asupra profilului lipidic și asupra markerilor non-invazivi de fibroză hepatică la pacienții cu infecție cronică cu VHC tratați cu AAD.

Obiective specifice

- Analiza modificărilor profilului lipidic după obținerea RVS;
- Evaluarea evoluției markerilor non-invazivi de fibroză hepatică (APRI și FIB-4);
- Analiza modificărilor parametrilor biochimici ai funcției hepatice după tratamentul antiviral;
- Evaluarea relației dintre modificările metabolice și caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu.

Designul studiului

Studiul 1 a fost conceput ca un studiu observațional prospectiv, care a evaluat modificările profilului lipidic și ale markerilor non-invazivi de fibroză hepatică la pacienții cu infecție cronică cu VHC tratați cu AAD. Studiul a fost desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, în perioada iulie 2022 – octombrie 2023.

Material și metode

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

În studiu au fost incluși 52 de pacienți consecutivi diagnosticați cu hepatită cronică C și diferite grade de fibroză hepatică, inclusiv pacienți cu ciroză compensată, indiferent de istoricul anterior de tratament antiviral. Pacienții au fost tratați cu regimuri DAA aprobate în România: Ledipasvir/Sofosbuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir, Glecaprevir/ Pibrentasvir și Sofosbuvir/ Velpatasvir.

Evaluarea pacienților a fost realizată la momentul inițial (baseline) și la 24 de săptămâni după obținerea RVS (RVS24). În cadrul fiecărei evaluări au fost colectate date demografice și clinice, precum și parametri biologici și metabolici. Analizele de laborator au inclus hemoleucograma completă, enzime hepatice (AST, ALT, GGT), bilirubina totală și directă, albumina, fosfataza alcalină, precum și parametrii profilului lipidic: colesterol total, trigliceride, colesterol LDL și colesterol HDL.

În plus, au fost calculați markerii non-invazivi de fibroză hepatică APRI și FIB-4 [58, 59], iar severitatea fibrozei a fost evaluată inițial prin FibroMax® (BioPredictive, Paris, France) și prin teste non-invazive hepatice utilizate în practica clinică. IMC a fost de asemenea evaluat la momentul inițial și la vizita de control RVS 24.

Pentru a evita influența unor factori de risc asociați, au fost aplicate criteriile de excludere menționate.

Analiza statistică

Variabilele continue au fost evaluate inițial pentru verificarea normalității distribuției utilizând testul Shapiro–Wilk. Datele cu distribuție normală au fost exprimate sub formă de medie $\pm$ deviație standard (DS), iar datele cu distribuție non-normală au fost prezentate sub formă de mediană și interval intercuartilic (IQR; percentila 25–75). Variabilele categoricale au fost descrise prin frecvențe absolute și procente.

Diferențele dintre grupuri pentru variabilele continue cu distribuție normală au fost analizate utilizând testul t Welch pentru comparația dintre două grupuri și analiza varianței (ANOVA) pentru comparația între mai multe grupuri, fiind aplicate ulterior teste post hoc (de exemplu Tukey HSD) pentru identificarea diferențelor specifice între grupuri.

Pentru variabilele continue cu distribuție non-parametrică au fost utilizate testul Mann–Whitney U pentru comparația între două grupuri și testul Kruskal–Wallis pentru comparația între mai multe grupuri, urmate, atunci când a fost necesar, de analize post hoc

Dunn. Compararea variabilelor categoriale a fost realizată utilizând testul Chi-pătrat, iar în situațiile în care frecvențele așteptate au fost mai mici de cinci s-a utilizat testul exact Fisher.

Calculul dimensiunii eșantionului a fost realizat a priori, pentru un nivel de încredere de 95% și o putere statistică de 80%, pe baza dimensiunii efectului estimate și a varianței anticipate obținute din date preliminare. Pentru un eșantion de 52 de pacienți, puterea statistică a studiului a fost estimată la aproximativ 91,1%, depășind pragul convențional de 80%. Acest lucru indică faptul că dimensiunea eșantionului a fost adecvată pentru detectarea unei dimensiuni a efectului de 0,5 considerată clinic relevantă.

Toate analizele statistice au fost efectuate utilizând software-ul R (versiunea 3.6.3), folosind pachete din ecosistemul Tidyverse pentru manipularea și vizualizarea datelor, Finalfit pentru analize de regresie, precum și alte pachete specializate (MCGV, Stringdist, Janitor, Hmisc) pentru diferite procese de analiză și prelucrare a datelor.

Rezultate

Caracteristicile populației studiate

Studiul a inclus 52 de pacienți cu hepatită cronică C, dintre care 31 femei (59,6%) și 21 bărbați (40,4%). Vârsta medie a pacienților a fost de $62,4 \pm 10,07$ ani, reflectând o populație predominant vârstnică.

Indicele mediu de masă corporală a fost de $26,39 \text{ kg/m}^2$, majoritatea pacienților fiind în categoria normoponderală sau supraponderală. În cadrul cohortei, 25% dintre pacienți au fost supraponderali, iar 28,8% au prezentat obezitate de gradul I, ceea ce sugerează prezența unor factori metabolici potențial implicați în evoluția bolii hepatice.

În ceea ce privește severitatea fibrozei hepatice, evaluarea prin Fibromax® a evidențiat o distribuție heterogenă a stadiilor de fibroză. Un procent semnificativ al pacienților au prezentat fibroză avansată, 34,6% fiind în stadiul F4, ceea ce reflectă severitatea bolii hepatice în cohorta analizată.

Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost naivi la tratament antiviral (88,5%), iar peste jumătate dintre pacienți (53,8%) au urmat un regim terapeutic cu durată de 8 săptămâni, conform protocoalelor terapeutice curente.

În ceea ce privește regimurile terapeutice utilizate, Ledipasvir/Sofosbuvir a fost cel mai frecvent utilizat tratament (38,5%), urmat de Glecaprevir/Pibrentasvir (32,7%), Sofosbuvir/Velpatasvir (17,3%) și Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir (11,5%).

Comorbiditățile frecvent identificate în cohortă au inclus hipertensiunea arterială și diabetul zaharat de tip 2, reflectând complexitatea profilului clinic al pacienților cu infecție cronică VHC.

Modificări ale markerilor lipidici și ai fibrozei hepatice

Evaluarea efectelor terapiei cu AAD la 24 de săptămâni după obținerea RVS asupra diferiților parametri biochimici a evidențiat modificări variabile ale markerilor metabolici și ai funcției hepatice.

Nivelul hemoglobinei nu a prezentat modificări semnificative după tratament, fiind observate doar variații minore, ceea ce sugerează un impact minim al terapiei asupra acestui parametru.

În schimb, enzimele hepatice au înregistrat modificări semnificative. Valorile AST și ALT au prezentat o scădere considerabilă, evidențiind eficacitatea terapiei în reducerea inflamației hepatice și în ameliorarea funcției hepatice. De asemenea, nivelurile GGT au scăzut semnificativ, sugerând o normalizare progresivă a funcției hepatice după tratamentul antiviral.

În plus, bilirubina directă și bilirubina totală au înregistrat reduceri semnificative statistic ($p < 0,001$ pentru ambele), indicând o îmbunătățire a metabolismului bilirubinei. În contrast, nivelurile albuminei au prezentat o creștere nesemnificativă statistic. De asemenea, fosfataza alcalină a înregistrat o scădere semnificativă, consolidând observațiile privind efectul benefic al terapiei cu antivirale cu acțiune directă asupra funcției hepatice.

Evaluarea profilului lipidic a evidențiat o creștere a valorilor colesterolului total după tratament, însoțită de creșteri ale trigliceridelor și ale colesterolului LDL. Deși aceste modificări reflectă reversia perturbărilor metabolice asociate infecției virale, variațiile profilului lipidic necesită monitorizare atentă și, în anumite cazuri, intervenții terapeutice, pentru a reduce riscul cardiovascular potențial crescut.

Analiza statistică utilizând testul t pentru eșantioane pereche a evidențiat îmbunătățiri semnificative ale scorurilor APRI și FIB-4 după tratament. Astfel, scorul APRI a scăzut de la valorile inițiale până la evaluarea la 24 de săptămâni, reflectând o diferență medie semnificativă statistic de 0,69 (SE = 0,122; $p < 0,001$). În mod similar, scorul FIB-4 a înregistrat o reducere după 24 de săptămâni, cu o diferență medie semnificativă de 1,046 (SE = 0,25; $p < 0,001$).

Aceste rezultate sugerează că terapia antivirală a fost eficientă în ameliorarea parametrilor utilizați pentru evaluarea fibrozei hepatice în cadrul studiului. Îmbunătățirile observate pot fi explicate, cel puțin parțial, prin reducerea semnificativă a nivelurilor transaminazelor, care reprezintă componente importante ale ambelor scoruri de evaluare a fibrozei.

Pe parcursul perioadei de urmărire au fost observate și modificări ale IMC, care au prezentat o corelație cu variațiile profilului lipidic. Mai exact, valoarea medie a IMC a crescut ușor de la 26,4 kg/m² la momentul inițial la 27 kg/m² după tratament.

În rândul celor 52 de pacienți incluși în studiu, a fost înregistrat un eveniment cardiovascular major după tratament, reprezentând 1,9% din cohortă. De asemenea, șapte pacienți (13,5%) au necesitat inițierea terapiei cu statine după obținerea RVS, pentru controlul valorilor crescute ale lipidelor serice.

Aceste observații oferă informații relevante privind statusul cardiovascular și necesitățile terapeutice ale pacienților după eradicarea infecției cu virusul hepatitic C.

În ceea ce privește regimurile terapeutice utilizate, au fost observate unele diferențe între grupuri. S-a constatat o creștere a valorilor colesterolului total de la momentul inițial până la șase luni după tratament în grupurile tratate cu regimuri bazate pe Sofosbuvir, precum și în grupul tratat cu Glecaprevir/Pibrentasvir, în timp ce în grupul tratat cu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir s-a observat o scădere a acestor valori.

Valorile trigliceridelor au prezentat o creștere ușoară în toate grupurile, însă fără semnificație clinică.

În schimb, nivelurile colesterolului HDL au crescut după tratament în toate grupurile, cu excepția grupului tratat cu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir, unde s-a observat o scădere semnificativă a valorilor.

Valorile colesterolului LDL au evidențiat, de asemenea, diferențe între regimurile terapeutice la momentul SVR24. Astfel, în grupurile tratate cu regimuri bazate pe Sofosbuvir și în grupul Glecaprevir/Pibrentasvir, valorile LDL au crescut peste limitele normale, în timp ce în grupul Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir s-a observat o modificare favorabilă, cu normalizarea valorilor LDL.

Discuții

În ceea ce privește implicațiile acestor rezultate, mecanismele care stau la baza modificărilor profilului lipidic după eradicarea virală prin terapiile AAD nu sunt pe deplin elucidate, însă au fost propuse două explicații principale. Prima se referă la restabilirea sintezei colesterolului, ca urmare a ameliorării funcției hepatice după eliminarea infecției cu VHC, iar cea de-a doua este legată de reducerea inflamației hepatice [42].

Astfel, creșterea rapidă a nivelurilor lipidelor serice după clearance-ul viral reflectă probabil reversibilitatea perturbărilor metabolismului lipidic induse de VHC, odată cu inhibarea replicării virale [44]. În acest sens, studiul realizat de Corey și colab. a demonstrat că infecția cu VHC determină modificări semnificative ale metabolismului lipidic prin interacțiunea virusului cu căile lipidice. După tratamentul eficient și eradicarea virală, aceste căi metabolice tind să se normalizeze, ceea ce poate explica modificările lipidice observate post-RVS în cadrul studiului nostru [45].

Homeostazia lipidică și efectele metabolice ale terapiei AAD atât în timpul tratamentului, cât și după obținerea RVS, au fost intens investigate în literatura recentă. Villani și colab., într-un review sistematic și o meta-analiză care a inclus 14 studii (N = 1537 pacienți), au evidențiat o creștere semnificativă a colesterolului total la 4 săptămâni de la inițierea terapiei (+15,86 mg/dL; IC 95%: +9,68–22,05; $p < 0,001$) și la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului (+17,05 mg/dL; IC 95%: +11,24–22,85; $p < 0,001$), LDL-colesterolul urmând un trend similar. În schimb, trigliceridele nu au prezentat modificări semnificative. Autorii au concluzionat că terapiile AAD determină modificări lipidice moderate, care pot persista și după tratament. De asemenea, utilizarea combinației Sofosbuvir/Ledipasvir a fost asociată cu creșteri mai pronunțate ale colesterolului total, aspect concordant cu rezultatele noastre, care au evidențiat valori mai crescute ale colesterolului total și LDL în grupurile tratate cu regimuri bazate pe Sofosbuvir. Modificările lipidice observate la RVS24 reflectă probabil normalizarea metabolismului lipidic după eradicarea VHC, fiind posibil influențate și de perioada relativ scurtă de washout a AAD. În concordanță cu aceste date, nu s-au observat creșteri semnificative ale trigliceridelor în grupurile analizate [42].

Noutatea studiului nostru constă în analiza prospectivă integrată a dinamicii profilului lipidic, a funcției hepatice și a markerilor non-invazivi de fibroză, pe o perioadă de urmărire extinsă după tratament, ceea ce permite evaluarea necesității intervenției terapeutice asupra dislipidemiei.

Studiul nostru a vizat în principal evaluarea modificărilor biochimice și metabolice, cu accent pe dinamica profilului lipidic după eradicarea infecției cu VHC. În ceea ce privește impactul cardiovascular, a fost înregistrat un singur eveniment cardiovascular major după tratament, iar 13,5% dintre pacienți au necesitat inițierea terapiei cu statine pentru controlul dislipidemie apărute post-RVS. Deși aceste rezultate sunt limitate de dimensiunea eșantionului, ele subliniază importanța monitorizării continue a riscului cardiovascular la pacienții care obțin RVS.

Interpretarea rezultatelor trebuie realizată și în contextul unor limitări metodologice. În primul rând, dimensiunea relativ redusă a lotului poate influența puterea statistică a analizei. În al doilea rând, anumiți factori cu influență cardio-vasculară, precum variațiile greutatei corporale, modificările dietetice sau nivelul de activitate fizică, nu au putut fi evaluați. De asemenea, heterogenitatea populației studiate, caracterizată prin includerea pacienților aflați în diferite stadii de fibroză hepatică, poate influența interpretarea rezultatelor.

Concluzii

Rezultatele obținute evidențiază o modificare dinamică a profilului lipidic seric după obținerea RVS sub terapie cu AAD, caracterizată prin creșterea colesterolului total, asociată cu creșteri ale trigliceridelor și LDL-colesterolului. În paralel, s-a observat o reducere semnificativă și susținută a rigidității hepatice, evaluată prin metode non-invazive de fibroză.

Aceste date sugerează că, deși eradicarea virală determină ameliorarea parametrilor hepatici, aceasta este însoțită de modificări metabolice relevante clinic. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua persistența acestor modificări pe termen lung și implicațiile lor asupra prognosticului pacienților.

Studiul 2 – Evoluția longitudinală a parametrilor metabolici după obținerea RVS

Majoritatea studiilor existente au evaluat aceste modificări pe termen scurt (12–24 săptămâni post-RVS), în timp ce datele privind evoluția pe termen lung sunt limitate. Astfel, evaluarea longitudinală a parametrilor metabolici după obținerea RVS devine esențială pentru înțelegerea implicațiilor clinice și pentru optimizarea monitorizării pacienților.

Ipoteza de lucru și obiective

Ipoteza acestui studiu este că eradicarea infecției cu VHC prin terapii AAD determină o reconfigurare metabolică persistentă, caracterizată prin creșterea fracțiunilor lipidice aterogene, care se menține pe termen mediu și lung. Se presupune că aceste modificări: reflectă normalizarea metabolismului lipidic hepatic după eliminarea interferenței virale, sunt independente de modificările ponderale sau de stadiul fibrozei hepatice și pot avea implicații clinice relevante asupra riscului cardiovascular al pacienților.

Obiectivul general al studiului a fost evaluarea evoluției longitudinale a profilului lipidic după obținerea RVS, pe o perioadă extinsă de urmărire (până la 96 săptămâni).

Obiective secundare:

- Analiza modificărilor IMC și relația acestora cu dinamica lipidică;
- Evaluarea evoluției markerilor non-invazivi de fibroză (APRI, FIB-4);
- Investigarea influenței stadiului fibrozei asupra parametrilor metabolici;
- Evaluarea impactului comorbidităților cardio-metabolice asupra evoluției profilului lipidic;
- Determinarea persistenței modificărilor metabolice după faza precoce post-RVS.

Designul studiului

Studiul 2 a fost conceput ca un studiu prospectiv, observațional, longitudinal, unicentric, desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, România, în condiții de practică clinică reală în perioada iulie 2022 - decembrie 2024 .

Designul prospectiv a permis colectarea sistematică a datelor clinice și biologice, iar componenta longitudinală a oferit posibilitatea evaluării evoluției în timp a parametrilor metabolici după obținerea RVS.

Material și metode

Un total de 85 de pacienții adulți (≥ 18 ani) cu infecție cronică VHC confirmată, care au obținut RVS după terapia cu DAA, au fost eligibili pentru includere. RVS a fost definit ca ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral. Pacienții au fost incluși consecutiv în timpul vizitelor de rutină în ambulator.

Criteriile de excludere au fost aplicate după același model și în cazul acestui studiu.

Ciroza hepatică a fost diagnosticată pe baza evaluării clinice, rezultatelor de laborator și investigațiilor imagistice sau endoscopice, susținute de metode non-invazive precum FibroMax® (BioPredictive, Paris, Franța) și/sau FibroScan® (Echosens, Paris, Franța) ($\geq 12,5$ kPa), atunci când au fost disponibile.

Pentru analiza subgrupurilor, stadiul fibrozei hepatice la momentul inițial a fost împărțit în fibroză absentă sau ușoară (F0–F2) și fibroză avansată (F3–F4), o clasificare utilizată frecvent în practica clinică pentru a diferenția pacienții cu risc crescut de complicații hepatice.

Datele demografice și clinice, inclusiv vârsta, sexul, IMC, severitatea bolii hepatice, comorbiditățile și regimul de tratament antiviral, au fost colectate la momentul inițial.

Pacienții au fost urmăriți longitudinal, iar parametrii clinici și de laborator au fost evaluați la momentul inițial și în timpul vizitelor de urmărire post-RVS efectuate la 24 de săptămâni (RVS24), 48 de săptămâni (RVS48) și până la 96 de săptămâni (RVS96) după obținerea RVS, în funcție de disponibilitatea clinică.

Probele de sânge au fost recoltate după post alimentar nocturn și analizate în laboratorul central certificat al spitalului, conform practicii clinice de rutină și procedurilor instituționale de control al calității. Profilul lipidic a inclus: colesterolul total, LDL-colesterolul, HDL-colesterolul și trigliceridele, măsurate utilizând teste enzimatic colorimetrice standardizate.

Parametrii biochimici suplimentari, inclusiv enzimele hepatice și numărul de trombocite, au fost evaluați utilizând metode automate de laborator.

Indicele non-invaziv de fibroză — indicele fibrosis-4 (FIB-4) și indicele raportului aspartat aminotransferază/trombocite (APRI) — au fost calculați utilizând formule validate descrise inițial de Sterling et al. și Wai et al., pe baza parametrilor de laborator colectați de rutină [58, 59].

Comorbiditățile cardio-metabolice au fost identificate din dosarele medicale și au inclus DZ tip 2, hipertensiunea arterială esențială, dislipidemia, boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială, antecedentele de evenimente cerebrovasculare, boala cronică de rinichi și boala pulmonară obstructivă cronică. Pacienții au fost clasificați în funcție de prezența sau absența a cel puțin unei comorbidități cardio-metabolice. Această clasificare a fost aleasă pe baza asocierii bine stabilite a acestor afecțiuni cu disfuncția metabolică și riscul cardiovascular și pentru a permite analize de subgrup relevante clinic într-o cohortă din practica reală.

Analiza statistică

Variabilele continue au fost evaluate prin inspecție vizuală și metode bazate pe distribuție și sunt prezentate ca medii $\pm$ deviație standard sau mediane cu intervale intercuartilice, după caz. Variabilele categorice sunt rezumate ca număr și procente.

Modificările longitudinale ale parametrilor lipidici au fost analizate utilizând modele mixte cu efecte liniare, în care timpul după obținerea RVS a fost inclus ca efect fix, iar identitatea pacientului ca efect aleator, pentru a lua în considerare măsurătorile repetate la nivel individual. Această abordare a permis includerea tuturor observațiilor disponibile și a gestionat în mod adecvat datele dezechilibrate rezultate din urmărirea incompletă, reducând astfel riscul de bias asociat pierderii din urmărire.

Analize descriptive secundare au fost efectuate pentru a explora evoluția parametrilor lipidici în funcție de stadiul inițial al fibrozei și de prezența comorbidităților cardio-metabolice. Pentru aceste analize de subgrup nu s-a efectuat testare formală a ipotezelor.

Au fost realizate analize de sensibilitate prin repetarea analizelor longitudinale principale ale parametrilor lipidici după excluderea pacienților cu fibroză avansată (F3–F4), pentru a evalua robustețea rezultatelor.

Toate analizele statistice au fost efectuate utilizând Python (versiunea 3.x; Python Software Foundation, Wilmington, DE, SUA), cu pachetele pandas, NumPy, SciPy și statsmodels, iar semnificația statistică a fost definită ca o valoare p bilaterală $< 0,05$. Deoarece acesta a fost un studiu observațional din viața reală, nu a fost realizat un calcul formal a priori al dimensiunii eșantionului; toți pacienții eligibili tratați în perioada studiului au fost incluși consecutiv.

Rezultate

Un total de 85 de pacienți cu hepatită cronică C care au obținut RVS după terapia cu AAD au fost incluși în analiză. Vârsta medie a populației studiate a fost de 61,9 ani, iar 64,7% au fost de sex feminin. La momentul inițial, media IMC a fost de 26,57 kg/m². Ciroza hepatică a fost prezentă la 36,5% dintre pacienți.

Comorbiditățile cardio-metabolice au fost identificate la 55 de pacienți, în timp ce 14 pacienți au prezentat cel puțin o altă comorbiditate cronică. Parametrii lipidici inițiali, indicii non-invazivi de fibroză și regimurile antivirale sunt sintetizate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristicile demografice și clinice inițiale ale populației studiate

Variabilă	Valoare
Număr de pacienți, n	85
Vârstă, ani, media $\pm$ SD	61.9 $\pm$ 11.8
Bărbați n (%)	30 (35.3)
Femei n (%)	55 (64.7)
IMC, kg/m ² , media $\pm$ SD	26.57 $\pm$ 4.7
Ciroză (F4), n	31
Comorbidități cardio-metabolice (%)	64.7%
Alte comorbidități (%)	16.5%
Tratament antiviral, n (%)	
Glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB)	31 (36.5 %)
Ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF)	30 (35.3 %)
Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL)	16 (18.8%)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (OMB/PAR/RIT + DAS)	8 (9.4%)
Colesterol total, mg/dL, media $\pm$ SD	157.7 $\pm$ 35.6
LDL-C, mg/dL, media $\pm$ SD	94.6 $\pm$ 30.8
HDL-C, mg/dL, media $\pm$ SD	51.6 $\pm$ 13.9
Trigliceride, mg/dL, mediana (IQR)	89 (73–118)
Scor APRI, mediana (IQR)	0.70 (0.50–1.20)
FIB-4 index, mediana (IQR)	2.20 (1.45–4.35)

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

O comparație a caracteristicilor inițiale între pacienții cu date disponibile la urmărirea SVR96 și cei fără urmărire extinsă a evidențiat profiluri demografice și clinice în mare parte similare (Tabelul 2).

Deși comorbiditățile cardio-metabolice au fost mai frecvente la pacienții fără date la SVR96, nu au fost observate diferențe semnificative clinic la parametrii lipidici inițiali, sugerând un risc limitat de bias de selecție.

Tabelul 2. Caracteristicile inițiale ale pacienților cu și fără evaluare la 96 de săptămâni după obținerea RVS

Variabilă	RVS96 disponibil	RVS96 indisponibil
Număr de pacienți, n	23	62
Vârstă, ani (media $\pm$ SD)	58.3 $\pm$ 13.7	63.2 $\pm$ 10.8
Sex (Bărbați/Femei)	7 (30.4%)/16 (69.6%)	23 (37.1%)/39 (62.9%)
IMC, kg/m ² (media $\pm$ SD)	26.2 $\pm$ 2.7	26.7 $\pm$ 5.3
Ciroză (F4), n (%)	8 (34.8%)	23 (37.1%)
Comorbidități cardio-metabolice, n (%)	11 (47.8%)	44 (71.0%)
Colesterol total, mg/dL (media $\pm$ SD)	163.9 $\pm$ 34.8	155.4 $\pm$ 35.9
LDL-C, mg/dL (media $\pm$ SD)	99.6 $\pm$ 30.4	92.8 $\pm$ 31.0

Datele de urmărire post-RVS au fost disponibile pentru 65 de pacienți la RVS24, 52 de pacienți la RVS48 și 23 de pacienți la RVS96. Pierderea pacienților în timp reflectă designul din viața reală al cohortei, în care urmărirea pe termen lung a parametrilor de laborator nu a fost disponibilă în mod constant pentru toți pacienții.

Modificări longitudinale ale parametrilor lipidici

Analiza longitudinală a demonstrat modificări semnificative ale parametrilor lipidici după obținerea RVS. Valoarea medie a colesterolului total a crescut cu aproximativ 22 mg/dL de la momentul inițial ($157,7 \pm 35,6$ mg/dL) la $179,6 \pm 42,9$ mg/dL la SVR24 și a atins un vârf la SVR48 ($189,0 \pm 40,3$ mg/dL), urmată de $177,7 \pm 38,3$ mg/dL în perioada de urmărire extinsă (RVS96).

Un tipar similar a fost observat și pentru LDL-colesterol, care a crescut în medie cu 13 mg/dL de la valoarea inițială ($94,6 \pm 30,8$ mg/dL) la $107,5 \pm 33,3$ mg/dL la RVS24 și $115,7 \pm 36,2$ mg/dL la RVS48, urmat de $111,8 \pm 39,5$ mg/dL la RVS96 în perioada de urmărire extinsă, o modificare care poate justifica o monitorizare mai atentă a riscului cardiovascular după eradicarea virală.

HDL-colesterolul a prezentat modificări modeste după obținerea RVS. Valorile medii ale HDL-colesterolului au crescut cu aproximativ 3–4 mg/dL, de la $51,6 \pm 13,9$ mg/dL la momentul inițial la $54,2 \pm 17,8$ mg/dL la RVS24 și $55,4 \pm 12,5$ mg/dL la RVS48. La urmărirea extinsă, valoarea medie a HDL-colesterolului a fost de $49,6 \pm 13,5$ mg/dL (RVS96). În ansamblu, HDL-colesterolul a prezentat o creștere ușoară în faza precoce după eradicarea virală, urmată de stabilizare pe termen mai lung.

Valorile trigliceridelor au prezentat o variabilitate interindividuală mai mare comparativ cu fracțiunile colesterolului. Valorile mediane ale trigliceridelor au crescut de la 89 mg/dL (IQR 73–118) la momentul inițial la 94 mg/dL (IQR 76–121) la RVS24 și 102 mg/dL (IQR 85–126) la RVS48. La RVS96, valorile mediane ale trigliceridelor au fost de 110 mg/dL (IQR 82–124). Deși s-a observat o creștere graduală a valorilor mediane, nu a fost evident un tipar longitudinal clar la nivel populațional. Această variabilitate poate reflecta diferențe ale factorilor de stil de viață, caracteristicilor metabolice de fond sau predispoziției genetice între pacienți.

IMC a prezentat o creștere modestă în perioada de urmărire post-RVS. Valoarea medie a IMC a crescut cu aproximativ 1 kg/m^2 de la momentul inițial ($26,57 \text{ kg/m}^2$) la $27,20 \text{ kg/m}^2$ la RVS24 și $27,52 \text{ kg/m}^2$ la RVS48, cu valori similare observate la urmărirea extinsă ($27,60 \text{ kg/m}^2$ la RVS96). Analiza longitudinală nu a evidențiat modificări bruște sau relevante clinic ale greutateii în timp. Traectoria observată a IMC sugerează că modificările lipidice post-RVS au avut loc în mare parte independent de variațiile semnificative ale greutateii corporale,

sugerând un efect metabolic al clearance-ului viral mai degrabă decât modificări secundare determinate de compoziția corporală.

Modificări longitudinale ale indicilor non-invazivi de fibroză

Indicii non-invazivi de fibroză au demonstrat o ameliorare constantă după obținerea RVS. Atât valorile APRI, cât și FIB-4 au scăzut semnificativ după eradicarea virală și s-au menținut la valori mai mici pe parcursul urmăririi extinse. Cea mai pronunțată scădere a fost observată la prima evaluare post-RVS, urmată de o stabilizare în timp.

Aceste constatări reflectă probabil reducerea inflamației hepatice și a activității biochimice după vindecarea infecției cu VHC, mai degrabă decât regresia structurală a fibrozei, și sunt în concordanță cu comportamentul așteptat post-RVS al markerilor non-invazivi de fibroză.

Atunci când pacienții au fost stratificați în funcție de stadiul fibrozei inițiale, cei cu fibroză avansată (F3–F4) au prezentat valori inițiale mai scăzute ale colesterolului total, LDL-colesterolului și HDL-colesterolului comparativ cu pacienții cu fibroză absentă sau ușoară (F0–F2). După obținerea RVS, nivelurile lipidice au crescut în ambele grupuri de fibroză. Colesterolul total și LDL-colesterolul au crescut în perioada timpurie post-RVS și ulterior s-au stabilizat în timpul urmăririi extinse, fiind observate tipare temporale similare în ambele grupuri.

În ciuda acestor tendințe paralele, valorile absolute ale lipidelor au rămas ușor mai scăzute la pacienții cu fibroză avansată la majoritatea momentelor de urmărire. HDL-colesterolul a prezentat modificări modeste în timp în ambele grupuri, în timp ce nivelurile trigliceridelor au evidențiat o variabilitate mai mare, fără a se contura un model longitudinal clar.

Evoluția parametrilor lipidici în funcție de statusul comorbidităților cardio-metabolice

Atunci când pacienții au fost stratificați în funcție de prezența comorbidităților cardio-metabolice, atât cei cu, cât și cei fără astfel de afecțiuni au prezentat tipare temporale similare ale modificărilor lipidice după obținerea RVS. În ambele subgrupuri, colesterolul total și LDL-colesterolul au crescut după eradicarea virală și ulterior s-au stabilizat pe parcursul urmăririi pe termen mai lung.

Diferențele dintre grupuri au fost observate în principal la nivelul valorilor absolute ale lipidelor, și nu în direcția modificărilor în timp. Valorile descriptive ale parametrilor lipidici în funcție de subgrup și de momentul de urmărire sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Evoluția parametrilor lipidici în timp în funcție de comorbiditățile cardio-metabolice

Momentul evaluării	Grup	Colesterol total (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	n
Inițial	Cu comorbidități cardio-metabolice	156.7 ± 37.8	92.9 ± 32.5	55
	Fără comorbidități cardio-metabolice	159.6 ± 31.7	97.8 ± 27.8	30
RVS24	Cu comorbidități cardio-metabolice	177.7 ± 43.6	104.6 ± 33.5	46
	Fără comorbidități cardio-metabolice	183.8 ± 40.6	113.5 ± 32.2	19
RVS48	Cu comorbidități cardio-metabolice	185.4 ± 39.1	112.7 ± 34.1	32
	Fără comorbidități cardio-metabolice	194.8 ± 41.5	120.9 ± 39.1	20
RVS96	Cu comorbidități cardio-metabolice	181.1 ± 41.9	117.0 ± 48.2	11
	Fără comorbidități cardio-metabolice	177.6 ± 36.3	106.9 ± 28.6	12

* Valorile sunt prezentate ca medie ± deviație standard pentru fracțiile colesterolului și ca mediană (interval intercuartilic) pentru trigliceride. „n” indică numărul de pacienți cu date lipidice pereche disponibile la fiecare moment de evaluare.

Pentru a evalua robustețea evoluției parametrilor lipidici, a fost efectuată o analiză de sensibilitate după excluderea pacienților cu fibroză avansată (F3–F4). În acest subgrup restrâns, modificările longitudinale ale colesterolului total și ale LDL-colesterolului au rămas concordante cu cele observate în populația generală a studiului. Mai precis, ambii parametri lipidici au crescut după obținerea RVS și ulterior s-au stabilizat în timpul urmăririi extinse.

Amplitudinea și tiparul temporal al modificărilor lipidice au fost comparabile cu cele evidențiate în analiza principală, sugerând că evoluția lipidică post-RVS nu este determinată exclusiv de fibroza avansată. În ansamblu, aceste rezultate subliniază importanța monitorizării metabolice după obținerea RVS, în special în contextul creșterii susținute a fracțiunilor lipidice aterogene.

Discuții

Creșterea colesterolului total și a LDL-colesterolului observată după obținerea RVS este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care descriu modificări metabolice precoce după eradicarea VHC [40, 52]. Infecția cronică cu VHC interferează cu metabolismul lipidic hepatic prin interacțiuni complexe virus-gazdă implicând picăturile lipidice și asamblarea lipoproteinelor, determinând valori mai scăzute ale colesterolului circulant la pacienții netratați. Eliminarea virusului pare să restabilească procesele fiziologice de metabolizare hepatică a lipidelor, rezultând într-o creștere compensatorie a fracțiunilor colesterolului [45, 60].

Această evoluție reflectă așa-numitul „paradox lipidic” din hepatita cronică C, în care infecția activă este asociată cu niveluri relativ scăzute ale colesterolului circulant, care cresc ulterior după eradicarea virală. Prin extinderea perioadei de urmărire dincolo de primul an post-RVS, rezultatele noastre demonstrează că aceste modificări nu sunt tranzitorii, ci persistă în timp, sugerând o reorganizare metabolică de durată după clearance-ul viral.

În mod important, IMC a rămas relativ stabil pe parcursul urmăririi, sugerând că modificările lipidice post-RVS nu sunt determinate în principal de creșterea ponderală, ci reflectă consecințe metabolice intrinseci ale eradicării virale [44].

Cu toate acestea, dovezi recente provenite din studii multicentrice indică faptul că disfuncția metabolică poate influența negativ regresia fibrozei după terapia cu AAD, chiar și la pacienții care obțin eradicarea virală [54]. În acest context, modificările metabolice persistente după RVS — precum dislipidemia — pot modula remodelarea hepatică pe termen lung. În ansamblu, aceste date subliniază necesitatea unei interpretări prudente a ameliorării markerilor non-invazivi de fibroză după RVS și evidențiază interacțiunea strânsă dintre statusul metabolic și evoluția bolii hepatice după vindecarea infecției cu VHC.

Limitările studiului și direcții viitoare

Mai multe limitări ale acestui studiu trebuie menționate. În primul rând, acesta a fost un studiu observațional unicentric, cu un număr moderat de pacienți și cu date incomplete la momentele de urmărire tardivă, reflectând practica clinică reală. Deși au fost utilizate modele liniare cu efecte mixte pentru a gestiona datele lipsă și măsurătorile repetate, nu poate fi exclusă complet existența unor factori de confuzie reziduali.

Reducerea numărului de pacienți în perioada de urmărire extinsă reflectă condițiile din practica reală și poate introduce un potențial risc de bias de selecție; cu toate acestea, caracteristicile de bază au fost în mare parte comparabile între grupuri.

În al doilea rând, stilul de viață, obiceiurile alimentare, nivelul de activitate fizică, consumul de alcool sau variațiile ponderale, ar fi putut contribui la variabilitatea parametrilor lipidici după obținerea RVS, însă nu au fost evaluate. Informațiile privind terapia hipolipemiantă nu au fost colectate sistematic în cadrul protocolului studiului. Cu toate acestea, inițierea tratamentului în contextul creșterii lipidelor ar fi determinat o atenuare a valorilor LDL-colesterolului și ale colesterolului total. Prin urmare, creșterile lipidice susținute observate în cohorta noastră sunt puțin probabil să fie supraestimate și pot reprezenta estimări conservatoare ale modificărilor metabolice post-RVS.

În cele din urmă, studiul nu a fost conceput pentru evaluarea evenimentelor cardiovasculare; prin urmare, modificările metabolice observate nu trebuie interpretate ca predictorii direcți ai evenimentelor clinice.

În ciuda acestor limitări, designul longitudinal oferă informații valoroase privind modificările metabolice care apar după vindecarea infecției cu VHC, dincolo de perioada post-terapeutică precocă. Sunt necesare studii viitoare, multicentrice, cu un număr mai mare de pacienți și o perioadă de urmărire extinsă, pentru a defini mai bine implicațiile cardiovasculare pe termen lung ale modificărilor lipidice post-RVS.

Concluzii

În acest studiu realizat în condiții de practică clinică reală, vindecarea hepatitei cronice C prin terapii AAD a fost asociată cu modificări persistente ale metabolismului lipidic. Colesterolul total și LDL-colesterolul au crescut după obținerea RVS și s-au stabilizat în timp, independent de modificări semnificative ale IMC sau de stadiul fibrozei.

Aceste rezultate subliniază importanța evaluării metabolice continue după vindecarea infecției cu VHC, în special la pacienții cu factori de risc cardio-metabolici asociați.

Studiul 3 – Impactul eradicării VHC asupra calității vieții

Dincolo de complicațiile hepatice, VHC este asociat cu manifestări extrahepatice, afectare funcțională și tulburări psihologice, care contribuie la reducerea semnificativă a bunăstării fizice și mentale.

Datele din viața reală rămân limitate, în special în ceea ce privește factorii care influențează recuperarea calității vieții după RVS. În acest context, studiul de față își propune să evalueze modificările calității vieții la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu DAA, utilizând chestionarul validat SF-36v2.

Ipoteza de lucru și obiective

Am emis ipoteza că eradicarea infecției cu VHC prin tratament cu AAD determină o îmbunătățire semnificativă a calității vieții pacienților, atât în componentele fizice, cât și în cele mentale. De asemenea, am presupus că magnitudinea acestei îmbunătățiri este influențată de factori clinici precum vârsta, severitatea bolii hepatice și prezența comorbidităților.

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea modificărilor calității vieții la pacienții cu hepatită cronică C înainte și după obținerea RVS, utilizând chestionarul brevetat SF-36v2.

Obiectivele secundare au inclus:

- Analiza diferențelor în scorurile componentelor fizice (PCS) și mentale (MCS) după tratament;
- Evaluarea modificărilor în domeniile individuale ale SF-36v2;
- Analiza influenței factorilor demografici și clinici (vârstă, sex, ciroză, comorbidități) asupra evoluției calității vieții;
- Identificarea proporției de pacienți care obțin îmbunătățiri clinic semnificative după tratament.

Designul studiului

Studiul 3 a fost conceput ca un studiu observațional, prospectiv, desfășurat într-un singur centru, în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, România în perioada octombrie 2020 – aprilie 2024.

Acest studiu a urmărit evaluarea impactului eradicării virale asupra calității vieții, precum și identificarea factorilor clinici și demografici asociați cu variațiile scorurilor de calitate a vieții în populația analizată.

Material și metode

Un total de 97 de pacienți au fost inițial recrutați, dintre care 95 au finalizat atât evaluarea inițială, cât și cea post-tratament și au fost incluși în analiza finală. Criteriile de includere au cuprins: pacienți adulți (≥ 18 ani) cu infecție cronică VHC confirmată, care au completat chestionarul SF-36v2 atât la momentul inițial, cât și după tratament.

Chestionarul SF-36v2 Health Survey, un instrument validat care evaluează calitatea vieții legată de sănătate în opt domenii, a fost administrat la momentul inițial (înainte de inițierea tratamentului) și la 12 săptămâni după obținerea RVS.

Acesta generează două scoruri compozite—Componenta Fizică (PCS) și Componenta Mentală (MCS)—care reflectă starea generală de sănătate fizică și mentală.

Fiind un studiu unicentric, rezultatele trebuie interpretate cu prudență în ceea ce privește generalizarea la populații mai largi; totuși, cohorta analizată reflectă practica clinică reală din sistemul de sănătate românesc.

Datele au fost colectate utilizând chestionare SF-36v2 pe suport de hârtie, administrate de către personalul de cercetare instruit, în cadrul vizitelor de rutină din ambulatoriul de gastroenterologie. A fost utilizată versiunea validată în limba română a chestionarului SF-36v2, obținută sub licență de la QualityMetric Incorporated (Lincoln, RI, SUA), pentru a asigura echivalența lingvistică și culturală cu instrumentul original.

Deoarece acesta a fost un studiu explorator în condiții de practică reală, nu a fost realizat un calcul formal al dimensiunii eșantionului; toți pacienții eligibili tratați în perioada studiului au fost incluși consecutiv.

Analiza statistică

Pentru compararea scorurilor la momentul inițial și după obținerea RVS au fost utilizate testele t pentru eșantioane pereche, atât pentru fiecare domeniu al chestionarului, cât și pentru scorurile compozite PCS și MCS. Dimensiunea efectului a fost estimată utilizând Standardized Response Mean (SRM), cu praguri de 0,2, 0,5 și 0,8 interpretate ca efecte mici, moderate și, respectiv, mari.

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

Analizele pe subgrupuri au fost realizate în funcție de sex, vârstă (≥ 65 vs. < 65 ani), statusul cirozei, profilul de comorbidități și regimul antiviral utilizat. Diferențele între grupuri au fost evaluate utilizând testul t pentru eșantioane independente sau analiza varianței (ANOVA), după caz.

Analiza respondenților a fost definită prin identificarea pacienților care au obținut o îmbunătățire de ≥ 5 puncte în scorurile PCS, MCS sau în domeniile individuale, acest prag fiind considerat clinic semnificativ. Ratele de răspuns la nivel de domeniu au fost, de asemenea, calculate și raportate atât ca număr absolut (n), cât și ca frecvență relativă (%).

Compararea cu valorile de referință ale populației generale a fost realizată pentru scorurile PCS, MCS și pentru fiecare domeniu. Pacienții au fost clasificați ca având valori sub, în interiorul sau peste intervalele de referință, iar proporțiile au fost raportate atât la momentul inițial, cât și după RVS. Coeficienții de corelație Pearson au fost utilizați pentru a evalua asocierile dintre scorurile inițiale și modificările ulterioare, precum și între îmbunătățirile PCS și MCS.

Toate analizele statistice au fost efectuate utilizând limbajul Python (versiunea 3.11), cu ajutorul bibliotecilor științifice standard (pandas, numpy și matplotlib).

Rezultate

Caracteristicile demografice ale pacienților

Studiul a inclus 95 de pacienți cu infecție cronică cu VHC care au urmat tratament cu AAD. Dintre aceștia, 32 (33,7%) au fost diagnosticați cu ciroză hepatică compensată, iar 63 (66,3%) cu fibroză hepatică ușoară sau moderată.

Fiecare participant a completat chestionarul SF-36v2 Health Survey în două momente—la momentul inițial (pre-tratament) și la 12 săptămâni după RVS (post-tratament)—rezultând un total de 190 de înregistrări.

Modificări globale ale calității vieții de la momentul inițial la RVS

La nivelul tuturor domeniilor chestionarului SF-36v2, s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorurilor atât pentru sănătatea fizică, cât și pentru cea mentală după tratament. Scorul componentei fizice a crescut de la $46,66 \pm 8,65$ la momentul inițial la $51,15 \pm 7,29$ după obținerea RVS ($p < 0,001$). În mod similar, scorul componentei mentale s-a îmbunătățit de la $50,19 \pm 7,39$ la $55,61 \pm 3,80$ ($p < 0,001$).

Îmbunătățiri semnificative au fost observate și la nivelul domeniilor individuale ale calității vieții (Tabelul 4). Cele mai mari creșteri au fost înregistrate în domeniile rol fizic (+6,03, $p < 0,001$), sănătate mentală (+6,36, $p < 0,001$) și sănătate generală (+5,51, $p < 0,001$), reflectând atât recuperarea fizică, cât și ameliorarea stării emoționale după eradicarea virală.

Tabelul 4. Îmbunătățiri în domeniile individuale ale calității vieții de la momentul inițial la RVS (n = 95).

Domeniu	Media Inițială (SD)	Media RVS (SD)	Modificare medie	Valoarea <i>p</i>
Funcționare fizică	45.80 (10.03)	49.78 (7.60)	+3.99	< 0.001
Rol fizic	47.30 (8.27)	53.33 (5.41)	+6.03	< 0.001
Durere corporală	48.91 (8.54)	54.08 (6.71)	+5.17	< 0.001
Stare generală de sănătate	46.36 (9.34)	51.88 (8.98)	+5.51	< 0.001
Vitalitate	54.13 (7.72)	58.57 (5.59)	+4.44	< 0.001
Funcționare socială	45.78 (7.98)	50.37 (6.55)	+4.59	< 0.001
Rol emoțional	46.68 (8.18)	51.99 (5.58)	+5.31	< 0.001
Sănătate mentală	50.68 (8.28)	57.04 (4.04)	+6.36	< 0.001
Scor sumar al componentei fizice (PCS)	46.66 (8.65)	51.15 (7.29)	+4.50	< 0.001
Scor sumar al componentei mentale (MCS)	50.19 (7.39)	55.61 (3.80)	+5.43	< 0.001

Diferențe în funcție de vârstă asupra calității vieții

Vârsta a reprezentat un determinant semnificativ al calității vieții la momentul inițial. Pacienții cu vârsta ≥ 65 ani au raportat scoruri PCS mai scăzute comparativ cu pacienții mai tineri (< 65 ani) (44,0 vs. 50,0), în timp ce valorile MCS au fost în general similare.

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

După obținerea RVS, ambele grupe de vârstă au prezentat îmbunătățiri clinic semnificative. Pacienții ≥ 65 ani au înregistrat o creștere medie a PCS de +4,28 (creștere relativă de 9,7%), în timp ce pacienții mai tineri au prezentat o îmbunătățire de +4,76 (creștere relativă de 9,5%). Scorurile MCS au crescut cu +4,79 la pacienții vârstnici și cu +6,22 la cei mai tineri. Astfel, deși pacienții mai tineri au menținut scoruri absolute mai mari, magnitudinea îmbunătățirii fiind mai evidentă în subgrupul vârstnic.

Analiza pe domenii a arătat că RP (+6,4) și RE (+5,7) au înregistrat cele mai mari creșteri la pacienții vârstnici, în timp ce GH (+8,4), MH (+8,0) și VT (+6,0) au prezentat cele mai mari îmbunătățiri la pacienții mai tineri.

Analiza de corelație a confirmat faptul că vârsta mai înaintată a fost asociată negativ cu scorul PCS la momentul inițial ($r = -0,31$, $p < 0,01$), dar pozitiv cu îmbunătățirea PCS ($r = +0,27$, $p < 0,05$), sugerând că pacienții vârstnici au avut un beneficiu mai mare în urma tratamentului. Deși aceste corelații au fost semnificative statistic, valorile coeficienților au fost modeste ($r < 0,4$), indicând asocieri parțiale, nu relații predictive puternice între variabile.

Figura 1 ilustrează scorurile PCS și MCS la momentul inițial și post-tratament, stratificate în funcție de grupul de vârstă, evidențiind faptul că, deși pacienții mai tineri au raportat constant scoruri absolute mai mari, pacienții vârstnici au prezentat îmbunătățiri relative mai accentuate după obținerea RVS.

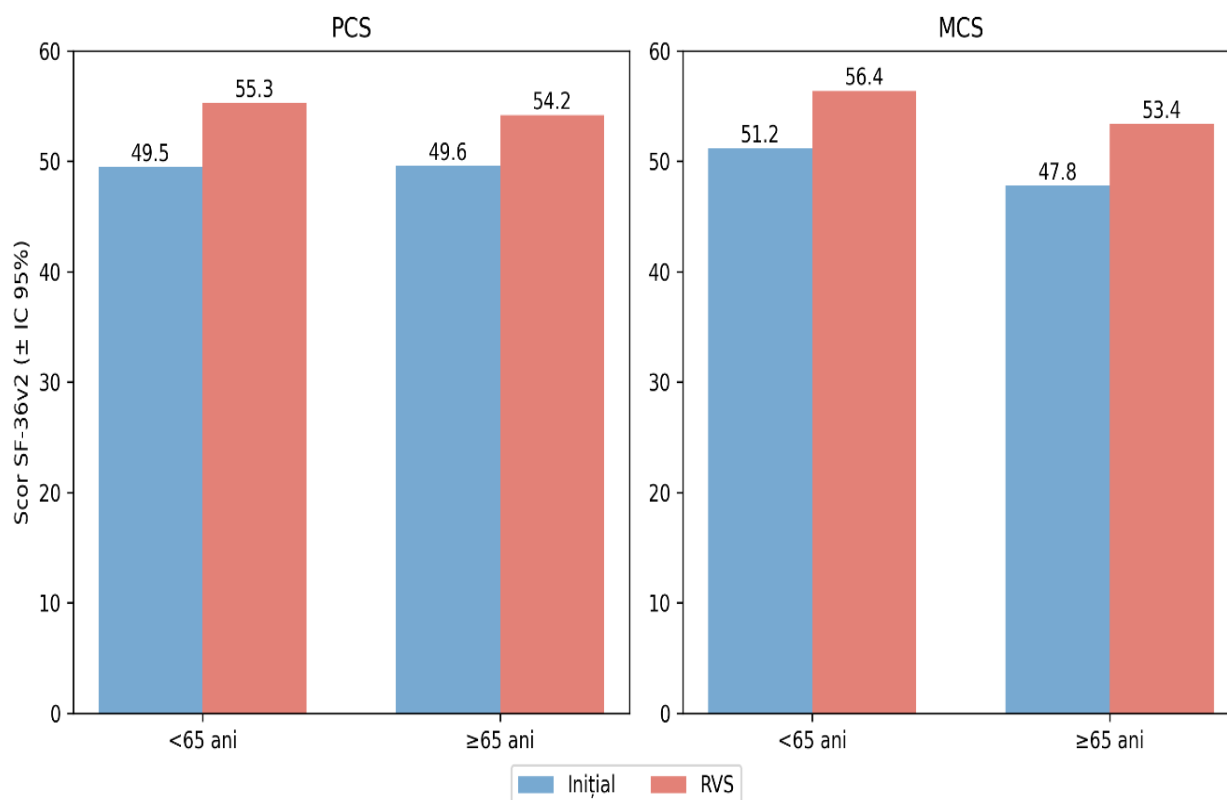


Figura 1. Evoluția scorurilor PCS și MCS în funcție de vârstă. Scorurile componentei fizice și mentale la momentul inițial și după obținerea RVS, stratificate pe grupe de vârstă (<65 ani vs. ≥65 ani). Barele reprezintă valorile medii, iar liniile de eroare indică deviația standard.

Diferențe în funcție de sex asupra calității vieții

Atât pacienții de sex masculin, cât și cei de sex feminin au prezentat îmbunătățiri semnificative ale scorurilor PCS și MCS după terapia antivirală. La momentul inițial, femeile au avut scoruri PCS ușor mai scăzute comparativ cu bărbații ($46,1 \pm 8,7$ vs. $47,9 \pm 8,5$), însă această diferență nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,32$). Valorile MCS la momentul inițial au fost, de asemenea, comparabile între femei și bărbați ($50,8 \pm 7,1$ vs. $48,8 \pm 7,9$, $p = 0,24$).

După tratament, femeile au înregistrat o creștere a PCS de +4,29 puncte (IC 95%: 2,57–6,00, $p \approx 6,8 \times 10^{-6}$) și o îmbunătățire a MCS de +4,45 puncte (IC 95%: 2,50–6,40, $p \approx 3,2 \times 10^{-5}$). Bărbații au prezentat o creștere a PCS de +4,95 (IC 95%: 2,80–7,09, $p \approx 9,5 \times 10^{-5}$) și o îmbunătățire mai mare a MCS, de +7,54 (IC 95%: 5,21–9,87, $p \approx 6,2 \times 10^{-7}$).

În ansamblu, ambele sexe au demonstrat îmbunătățiri clinic semnificative ale calității vieții, cu o tendință spre beneficii mai mari la nivelul sănătății mentale în rândul bărbaților.

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

Analiza pe domenii a evidențiat diferențe moderate specifice sexului: femeile au raportat creșteri mai mari în domeniile vitalitate și rol emoțional, în timp ce bărbații au prezentat îmbunătățiri mai pronunțate în funcționarea fizică.

Important, proporția pacienților care au obținut o îmbunătățire clinic semnificativă (≥ 5 puncte în PCS sau MCS) a fost similară între grupuri (bărbați 72%, femei 69%), sugerând că beneficiile asupra calității vieții după eradicarea virală sunt comparabile între sexe.

Analiza: ciroză vs. non-ciroză

În cadrul populației studiate, 32 de pacienți (33,7%) au fost cu ciroză compensată, iar 63 (66,3%) fără ciroză. La momentul inițial, pacienții cu ciroză au raportat scoruri PCS și MCS mai scăzute comparativ cu pacienții fără ciroză, ceea ce indică o afectare inițială mai accentuată atât în domeniul sănătății fizice, cât și al celei mentale.

După obținerea RVS, ambele grupuri au demonstrat îmbunătățiri semnificative în toate domeniile evaluate. Deși pacienții cu ciroză au continuat să înregistreze scoruri ușor mai mici după tratament, magnitudinea îmbunătățirii a fost suficientă pentru a reduce diferența inițială dintre grupuri.

Cea mai mare recuperare relativă la pacienții cu ciroză a fost observată în domeniile GH (+7,1) și VT (+5,9), în timp ce pacienții fără ciroză au prezentat creșteri importante în domeniile RP (+5,1) și MH (+5,5).

Aceste rezultate sugerează că terapia cu AAD îmbunătățește calitatea vieții indiferent de statusul de ciroză, deși pacienții cu ciroză beneficiază relativ mai mult datorită scorurilor inițiale mai scăzute (Tabelul 12).

În ansamblu, aceste rezultate indică faptul că, deși pacienții cu ciroză pornesc de la un nivel mai afectat al calității vieții, aceștia ating îmbunătățiri comparabile cu cele ale pacienților fără ciroză după obținerea RVS. Reducerea diferențelor inițiale sugerează că terapia antivirală nu doar restabilește percepția asupra stării de sănătate în mod global, ci și diminuează decalajul de calitate a vieții asociat cirozei.

Efectul general al comorbidităților

Comorbiditățile au fost frecvente, afectând 72,6% ($n = 69$) dintre pacienți. Cele mai întâlnite au fost bolile cardiovasculare ($n = 44$, 46,3%), diabetul zaharat ($n = 14$, 14,7%) și tulburările metabolice ($n = 4$, 4,2%). Alte comorbidități, mai puțin frecvente, au fost prezente la 7 pacienți (7,4%).

În ansamblu, povara comorbidităților a influențat semnificativ rezultatele fizice după obținerea RVS ($F(24,66) = 1,99, p = 0,015$), pacienții cu multiple afecțiuni cronice prezentând creșteri mai reduse ale scorului PCS comparativ cu cei fără alte patologii. În schimb, îmbunătățirile scorului MCS au fost în general similare între grupuri, observându-se doar o tendință nesemnificativă către câștiguri mai mici la pacienții cu un număr mai mare de comorbidități ($F(24,66) = 1,61, p = 0,065$).

Aceste rezultate sugerează că recuperarea fizică după eradicarea virală poate fi parțial limitată de prezența altor boli cronice, în timp ce îmbunătățirile în starea mentală și emoțională rămân relativ constante indiferent de nivelul comorbidităților.

Comorbiditățile cardiovasculare

Pacienții cu comorbidități cardiovasculare au prezentat inițial scoruri PCS ($44,3 \pm 8,8$) și MCS ($48,7 \pm 7,9$) mai scăzute comparativ cu cei fără astfel de afecțiuni (PCS $48,9 \pm 8,2$, MCS $51,3 \pm 7,1$).

După obținerea SVR, ambele grupuri au înregistrat îmbunătățiri, însă creșterile scorului PCS au fost mai reduse în grupul cu patologie cardiovasculară ($+3,8$ vs. $+5,2, p < 0,05$), în timp ce recuperarea scorului MCS a fost comparabilă.

Acest lucru sugerează că bolile cardiovasculare atenuează recuperarea fizică, dar nu împiedică îmbunătățiri semnificative ale sănătății mentale.

Diabetul zaharat

La momentul inițial, pacienții diabetici și cei non-diabetici au prezentat niveluri foarte similare ale calității vieții, cu scoruri PCS aproape identice ($37,1$ vs. $37,5$) și scoruri MCS similare ($40,5$ vs. $40,1$).

După terapia antivirală, ambele grupuri au înregistrat îmbunătățiri modeste, dar comparabile ale calității vieții. Scorul PCS a crescut cu $+1,7$ puncte atât la pacienții diabetici, cât și la cei non-diabetici, în timp ce scorul MCS a crescut cu $+2,3$, respectiv $+2,7$ puncte. La obținerea RVS, pacienții diabetici și cei non-diabetici au atins scoruri PCS și MCS în mare măsură suprapuse (PCS: $38,8$ vs. $39,2$; MCS: $42,4$ vs. $42,8$), ceea ce indică faptul că diabetul nu a limitat semnificativ recuperarea calității vieții în acest lot.

Impactul terapiei antivirale asupra calității vieții

Au fost prescrise patru regimuri de AAD, în funcție de criterii clinice și ghiduri naționale de tratament: GLE/PIB ($n = 41$), LDV/SOF ($n = 27$), SOF/VEL ($n = 16$) și OMB/PAR/RIT + DAS

(n = 11). Durata tratamentului a fost de 8 săptămâni pentru GLE/PIB și de 12 săptămâni pentru celelalte regimuri.

Deși au fost observate mici diferențe numerice, niciuna nu a atins semnificație statistică, ceea ce indică faptul că tipul de regim terapeutic a avut un impact minim asupra rezultatelor calității vieții.

Comparația cu valorile normative ale populației generale

Atunci când au fost comparați cu datele normative, 58,9% dintre pacienți au avut scoruri PCS sub media populației la momentul inițial, în timp ce doar 4,2% au depășit această valoare. După obținerea SVR, această proporție a scăzut la 50,5%, iar aproape jumătate dintre pacienți (49,5%) au atins scoruri PCS în intervalul normativ sau peste acesta.

În schimb, valorile MCS au evidențiat o modificare mai pronunțată: 49,5% dintre pacienți se situau sub media normativă la momentul inițial, comparativ cu doar 18,9% după SVR, ceea ce indică o recuperare substanțială a sănătății mentale (MH).

Cele mai importante îmbunătățiri post-tratament au fost observate în domeniile VT, GH și PF, unde afectarea inițială a fost cea mai severă. Pacienții care au avut inițial scoruri mult sub normă au prezentat cele mai mari câștiguri relative, sugerând că cei cu cel mai afectat status inițial au beneficiat cel mai mult de eradicarea virală.

Discuții

Acest studiu a evaluat impactul tratamentului infecției cu VHC asupra calității vieții pacienților utilizând chestionarul SF-36v2. Rezultatele demonstrează îmbunătățiri semnificative atât în domeniul fizic, cât și în cel mental după obținerea RVS, confirmând beneficiile extinse ale eradicării virale.

Aceste îmbunătățiri au fost observate în toate grupurile demografice și stadiile bolii, deși pacienții cu comorbidități sau cu boală hepatică avansată au prezentat o recuperare fizică mai limitată. În mod important, majoritatea pacienților au atins sau au depășit valorile normative ale populației generale, iar aproape jumătate au obținut câștiguri clinic semnificative, evidențiind impactul substanțial al tratamentului asupra funcționării zilnice și stării de bine.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu studiile românești anterioare care au investigat impactul terapiei AAD asupra calității vieții. Doica și colab. [61] au raportat că o aderență mai mare la regimurile DAA este asociată pozitiv cu rezultate mai bune ale calității

vieții legate de sănătate (HRQoL), subliniind legătura dintre complianța la tratament și starea de bine a pacienților. În mod similar, Pirlog și colab. [62] au demonstrat îmbunătățiri semnificative atât în dimensiunile fizice, cât și în cele mentale ale sănătății după tratamentul cu DAA la cohorte românești de pacienți cu hepatită cronică C.

La nivel internațional, numeroase studii au raportat rezultate similare, confirmând faptul că eradicarea virală îmbunătățește atât funcționarea fizică, cât și pe cea psihosocială. În cohorte din Europa, Asia și America de Nord, terapia cu AAD a condus la creșteri semnificative în domeniile VT, GH și bunăstarea emoțională [63-66].

Rezultate comparabile au fost raportate în cohorta largă ANRS CO22 HEPATHER, care a confirmat, de asemenea, îmbunătățiri ale calității vieții legate de sănătate (HRQoL) după vindecarea infecției cu VHC, dar a evidențiat persistența unor deficite în rândul grupurilor vulnerabile. În mod specific, fibroza hepatică severă, consumul nociv de alcool, sărăcia și sexul feminin au fost asociate cu scoruri HRQoL mai scăzute după vindecare, chiar și după eradicarea virală [67].

Cu toate acestea, pacienții cu o durată mai lungă a bolii sau cu antecedente de afectare psihologică pot prezenta o recuperare emoțională mai lentă [66, 68, 69]. Prin urmare, integrarea consilierii psihologice, a screening-ului pentru sănătatea mentală și a monitorizării suportive în practica clinică de rutină ar putea maximiza beneficiile obținute prin eradicarea virală.

Limitări și perspective viitoare

În ciuda faptului că oferă informații valoroase, acest studiu prezintă anumite limitări care trebuie luate în considerare. Dimensiunea relativ redusă a eșantionului și designul unicentric pot limita generalizarea rezultatelor. De asemenea, absența unui grup de control restrânge capacitatea de a stabili relații cauzale.

În plus, perioada de urmărire a fost limitată la 12 săptămâni după SVR, ceea ce nu permite evaluarea sustenabilității pe termen lung a îmbunătățirilor calității vieții.

De asemenea, majoritatea corelațiilor observate au fost de intensitate scăzută până la moderată, sugerând că îmbunătățirea HRQoL după terapia cu AAD este influențată de mulți factori clinici și psihosociali, și nu de o singură variabilă.

Concluzii

Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu hepatită cronică și ciroză compensată post virală C înainte și după terapia cu Interferon-free

Acest studiu oferă dovezi importante din practica reală că AAD îmbunătățesc semnificativ atât dimensiunea fizică, cât și cea mentală a calității vieții la pacienții cu hepatită cronică C. Aceste beneficii se extind la nivelul diferitelor grupuri demografice și stadii ale bolii, deși pacienții cu comorbidități sau cu boală hepatică avansată pot prezenta o recuperare fizică mai lentă sau mai limitată.

Majoritatea pacienților au atins sau au depășit valorile normative ale populației generale după tratament, iar aproape jumătate au obținut îmbunătățiri clinic semnificative ale scorurilor PCS și MCS, cele mai ridicate rate de răspuns fiind observate în domeniile funcționării sociale și sănătății mentale.

Aceste rezultate evidențiază importanța diagnosticului precoce și a inițierii timpurii a tratamentului și susțin o abordare centrată pe pacient, care să includă evaluarea calității vieții, suport pentru sănătatea mentală și monitorizare pe termen lung, în special pentru grupurile vulnerabile.

Eforturile viitoare ar trebui să acorde prioritate monitorizării pe termen lung a calității vieții și integrării suportului psihosocial în îngrijirea pacienților. Integrarea acestor practici în cadrul programelor naționale de hepatită ar putea îmbunătăți succesul tratamentului și ar favoriza o recuperare durabilă.

CAPITOLUL 4. Implicații clinice, strategii de monitorizare și direcții viitoare în managementul pacienților cu VHC post-RVS

Obținerea RVS reprezintă un moment definitoriu în evoluția pacientului cu hepatită cronică C, marcând tranziția de la o infecție activă către o stare de vindecare biologică. Cu toate acestea, datele prezentate în cadrul acestei teze evidențiază faptul că această etapă nu coincide cu finalizarea procesului de recuperare, ci deschide o nouă fază în managementul pacientului, caracterizată prin necesitatea evaluării și monitorizării efectelor reziduale și a adaptărilor biologice post-eradicare virală.

Model de monitorizare post-RVS (Follow-up)

Pe baza rezultatelor obținute, se conturează necesitatea implementării unui model structurat de monitorizare post-RVS, care să depășească paradigma tradițională centrată exclusiv pe evaluarea hepatică.

Pe baza rezultatelor obținute în cadrul prezentei teze, propunem un model integrat de monitorizare post-RVS, fundamentat pe principiul evaluării multidimensionale a pacientului și al stratificării individualizate a riscului. Eradicarea infecției cu VHC marchează o etapă esențială în evoluția bolii, însă nu echivalează cu restabilirea completă a echilibrului biologic și funcțional. Modificările persistente la nivel metabolic, riscul rezidual hepatic și variabilitatea recuperării funcționale justifică necesitatea unei abordări structurate de follow-up, care să depășească evaluarea standard limitată la parametrii hepatici.

Modelul propus include trei dimensiuni principale: componenta hepatică, componenta metabolică și componenta funcțională, reflectând caracterul sistemic al infecției cu VHC și al recuperării post-terapeutice. Evaluarea inițială post-RVS presupune analiza gradului de fibroză hepatică, a profilului lipidic și metabolic, a prezenței comorbidităților, precum și aprecierea calității vieții prin instrumente standardizate. Integrarea acestor parametri permite o caracterizare mai fidelă a statusului pacientului și identificarea factorilor care pot influența evoluția ulterioară.

Pentru a facilita aplicabilitatea clinică a acestui model, se propune utilizarea unui scor simplificat de stratificare a riscului pe care l-am denumit HCV-POTS Score (Post-SVR

Outcome Tracking Score). Acesta integrează variabile ușor accesibile în practica clinică, incluzând severitatea fibrozei hepatice, prezența comorbidităților metabolice și cardiovasculare, parametrii antropometrici, valorile lipidice și componentele calității vieții. Scorul permite clasificarea pacienților în trei categorii de risc (scăzut, moderat și înalt), oferind un instrument practic pentru ghidarea frecvenței și complexității monitorizării post-terapeutice.

Astfel, pacienții cu risc scăzut pot beneficia de o monitorizare anuală, orientată predominant spre evaluarea metabolică și menținerea stării de sănătate, în timp ce pacienții cu risc moderat necesită evaluări mai frecvente și o atenție sporită asupra factorilor de risc asociați. În cazul pacienților cu risc înalt, în special cei cu ciroză sau comorbidități multiple, este necesară o monitorizare intensivă, care să includă screening regulat pentru carcinom hepatocelular și evaluarea activă a riscului cardiovascular.

Modelul conceptual de monitorizare și aplicarea scorului propus sunt ilustrate schematic în Figura 2, unde este prezentat algoritmul de evaluare și decizie clinică post-RVS. Această reprezentare evidențiază fluxul logic al evaluării pacientului, de la analiza inițială până la stabilirea strategiei de monitorizare, în funcție de categoria de risc.

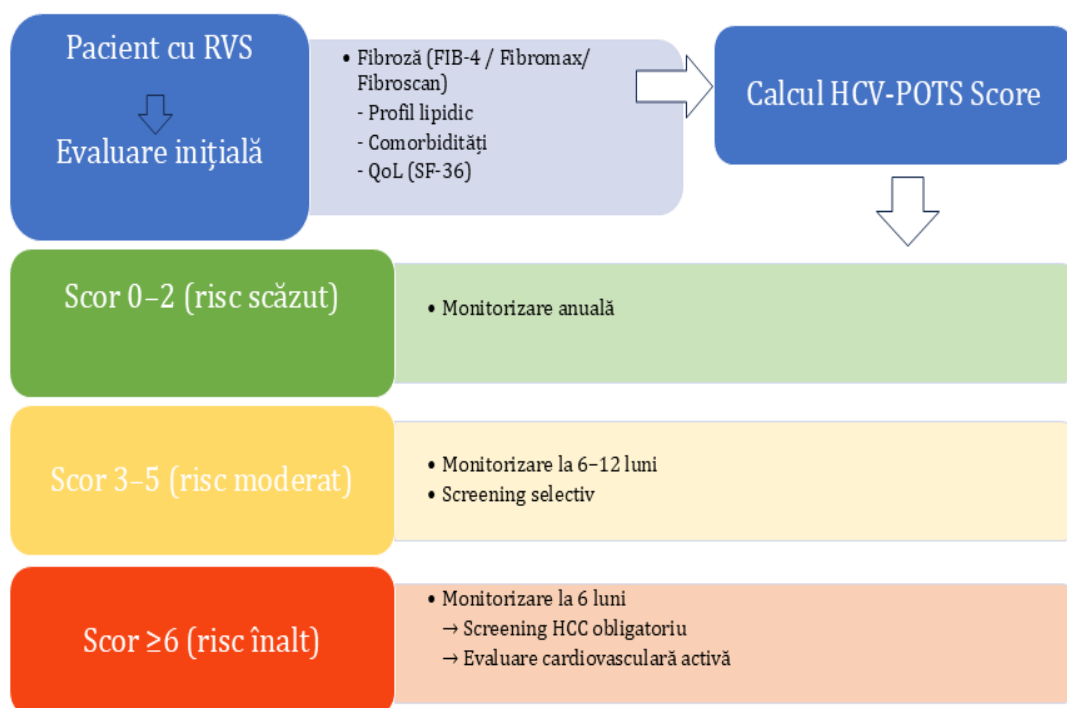


Figura 2. Ilustrarea modelului de stratificare a riscului utilizând scorul HCV-POTS

Introducerea acestui model integrat contribuie la optimizarea managementului pacienților după eradicarea infecției cu VHC și susține tranziția către o abordare personalizată, centrată pe pacient. În același timp, scorul propus poate reprezenta baza pentru dezvoltarea unor instrumente clinice validate în studii viitoare, fiind necesară evaluarea performanței sale predictive în cohorte mai largi și diverse.

Tabelul 5. Componentele scorului HCV-POTS și punctajul aferent

Parametru	Punctaj
F0-F2	0
F3	1
F4	2
LDL >130 mg/dL	1
IMC >30	1
Diabet zaharat/ Boală Cardio-vasculară	1
PCS <45	1
MCS <45	1
Vârstă >65 ani	1

Tabelul 6. Interpretarea scorului HCV-POTS și recomandările de monitorizare

Scor	Risc	Conduită – perioadă reevaluare
0–2	scăzut	anual
3–5	moderat	6–12 luni
≥6	înalt	6 luni

CONCLUZII GENERALE

Prezenta teză de doctorat aduce o contribuție relevantă la înțelegerea impactului eradicării infecției cu VHC în era terapiilor interferon-free, abordând această problemă dintr-o perspectivă integrată, care include dimensiuni metabolice, hepatice și psihosociale. Prin combinarea rezultatelor provenite din trei studii observaționale desfășurate în condiții de practică clinică reală, lucrarea evidențiază faptul că obținerea RVS reprezintă un moment de cotitură în evoluția pacientului, dar nu echivalează cu o normalizare completă a statusului biologic și funcțional.

Un prim aspect major evidențiat în cadrul tezei este reprezentat de modificările metabolismului lipidic asociate cu eradicarea virală. Datele obținute confirmă faptul că infecția activă cu VHC este asociată cu un profil lipidic particular, caracterizat prin valori reduse ale colesterolului total și LDL-colesterolului, reflectând interferența virală asupra metabolismului hepatic. După obținerea RVS, s-a observat o creștere semnificativă a acestor parametri, fenomen documentat atât în analiza pe termen scurt, cât și în evaluarea longitudinală extinsă până la 96 de săptămâni.

Aceste modificări nu pot fi interpretate ca simple variații biochimice, ci reflectă o reechilibrare a metabolismului lipidic odată cu eliminarea virusului. Cu toate acestea, creșterea colesterolului și a LDL-colesterolului ridică problema unui risc cardiovascular potențial crescut în perioada post-RVS, ceea ce implică necesitatea unei monitorizări metabolice continue și a unei eventuale intervenții terapeutice adaptate. Rezultatele susțin astfel ideea că vindecarea virologică trebuie urmată de o reevaluare a profilului de risc cardiometabolic, integrată în managementul pacientului pe termen lung.

În paralel, analiza markerilor non-invazivi de fibroză hepatică a evidențiat o tendință de ameliorare după tratamentul antiviral, sugerând reducerea inflamației hepatice și inițierea proceselor de regresie fibrotică. Totuși, rezultatele indică faptul că această regresie este incompletă, în special la pacienții cu fibroză avansată sau ciroză. Acest lucru confirmă faptul că modificările structurale hepatice instalate în stadii avansate nu sunt complet reversibile într-un interval scurt de timp și pot persista chiar și în absența replicării virale.

Un element esențial care reiese din analiza integrată a datelor este caracterul sistemic al infecției cu VHC. Dincolo de afectarea hepatică, această infecție influențează metabolismul, sistemul cardiovascular și starea psihologică a pacientului. Eradicarea virală determină

ameliorări în multiple domenii, însă aceste beneficii sunt heterogene și dependente de contextul individual al pacientului.

În ceea ce privește calitatea vieții, rezultatele studiului dedicat evaluării acesteia demonstrează îmbunătățiri semnificative atât la nivelul componentei fizice, cât și al celei mentale după tratamentul antiviral. Cele mai importante câștiguri au fost observate în domenii precum vitalitatea, sănătatea generală și funcționarea socială, sugerând o recuperare semnificativă a capacității funcționale și a stării de bine percepute de către pacienți.

Cu toate acestea, analiza detaliată arată că recuperarea nu este uniformă. Componenta mentală a calității vieții prezintă o îmbunătățire mai accentuată comparativ cu cea fizică, ceea ce poate fi explicat prin reducerea anxietății legate de evoluția bolii, eliminarea stigmatizării și creșterea percepției de control asupra sănătății. În schimb, recuperarea fizică este influențată în mod semnificativ de prezența comorbidităților și de severitatea bolii hepatice.

Un alt aspect important evidențiat în cadrul tezei este influența factorilor individuali asupra răspunsului post-terapeutic. Datele arată că pacienții cu ciroză sau cu comorbidități multiple pornesc de la un nivel mai scăzut al calității vieții, dar pot înregistra îmbunătățiri relative importante după tratament. Cu toate acestea, nivelul final al recuperării rămâne inferior celui observat la pacienții fără afectare hepatică avansată sau fără comorbidități semnificative.

În mod particular, comorbiditățile cardiovasculare și metabolice s-au dovedit a fi factori care au limitat recuperarea fizică, fără a influența în mod semnificativ componenta mentală. Acest aspect subliniază faptul că eradicarea virală nu poate compensa integral impactul bolilor cronice asociate și evidențiază necesitatea unei abordări multidisciplinare a pacientului.

De asemenea, rezultatele tezei evidențiază faptul că tipul regimului antiviral utilizat nu influențează semnificativ rezultatele finale în ceea ce privește parametrii metabolici sau calitatea vieții. Această observație confirmă eficiența ridicată și comparabilă a terapiilor antivirale moderne și sugerează că obținerea RVS este principalul determinant al beneficiilor clinice.

Un alt rezultat relevant îl reprezintă apropierea valorilor calității vieții de cele ale populației generale după tratament, în special pentru componenta mentală. Acest lucru indică o recuperare semnificativă a stării de bine, însă normalizarea completă nu este atinsă

la toți pacienții, în special în domeniul funcționării fizice. De asemenea, rezultatele obținute deschid perspective importante pentru dezvoltarea unor modele predictive și algoritmi de monitorizare post-terapeutică, care să permită identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de evoluție nefavorabilă. Integrarea parametrilor clinici, metabolici și de calitate a vieții într-un scor compozit, așa cum este modelul propus în această teză, poate reprezenta un pas important către personalizarea îngrijirii și optimizarea resurselor medicale.

Analiza longitudinală a datelor subliniază faptul că efectele eradicării virale nu sunt limitate la perioada imediat post-tratament, ci continuă să evolueze în timp. Modificările metabolice persistente și adaptările funcționale sugerează existența unei faze de „reconfigurare” a organismului după eliminarea virusului, proces influențat de multiple variabile biologice și psihosociale.

Din perspectivă clinică, rezultatele acestei teze susțin necesitatea redefinirii conceptului de „vindecare” în infecția cu VHC. Vindecarea virologică trebuie privită ca o etapă importantă, dar nu finală, în managementul pacientului. Persistența unor modificări metabolice, a riscului cardiovascular și a unui grad variabil de afectare hepatică justifică necesitatea unei monitorizări pe termen lung.

Un aspect suplimentar care merită subliniat este reprezentat de implicațiile pe termen lung ale acestor modificări asupra traiectoriei clinice a pacienților după obținerea RVS. Dincolo de beneficiile imediate, datele sugerează că perioada post-eradicare virală poate fi considerată o etapă distinctă în evoluția bolii, caracterizată printr-un nou echilibru între procesele de reparare tisulară, adaptările metabolice și factorii de risc reziduali. În acest context, pacienții nu mai pot fi considerați „vindecați” în sens absolut, ci mai degrabă „stabilizați virologic”, necesitând o reevaluare periodică a riscurilor individuale.

În acest context, se impune adoptarea unui model de îngrijire centrat pe pacient, care să includă: monitorizarea metabolică sistematică, evaluarea riscului cardiovascular, supravegherea complicațiilor hepatice, integrarea evaluării calității vieții în practica clinică.

În plus, integrarea suportului psihologic și a intervențiilor asupra stilului de viață poate contribui la optimizarea rezultatelor pe termen lung, în special în cazul pacienților vulnerabili.

Din punct de vedere științific, teza contribuie la consolidarea conceptului conform căruia infecția cu VHC este o boală sistemică, iar impactul tratamentului trebuie evaluat într-un mod multidimensional. Rezultatele obținute completează datele existente în literatură și oferă evidențe din practica clinică reală, relevante pentru populația din România.

BIBLIOGRAFIE

1. Miyamura Tatsuo, Lemon SM, Walker CM, Wakita Takaji, editors. Hepatitis C virus I cellular and molecular virology [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2016. Available at: <https://wcmq.idm.oclc.org/login?url=https://link.springer.com/openurl?genre=book&isbn=978-4-431-56096-8>
2. Anca Trifan, Cristian Gheorghe, Dan Dumitrașcu et. al., Gastroenterologie și Hepatologie Clinică, Editura Medicală, București, 2018; p. 521, 524.
3. Wang-Shick Ryu, Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses, Department of Biochemistry, Yonsei University Seoul, Korea, 2017 Elsevier; p. 167, 168-170, 172, 173.
4. Tabata K, Neufeldt CJ, Bartenschlager R. Hepatitis C Virus Replication. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(3):a037093. Published 2020 Mar 2. doi:10.1101/cshperspect.a037093
5. Matsuda D, Mauro VP. Base pairing between hepatitis C virus RNA and 18S rRNA is required for IRES-dependent translation initiation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(43):15385-15389. doi:10.1073/pnas.1413472111
6. Richard L. Hodinka, Stephen A. Young, Benjamin A. Pinsky, Clinical Virology Manual, Fifth Edition, Washington, DC: ASM Press, 2016, LCCN 2016020815| ISBN; p.351-352, 357.
7. Zeisel, M.B.; Fafi-Kremer, S.; Robinet, E.; Habersetzer, F.; Baumert, T.F.; Stoll-Keller, F. Adaptive Immunity to Hepatitis C Virus. *Viruses* **2009**, *1*, 276-297. <https://doi.org/10.3390/v1020276>
8. Ohba K., Mizokami M., Ohno T. et. al., Classification of hepatitis C virus into major types and subtypes based on molecular evolutionary analysis, *Virus Res.*, 1995, 36:201–214.
9. Sultana C, Oprisan G, Szmal C, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus strains from Romania. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:261-266.
10. Quirino A, Marascio N, Branda F, et al. Viral Hepatitis: Host Immune Interaction, Pathogenesis and New Therapeutic Strategies. *Pathogens.* 2024;13(9):766. Published 2024 Sep 5. doi:10.3390/pathogens13090766

11. Heim, Markus H. et al. Innate and adaptive immune responses in HCV infections Journal of Hepatology, Volume 61, Issue 1, S14 - S25
12. Kishida Y. Innate and adaptive immune responses in Hepatitis C virus infections. Virus Research. 2026 Feb;364:199685.
13. Zampino R, Marrone A, Restivo L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol.* 2013;5(10):528-540. doi:10.4254/wjh.v5.i10.528
14. Reungoat, E.; Grigorov, B.; Zoulim, F.; Pécheur, E.-I. Molecular Crosstalk between the Hepatitis C Virus and the Extracellular Matrix in Liver Fibrogenesis and Early Carcinogenesis. *Cancers* 2021, 13, 2270. <https://doi.org/10.3390/cancers13092270>
15. Heredia-Torres, T.G.; Rincón-Sánchez, A.R.; Lozano-Sepúlveda, S.A.; Galan-Huerta, K.; Arellanos-Soto, D.; García-Hernández, M.; Garza-Juarez, A.d.J.; Rivas-Estilla, A.M. Unraveling the Molecular Mechanisms Involved in HCV-Induced Carcinogenesis. *Viruses* **2022**, 14, 2762. <https://doi.org/10.3390/v14122762>
16. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2006;12(42):6756-6765. doi:10.3748/wjg.v12.i42.6756
17. Clément, S.; Pascarella, S.; Negro, F. Hepatitis C Virus Infection: Molecular Pathways to Steatosis, Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Viruses* **2009**, 1, 126-143. <https://doi.org/10.3390/v1020126>
18. Leslie, Jack et al. Metabolic dysfunction and cancer in HCV: Shared pathways and mutual interactions Journal of Hepatology, Volume 77, Issue 1, 219 – 236
19. Abdelaziz AI, Abdelsameea E, Wahdan SA, Elsherbiny D, Zakaria Z, Azab SS. Unveiling the nexus between direct-acting antivirals in hepatitis C virus elimination and immune response. *Clin Exp Med.* 2025;25(1):269. Published 2025 Jul 30. doi:10.1007/s10238-025-01811-y
20. Elgretli W, Chen T, Kronfli N, Sebastiani G. Hepatitis C Virus-Lipid Interplay: Pathogenesis and Clinical Impact. *Biomedicines.* 2023;11(2):271. Published 2023 Jan 19. doi:10.3390/biomedicines11020271
21. Corey KE, Mendez-Navarro J, Barlow LL, et al. Acute hepatitis C infection lowers serum lipid levels. *J Viral Hepat.* 2011;18(7):e366-e371. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01434.x

22. Tien PC. Hepatitis C Virus-Associated Alterations in Lipid and Lipoprotein Levels: Helpful or Harmful to the Heart?. *Clin Infect Dis*. 2017;65(4):566-567. doi:10.1093/cid/cix360
23. Yoon EJ, Hu KQ. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):53-56. doi:10.7150/ijms.3.53
24. Iorga RA, Bacalbasa N, Bratu OG, Ionita Radu F, Diaconu CC. The impact of infection with hepatitis C virus on cardiovascular risk. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020;10(3):201-206. Published 2020 Aug 15.
25. Wang, Chih-Wena; Huang, Jee-Fua*; Yu, Ming-Lunga; Chuang, Wan-Longa. Hepatitis C virus and cardiovascular disease: Current knowledge and unmet needs. *Tzu Chi Medical Journal* 37(4):p 371-377, Oct–Dec 2025. | DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_101_25
26. Aldabbagh DrL, Hmood DrAR, Aldahalemi DrAKF, Almuhana DrS, Almussawi DrAS. Dyslipidemia in patients with hepatitis C virus infection. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2020;23(09).
27. Siagris, D., Christofidou, M., Theocharis, G.J., Pagoni, N., Papadimitriou, C., Lekkou, A., Thomopoulos, K.C., Starakis, I.K., Tsamandas, A., & Labropoulou-Karatza, C. (2006). Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *Journal of Viral Hepatitis*, 13.
28. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter?. *Gut*. 2006;55(1):123-130. doi:10.1136/gut.2005.069757
29. Siphepho PY, Liu YT, Shabangu CS, et al. The Impact of Steatosis on Chronic Hepatitis C Progression and Response to Antiviral Treatments. *Biomedicines*. 2021;9(10):1491. Published 2021 Oct 17. doi:10.3390/biomedicines9101491
30. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi M française, Utili R, Ruggiero G. Steatosis Accelerates the Progression of Liver Damage of Chronic Hepatitis C Patients and Correlates With Specific Hcv Genotype and Visceral Obesity. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1358–64.
31. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:134. Published 2015 Sep 14. doi:10.3389/fendo.2015.00134

32. Revilla-Monsalve MaC, A. Islas-Andrade S. Prediabetes and hepatitis C virus with insulin resistance. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*. 2025 Jun 20;69(4).
33. Abdo M, Rabiee A, Abdellatif Z, Abdel Alem S, Moustafa A. Impact of sustained virological response on metabolic disorders in diabetic chronic hepatitis C virus patients after treatment with generic sofosbuvir and daclatasvir. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Dec 14;33(12):1588–94.
34. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2009;15(13):1537-1547. doi:10.3748/wjg.15.1537
35. Kawai K, Muhere CF, Lemos E v, Francis JM. Viral Infections and Risk of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2025 Nov 4;14(21).
36. Cuciureanu T, Chiriac S, Chiorescu M, Girleanu I, Trifan A. Chronic hepatitis C virus infection: a new modifiable cardio-metabolic risk factor? *Medicine and Pharmacy Reports*. 2017 Jul 25;90(3):251–5.
37. Pascual-Oliver A, Casas-Deza D, Yagüe-Caballero C, Arbones-Mainar JM, Bernal-Monterde V. Lipid Profile and Cardiovascular Risk Modification after Hepatitis C Virus Eradication. *Pathogens*. 2024;13(4):278. Published 2024 Mar 25. doi:10.3390/pathogens13040278
38. Mazzaro C., Quartuccio L., Adinolfi L.E., Roccatello D., Pozzato G., Nevola R., Tonizzo M., Gitto S., Andreone P, Gattei V. A., Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy, *Viruses*, 2021, 13, 2249.
39. Aydin, Y.; Kurt, R.; Tahan, V.; Daglilar, E. Chronic Hepatitis C in the Direct-Acting Antivirals Era: Carcinogenesis and Clinical Implications. *Diseases* **2025**, *13*, 393. <https://doi.org/10.3390/diseases13120393>
40. Trifan A, Cuciureanu T, Nastasa R, et al. Changes in Components of Metabolic Syndrome after Antiviral Eradication in Hepatitis C Virus Infection. *Life (Basel)*. 2023;13(2):534. Published 2023 Feb 15. doi:10.3390/life13020534
41. Lin, C.; Chen, J.; Lee, P.; Tung, H.; Cheng, C.; Kao, H.; Wu, Y.; Pang, M.; Chuang, T. Lipid profile changes after direct acting antiviral treatment in different genotypes of chronic hepatitis C virus-infected patients. *Adv. Dig. Med*. 2021, 8, 139–145.

42. Villani, R.; di Cosimo, F.; Romano, A.D.; Sangineto, M.; Serviddio, G. Serum lipid profile in HCV patients treated with direct-acting antivirals: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021, 11, 13944.
43. Akutsu, N.; Sasaki, S.; Matsui, T.; Akashi, H.; Yonezawa, K.; Ishigami, K.; Tsujisaki, M.; Isshiki, H.; Yawata, A.; Yamaoka, S.; et al. Association of the Low-density Lipoprotein Cholesterol/High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Glecaprevir pibrentasvir Treatment. *Intern. Med.* 2021, 60, 3369–3376.
44. Graf, C.; Welzel, T.; Bogdanou, D.; Vermehren, J.; Beckel, A.; Bojunga, J.; Friedrich-Rust, M.; Dietz, J.; Kubesch, A.; Mondorf, A.; et al. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2702.
45. Corey, K.E.; Kane, E.; Munroe, C.; Barlow, L.L.; Zheng, H.; Chung, R.T. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: Implications for long-term follow-up. *Hepatology* 2009, 50, 1030–1037.
46. Hashimoto, S.; Yatsushashi, H.; Abiru, S.; Yamasaki, K.; Komori, A.; Nagaoka, S.; Saeki, A.; Uchida, S.; Bekki, S.; Kugiyama, Y.; et al. Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. *PLoS ONE* 2016, 11, e0163644.
47. Mauss, S.; Berger, F.; Wehmeyer, M.H.; Ingiliz, P.; Hueppe, D.; Lutz, T.; Simon, K.G.; Schewe, K.; Rockstroh, J.K.; Baumgarten, A.; et al. Effect of Antiviral Therapy for HCV on Lipid Levels. *Antivir. Ther.* 2017, 22, 81–88.
48. Fassio, E.; Colombato, L.; Gualano, G.; Perez, S.; Puga-Tejada, M.; Landeira, G. Hepatocellular Carcinoma After HCV Eradication with Direct-Acting Antivirals: A Reappraisal Based on New Parameters to Assess the Persistence of Risk. *Cancers* 2025, 17, 1018. <https://doi.org/10.3390/cancers17061018>
49. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *Journal of Hepatology.* 2016 Oct;65(1):S95–108.
50. Mei, T.; Huang, X.; Tang, S.; Liu, M.; Zhang, W.; Yu, H. Effects of sustained viral response on lipid in Hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2024, 23, 74.
51. Shengir, M.; Elgara, M.; Sebastiani, G. Metabolic and cardiovascular complications after virological cure in hepatitis C: What awaits beyond. *World J. Gastroenterol.* 2021, 27, 1959–1972.

52. Liu, C.H.; Chang, Y.P. Metabolic dysfunction in patients following DAA-induced viral cure for HCV infection: A non-negligible risk to liver-related health: Editorial on “Adverse impact of metabolic dysfunction on fibrosis regression following direct acting antiviral therapy: A multicenter study for chronic hepatitis C”. Clin. Mol. Hepatol. 2025, 31, 658–661.
53. Reiberger, T.; Lens, S.; Cabibbo, G.; Nahon, P.; Zignego, A.L.; Deterding, K.; Elsharkawy, A.M.; Forns, X. EASL position paper on clinical follow-up after HCV cure. J. Hepatol. 2024, 81, 326–344.
54. Ryu, T.; Chang, Y.; Jeong, S.W.; Yoo, J.J.; Lee, S.H.; Kim, S.G.; Kim, Y.S.; Kim, H.S.; Kim, S.U.; Jang, J.Y. Adverse impact of metabolic dysfunction on fibrosis regression following direct-acting antiviral therapy: A multicenter study for chronic hepatitis C. Clin. Mol. Hepatol. 2025, 31, 548–562.
55. Thu, P.N.T.; Van, D.H.; Quynh, M.N.T.; Thi, N.T.; Minh, K.P.; Van, L.P. Metabolic, renal, and hematological changes in chronic hepatitis C patients achieving rapid virologic response after 12 weeks of direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. PLoS ONE 2023, 18, e0290235
56. Cacoub, P.; Comarmond, C.; Domont, F.; Savey, L.; Desbois, A.C.; Saadoun, D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Ther. Adv. Infect. Dis. 2016, 3, 3–14.
57. He, N.; Feng, G.; Hao, S.; Xu, M.; Liu, J.; Kong, F.; Ren, Z.; Dou, W.; Yao, C.; Liang, T.; et al. The impact of direct-acting antivirals on quality of life in patients with hepatitis C virus infection: A meta-analysis. Ann. Hepatol. 2022, 27, 100705.
58. Sterling, R.K.; Lissen, E.; Clumeck, N.; Sola, R.; Correa, M.C.; Montaner, J.; SSulkowski, M.; Torriani, F.J.; Dieterich, D.T.; Thomas, D.L.; et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006, 43, 1317–1325
59. Wai, C.T.; Greenson, J.K.; Fontana, R.J.; Kalbfleisch, J.D.; Marrero, J.A.; Conjeevaram, H.S.; Lok, A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003, 38, 518–526.
60. Aizawa, Y.; Seki, N.; Nagano, T.; Abe, H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. World J. Gastroenterol. 2015, 21, 10299–10313.

61. Doica, I.P.; Turcu-Stiolica, A.; Ungureanu, B.S.; Florescu, D.N.; Rogoveanu, I.; Gheonea, D.I. Association between Direct-Acting Agents Adherence and Health-Related Quality of Life of Patients with Hepatitis C. *Curr. Health Sci. J.* 2023, 49, 312–318.
62. Pirlog, M.C.; Danilescu, C.M.; Alexandru, D.O.; Streba, C.T.; Rogoveanu, I. The Role of Direct-Acting Antivirals in Enhancing Quality of Life Among Individuals with Chronic Hepatitis C. *Healthcare* 2025, 13, 878
63. Younossi, Z.; Henry, L. Systematic review: Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C—The impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015, 41, 497–520.
64. Rei, A.; Rocha, M.; Pedroto, I. Health-Related Quality of Life in Portuguese Patients with Chronic Hepatitis C. *GE-Port. J. Gastroenterol.* 2017, 24, 68–78.
65. Ali, B.; Raja, I.U.H.; Choudhry, A.; Nawaz, A.A. Successful Eradication of Hepatitis-C Virus with Sofosbuvir based Antiviral treatment results in improvement in quality of life in cirrhotic patients. *Pak. J. Med. Sci.* 2022, 38, 822–825.
66. Miyasaka, A.; Yoshida, Y.; Suzuki, A.; Takikawa, Y. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based treatment at 1-year post-sustained virological response. *Qual. Life Res.* 2021, 30, 3501–3509.
67. Carrieri, P.; Bourlière, M.; Di Beo, V.; Lusivika-Nzinga, C.; Ramier, C.; Antwerpes, S.; Protopopescu, C.; Lacombe, J.M.; Pol, S.; Fontaine, H.; et al. Impaired health-related quality of life in the HCV cure era: Who is concerned? (ANRS C022 HEPATHER French cohort). *Qual. Life Res.* 2023, 32, 3427–3438.
68. Bertino, G.; Ragusa, R.; Corsaro, L.S.; Frazzetto, E.; Messina, V.; Inguscio, L.; Lai, C.; Maglia, M.; Nunnari, A.; Caponnetto, P. Improvement of health-related quality of life and psychological well-being after HCV eradication with direct-acting antiviral agents. Real life setting data of an Italian cohort valued by Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQv2). *Health Psychol. Res.* 2021, 8, 9450.
69. Nardelli, S.; Riggio, O.; Rosati, D.; Gioia, S.; Farcomeni, A.; Ridola, L. Hepatitis C virus eradication with directly acting antivirals improves health-related quality of life and psychological symptoms. *World J. Gastroenterol.* 2019, 25, 6928–6938.

LISTA DE TABELE ȘI FIGURI

Tabelul 1. Caracteristicile demografice și clinice inițiale ale populației studiate.....	27
Tabelul 2. Caracteristicile inițiale ale pacienților cu și fără evaluare la 96 de săptămâni după obținerea RVS.....	28
Tabelul 3. Evoluția parametrilor lipidici în timp în funcție de comorbiditățile cardio-metabolice.....	31
Tabelul 4. Îmbunătățiri în domeniile individuale ale calității vieții de la momentul inițial la RVS.....	37
Figura 1. Evoluția scorurilor PCS și MCS în funcție de vârstă.....	39
Figura 2. Ilustrarea modelului de stratificare a riscului utilizând scorul HCV-POTS.....	46
Tabelul 5. Componentele scorului HCV-POTS și punctajul aferent.....	47
Tabelul 6. Interpretarea scorului HCV-POTS și recomandările de monitorizare.....	47

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

Articole publicate în extenso ca rezultat al cercetării doctorale

Articole publicate în reviste ISI în calitate de prim autor

1. **Koppandi Oana**, Dana Iovănescu, Bogdan Miutescu, Alexandru Cătălin Motofelea, Oana Maria Jigău, Andreea Iulia Papoi, Călin Burciu, Eyad Gadour, Deiana Vulelici, and Eftimie Miutescu. **2024**. "Prospective Assessment of Serum Lipid Alterations in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Direct Acting Antivirals: Insights Six Months Post Sustained Virological Response" *Medicina* 60, no. 8: 1295. <https://doi.org/10.3390/medicina60081295>
2. **Koppandi, O.**; Iovanescu, D.; Miutescu, B.; Gadour, E.; Jigau, O.M.; Papoi, A.I.; Burciu, C.; Miutescu, E. Assessing Quality of Life in Hepatitis C Patients: Improvements Following Direct-Acting Antiviral Therapy—A Single-Center Romanian Study. *Healthcare* **2025**, *13*, 3007. <https://doi.org/10.3390/healthcare13233007>
3. **Koppandi, O.**; Miutescu, B.; Ratiu, I.; Popa, A.; Nica, C.; Gadour, E.; Totolici, B.D.; Lupusoru, R.; Ghiuchici, A.M.; Miutescu, E. Longitudinal Changes in Lipid Profile After Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antivirals. *Healthcare* **2026**, *14*, 486. <https://doi.org/10.3390/healthcare14040486>