

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**REZUMAT  
AL TEZEI DE DOCTORAT**

**HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C.  
PROFIL IMUNOLOGIC ȘI CORELAȚII CU RĂSPUNSUL  
LA TRATAMENT**

**Conducător de doctorat  
Prof. Univ. Dr. Tudorel Ciurea**

**Student - doctorand  
Alexandra Floriana Roșu**

**CRAIOVA  
2015**

# CUPRINS

<b>STADIUL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>3</b>
<b>1. OBIECTIVELE STUDIULUI.....</b>	<b>4</b>
<b>2. MATERIAL SI METODE.....</b>	<b>5</b>
2.1. Loturi de pacienți .....	5
2.2. Metode.....	5
<b>3. REZULTATE .....</b>	<b>6</b>
<b>4. CONCLUZII .....</b>	<b>11</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>12</b>

**Cuvinte cheie: hepatita virală C, terapie cu interferon, interleukine, raspuns virusologic susținut, fibroză hepatică**

# STADIUL CUNOAȘTERII

Virusul hepatitei C (VHC) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale bolii hepatice progresive, având un impact semnificativ asupra sănătății umane la nivel mondial. Studii recente estimează că mai mult de 185 de milioane de oameni din întreaga lume au fost infectați cu VHC, dintre care 350.000 mor în fiecare an (1) (2).

Impactul infecției virale asupra țesutului hepatic variază de la leziuni histologice minime până la fibroză intensă și ciroză, cu apariția carcinomului hepatocelular.

VHC posedă o mare variabilitate genetică deoarece virusul are o rată înaltă de replicare și ARN polimeraza VHC este predispusă la erori. Există minim 7 genotipuri, în Europa genotipul prevalent este 1b în 47% din cazuri, urmat de 1a în 17% și de genotipul 3 în 6% din cazuri(1). Cercetări recente au arătat că genotipul 1b, realizează niveluri crescute ale viremiei este asociat riscului crescut de cronicizare, răspunde prost la IFN și evoluează spre ciroză hepatică respectiv carcinom hepatocelular. Infecția cronică se datorează: răspunsului inadecvat al imunității înnăscute, deficiențelor mecanismului imun adaptativ, producerii de cvasispecii virale și imunotoleranței organismului infectat.

Modalitățile de transmitere sunt reprezentate de transfuzii sanguine, intervenții chirurgicale, tratamente stomatologice, consumul de droguri intravenoase, relații sexuale neprotejate, perinatal.

Răspunsul imun umoral este slab și inconstant, anticorpilor evidențiindu-se la 5-6 săptămâni post-infecție, cu o activitate protectoare greu de evaluat. Răspunsul imun celular se realizează prin intervenția limfocitelor T CD8+ citotoxice care pot recunoaște VHC fiind stimulate de clonele T CD4+. Un procent însemnat de persoane infectate cu VHC au o evoluție cronică, răspunsul imun fiind incapabil să realizeze eliminarea virusului.

Anumite SNP-uri (**S**ingle **N**ucleotid **P**olymorphism) ale citokinelor determină sinteza acestora în infecția cu VHC, influențează răspunsul imun și pot cauza o secreție inadecvată care duce la infecția cronică hepatică (3).

Diagnosticul hepatitei C se pune prin utilizarea testelor biochimice, serologice, hematologice și moleculare (ARN VHC). La acestea se adaugă investigații imagistice - ecografia abdominală, investigații ale gradului de fibroză hepatică prin Fibroscan® sau alte metode neinvazive.

Scopul terapiei antivirale este de a vindeca infecția cu VHC prin eliminarea virusului, obținerea unui răspuns virusologic susținut (RVS) ce semnifică ARN-VHC negativ la 6 luni după terminarea terapiei antivirale.

**Terapia standard** este combinația dintre interferon pegilat (PEG IFN) și Ribavirină (RBV). Un răspuns virusologic susținut (RVS) este definit ca ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni (RVS 12) sau 24 săptămâni (RVS 24) după finalizarea tratamentului. În prezent, 40-50% dintre pacienții infectați cu VHC genotip 1 tratați cu PEG IFN și RBV au șansa de a obține un răspuns virusologic susținut (RVS) la tratament.

Inhibitorii de protează (IP) sunt o clasă de antivirale cu acțiune directă (DAA). Inhibitorii de protează NS3/4A, *Boceprevir* și *Telaprevir* în combinație cu PEG interferon și Ribavirină, cresc RVS cu aproximativ 30%, comparativ cu terapia dublă.

Inhibitori de protează de a doua generație *Simeprevir*, *Daclatasvir* cu acțiune pe proteinele nestructurale NS 3/4A, NS 5A împreună cu *Sofosbuvir* (un inhibitor al ARN-polimerazei NS5B) au o eficacitate puternică și RVS la 12 săptămâni în majoritatea cazurilor tratate (1).

Există o combinație între **Sofosbuvir** (SOF) și **Ledipasvir** (LDP), care într-un regim terapeutic de 12 săptămâni cu sau fără RBV crește șansa de RVS la peste 99% la pacienții fără ciroză hepatică (4).

Alte molecule de nouă generație recent aprobate de Comisia Europeană sunt reprezentate de *Paritaprevir* (inhibitori de protează NS3/4A), *Ritonavir* (potențator al inhibitorilor de protează) și *Ombitasvir* (inhibitor NS5A). Aceasta se administrează cu un alt medicament antiviral denumit *Dasabuvir* (inhibitor non-nucleozidic al polimerazei NS5B), cu sau fără asociere de Ribavirină în funcție de genotipul viral (1a/1b) și tipul de pacient (cu ciroză hepatică decompensată, compensată sau fără ciroză hepatică). În studiile clinice tratamentul combinat a avut o rată de succes de 95-100% la pacienții infectați cu VHC genotip 1.

În România a fost aprobat recent (Ordinul MS/CNAS nr. 1379/1023/2015) un protocol terapeutic pe baza de *Ombitasvir*, *Paritaprevir*, *Ritonavir* și *Dasabuvir*, care este decontat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate pentru pacienți cu fibroză hepatică severă/ciroză (F4), pacienții care prezintă recurență după transplantul hepatic, pacienții cu genotip 1 al VHC cu fibroză avansată (F3) și contraindicații la interferon.

## 1. OBIECTIVELE STUDIULUI

Principalul obiectiv a fost evaluarea ratei de răspuns virusologic susținut la pacienții cu infecție cronică cu VHC tratați cu Interferon și Ribavirină în corelație cu factorii clinico-biologici și genetici. Un alt obiectiv a fost evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală C prin diverse metode (Fibroscan®, APRI) și influența pe care o are gradul de fibroză în răspunsul virusologic la tratamentul antiviral.

## 2. MATERIAL SI METODE

### 2.1. Loturi de pacienți

Au fost incluși în acest lot de studiu 188 de pacienți cu hepatită cronică virală C, genotip 1b, format din doua subgrupe de pacienți din Clinica Medicală I a Spitalului de Urgență Craiova, Romania și un alt subgrup de pacienți din Spitalul Santa Maria Lisabona, Portugalia.

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani (2012-2015) și a implicat culegerea de date informative despre pacienți, recoltarea și stocarea probelor de sânge în vederea determinării unor polimorfisme genetice ale unor interleukine cu rol în răspunsul la tratament dar și în fibroza hepatică.

De asemenea am avut un lot de control (martor) de 168 de persoane sănătoase fără infecții cu virusuri hepatice.

Pacienții au primit tratament cu PEG Interferon și Ribavirină timp de 48 de săptămâni și au fost apoi urmăriți clinico-biologic 24 de săptămâni de la sfârșitul terapiei.

### 2.2. Metode

Pacienții incluși au fost evaluați clinic și biologic atât înainte tratamentului antiviral, în timpul acestuia dar și post terapeutic la 24 de săptămâni.

Pacienții au fost înregistrați într-o bază de date ce conține vârsta, sexul, modalitatea de infecție, boli asociate, reacții adverse la terapie. De asemenea au fost incluse rezultatele analizelor de laborator în dinamică:

- **Testele diagnostice pentru depistarea infecției cu VHC:**
  - teste serologice pentru depistarea anticorpilor anti-VHC prin metoda imunoenzimatică ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).
  - teste moleculare pentru detectarea genotipului viral și evaluarea încărcăturii virale: PCR (Cobas 6800, Roche Molecular Diagnostics) pentru confirmarea diagnosticului și cuantificarea viremiei în sângele pacienților infectați.
- **Evaluarea încărcăturii virale :**
  - ARN-VHC a fost determinat:
    - la începutul terapiei;
    - la 4 săptămâni de terapie;
    - la 12 săptămâni de terapie dacă ARN-VHC a fost detectabil la 4 săptămâni;

- la 24 săptămâni de terapie dacă la 12 săptămâni nu s-a obținut negativarea dar s-a obținut scăderea  $\geq 2 \log_{10}$  a ARN-VHC;

- la terminarea terapiei (48/72 săptămâni în funcție de tipul de răspuns virusologic);

- la 24 săptămâni de la terminarea terapiei (72 săptămâni de la începerea terapiei).

- **Teste biochimice:** GOT (ALT), GPT (AST), GGT, FA, uree, creatinină. Acestea au fost efectuate prin metoda spectrofotometrică.
- **Teste hematologice:** hemoleucograma completă a fost realizată prin metoda automatizată.
- **Teste genetice:**
  - determinarea unor genotipuri ale interleukinelor IL 28 B și IL10 (folosind truse Custom Taqman SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster, CA, USA).
- **Examinare ecografică a ficatului:** prezența afecțiunii hepatitice cronice, dimensiuni ale lobilor hepatici, descrierea aspectului: ecogenitate, prezența de noduli de regenerare, margini hepatice, calibrul venei porte (semn de hipertensiune portală), semne de ciroză hepatică.

Pentru evaluarea **fibrozei hepatice** s-a folosit FibroScan®, denumit elastografie unidimensională tranzitorie (TE) ca forma neinvazivă de măsurare a gradului fibrozei hepatice. Această procedură neinvazivă a înlocuit biopsia hepatică la pacienții cu infecție VHC deoarece are valoare predictivă pozitivă mare pentru fibroza hepatică avansată/severă.

**Scorul APRI** (AST raportat la numărul de trombocite) a fost calculat ca raportul dintre AST / (limita superioară a intervalului de normalitate pentru trombocite / numărul de trombocite al pacientului) x 100.

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

### 3. REZULTATE

Lotul de studiu a fost compus din 123 femei (65,43%) și 65 bărbați (34,57%), 127 de pacienți (67,55%) având vârsta peste 50 de ani. Un număr de 136 de pacienți (72,73%) au provenit din mediul urban, iar restul din mediul rural.

În urma evaluării prin Fibroscan® 109 pacienți (52,98%) au avut fibroză avansată/severă. 18 pacienți (9,57%) nu au avut fibroză hepatică (stadiul F0), 14 pacienți (7,45%) au avut fibroză ușoară (F1), 47 (25,00%) fibroză moderată (F2), 67 (35,64%) fibroză avansată și 42 pacienți (22,34%) au prezentat fibroză severă (F4).

Majoritatea pacienților au avut valori normale ale hemoglobinei (media 13,39 g/dL), prevalența anemiei în lotul studiat fiind de 30,85%, iar cea a trombocitopeniei de 41,71% (media numărului de trombocite fiind 189.000/mL). Numărul de leucocite a fost în limite normale, media fiind de 5.598/mL.

În urma analizei antecedentelor patologice, 41 de pacienți (21,81%) au prezentat steatoză hepatică, neuropatia periferică a fost prezentă la 16 pacienți (8,51%), hipotiroidismul la 9 pacienți (4,79%) iar diabetul zaharat la 24 pacienți (12,77%).

Încărcătura virală a avut o valoare medie de 2.668.385 UI/mL, 118 pacienți (62,77%) având o încărcătură peste 400.000 UI/mL.

Parametrii biochimici ai funcției hepatice au indicat citoliza. Astfel, GOT a avut o valoare medie de 76,39 UI/L, GPT 94,12 UI/L, GGT 98,64 UI/L iar FA 84,50 UI/L.

Funcția renală a fost relativ conservată, ureea având o valoare medie de 38,90 g/L iar creatinina 0,84 g/L.

Genotipul CC al SNP rs12979860 a IL 28 B a apărut cu o frecvență mai mică la pacienții infectați cu VHC (OR: 0,553,  $p = 0,008$ ), ceea ce sugerează un efect protector împotriva infecției. De asemenea, genotipul CT a fost mai frecvent la pacienți (53,41%), comparativ cu lotul martor (36,31%) (OR: 2,011,  $p < 0,001$ ), iar alela T a avut o frecvență mai crescută la pacienții cu VHC (67,05%) decât în lotul de control (52,98%) (OR = 1,806,  $p = 0,008$ ) sugerând că alela T crește riscul de infecție cu VHC.

Nici unul dintre genotipurile IL 10 R nu a avut frecvențe semnificativ diferite între lotul de pacienți și cel de control. Cu toate acestea, genotipul GG IL 10 R a avut o frecvență mai mare la pacienții (15,79%) decât la lotul control (12,50%) (OR: 1,312,  $p = 0,4134$ ). Prevalența alelei G a IL 10 R a fost de 63,16% la pacienți și 57,74% la persoanele sănătoase (OR: 1,255,  $p = 0,340$ ). Aceste rezultate sugerează că alela G ar putea crește riscul de infecție cu VHC, fiind însă necesare dar studii mai extinse pentru a confirma acest lucru.

Analiza răspunsului virusologic a arătat că din 176 pacienți 98 (55,68%) au avut un răspuns virusologic susținut, 59 (33,52%) au fost non-responderi și 19 (10,80%) au avut recăderi. Se observă scădere mare a mediei ARN VHC atât la 4 săptămâni cât și la 12 săptămâni. Putem observa la responderi o scădere marcată a ARN-VHC în primele 12 săptămâni de terapie, această fiind un factor de prognostic pozitiv pentru RVS.

Prin compararea parametrilor clinico-biologici între pacienții responderi și cei non-responderi s-au observat diferențe semnificative statistic privind vârsta peste 50 de ani ( $p=0,007$ ), numărul

pacienților cu fibroza hepatică de grad F1 ( $p=0,038$ ), încărcătura virală înainte de tratament ( $p=0,014$ ), valorile transaminazelor GOT ( $p=0,003$ ) și GPT ( $p=0,006$ ).

Pacienții sub 50 de ani au avut o șansă crescută de răspuns la tratament. De asemenea, pacienții cu o încărcătură virală inițială sub 400.000 UI/mL au răspuns mai bine la tratament. Citoliza hepatică a influențat negativ răspunsul la terapia antivirală. Fibroza hepatică avansată/severă (F3-F4) a fost asociată cu scăderea șansei de răspuns la tratament (OR: 0,492,  $p=0,0257$ ). Se observă o evoluție diferită a numărului de trombocite la responderi și non-responderi. Astfel, la responderi numărul de trombocite scade în primele săptămâni de tratament, ca apoi să crească spre sfârșitul terapiei peste valoarea normală de 200.000 / mL. La non-responderi trombocitopenia se menține ulterior terapiei.

Valorile transaminazelor GOT, GPT au fost mai crescute la pacienții non-responderi și au scăzut moderat sub terapie dar s-au menținut peste valoarea normală; la responderi valorile au scăzut semnificativ până la sfârșitul terapiei și au avut valori normale ulterior.

A existat o legătură între genotipurile SNP rs12979860 al IL 28 B și răspunsul la terapie. Pacienții care au primit terapie combinată cu PEG-IFN și RBV și care au genotipul IL 28 B CC au avut rate mai mari de RVS (78,95%, OR: 4,56, interval de confidență 95%: 2,152-9,666,  $p < 0,001$ ), decât subiecții care au avut genotip CT (51,61%), sau TT (23,08%, OR: 0,17, interval de confidență 95%: 0,062-0,471,  $p = 0,0003$ ).

Alela C a IL 28 B a fost puternic asociată cu RVS (OR: 5,867, 95% CI (2,124-16,106),  $p=0,0003$ ). Rata de răspuns virusologic a fost de 61,97% la cei cu alela C, comparativ cu 21,74% pentru cei fără această alelă (genotip TT).

La pacienții tratați cu dublă terapie PEG-IFN și RBV rata de răspuns a fost mai mare la pacienții cu genotip GA al IL 10 R (62,82%) și AA (56,45%) față de GG (47,22%) (OR: 2,200, interval de confidență 95%: 0,701- 6,889,  $p=0,1251$ ). Această diferență nu a atins semnificație statistică, deoarece au existat doar 17 responderi cu genotipul GG. Rata RVS la pacienții cu genotip GG al IL 10 R a fost de 47,22% la cei cu GA 62,82% și la cei cu AA de 56,45%. Pacienții cu VHC cu alela A (genotip non-GG) au avut SVR în 64,36% cazuri.

Se poate observa cum combinația genotipurilor IL 28 B CC plus IL 10 R AA a fost prezentă cu frecvență mai mare în rândul pacienților care au obținut RVS (12,00%), decât la non-responderi (6,38%) precum și combinația IL 28 B CC plus IL 10 R GA (OR:3,151).

Combinația genotipului GG al IL 10R cu alela C a IL 28 B (OR:0,750) și mai ales cu alela T (OR: 0,275) au avut un efect negativ asupra RVS iar alela T a IL 28 B combinată cu alela G a IL 10 are

de asemenea un efect negativ (OR: 0,522). Alela C a IL 28 B plus alela A a IL 10 a crescut mult șansa de RVS (OR:3,227).

Au fost înregistrate diferențe semnificative între pacienții cu fibroză F0-F2 și F3-F4 în ceea ce privește următorii parametri: vârsta pacienților peste 50 de ani (53,16% vs. 68,81%, OR: 1,39,  $p=0,0207$ ), răspunsul la tratament (64,56% vs. 49,54%, OR: 0,49,  $p=0,0236$ ), ARN-VHC (4.079.865 vs. 1.722.831 UI/L, Student t: 2,00,  $p=0,0471$ ), glucoza serică (93,69 vs. 102,96 g/L).

GOT a avut valori mai ridicate la pacienții cu fibroză avansată/severă (85,18 UI/L) față de cei cu fibroză ușoară/moderată (64,31 UI/L) ( $p=0,0235$ ). Trombocitopenia a fost mai frecventă la pacienții cu fibroză F3-F4 (44,04%) față de cei cu fibroză F0-F2 (29,11%). Scorul APRI a diferențiat pacienții cu fibroză ușoară/moderată (APRI mediu: 0,72) de cei cu fibroză avansată/severă (APRI mediu: 1,28). Trombocitemia sub 150.000/mL a fost un predictor pozitiv al fibrozei avansate/severe. Un număr de 56 pacienți (70,89%) dintre cei cu fibroză ușoară/moderată au avut numărul de trombocite peste 150.000/mL, comparativ cu doar 61 (55,96%) dintre pacienții cu fibroză avansată/severă.

Pentru excluderea fibrozei severe (F4) am obținut pentru o valoare cut-off a scorului APRI de 0,5 o sensibilitate de 83,33% și o specificitate de 53,33%, valori acceptabile pentru utilizarea clinică, iar aria de sub curba ROC a fost în acest caz 0,7541.

În concluzie APRI poate fi folosit pentru a determina pacienții cu o probabilitate mare de a avea o fibroză avansată/severă (ciroză), sau de a exclude pe cei care nu prezintă fibroză, care se poate confirma prin Fibroscan® sau biopsie hepatică.

Nu există diferențe semnificative între distribuția genotipurilor IL 28 B la pacienții cu fibroză grad F0-F2 și cei cu grad F3-F4, rezultatul testului Chi pătrat fiind  $p=0,808>0,05$ .

Pacienții cu fibroză F3-F4 au în procentaj mult mai mic genotipul AA pentru IL 10 R. Genotipul GA al IL 10 R a fost un factor de risc pentru fibroza avansată/severă (OR: 2,151, interval de încredere 95%: 1,042-4,434,  $p=0,038$ ) ca și alela G a IL 10 R (OR: 2,400, interval de încredere 95%: 1,159-4,974,  $p=0,018$ ). Alela A a IL 10 SNP a fost mai frecventă la pacienții cu fibroză ușoară până la moderată (OR: 1,13). Genotipul CC al IL 28 B a arătat un efect protector în combinație cu alela A a IL 10 R (OR: 0,698) și genotipul AA (OR: 0,526), dar asocierea nu a fost semnificativă statistic ( $p=0,3610$ ). Genotipul GG a avut un risc crescut de fibroză hepatică, atât în combinație cu alela C a IL 28 B (OR:1,348), cât și cu alela T (OR:1,091).

Fibroza avansată/severă a fost semnificativ asociată cu prezența alelei G a IL 10, atât în combinație cu alela C a IL 28 B (OR: 2,744) cât și cu alela T (OR: 2,402).

Prin analiză logistică multivariată, pentru **șansa de răspuns la tratament** s-au identificat următorii predictori pozitivi semnificativi: fibroza ușoară/moderată (OR: 2,84; p=0,0897), încărcătură virală <400.000 UI/L (OR: 3,39; p=0,0169), genotipul CC a IL 28 B (OR=7,62; p=0,0827), genotipul CT a IL 28 B (OR=7,77; p=0,0221). Vârsta sub 50 de ani a fost un predictor pozitiv, fără a atinge însă semnificația statistică (OR: 2,26; p=0,1117).

Pentru **fibroza avansată/severă** s-au identificat următorii predictori pozitivi: numărul de trombocite <150.000/mL (OR: 15,81; p=0,0075), genotipul GA a IL 10 R (OR=26,84; p=0,0482), genotipul GG a IL 10 R (OR: 4,732; p=0,2880). Sexul masculin a fost un predictor pozitiv, dar fără a atinge semnificația statistică (OR: 5,19; p=0,1622). Vârsta sub 50 de ani a fost un factor protector pentru fibroza avansată/severă (OR=0,07, p=0,0329).

## 4. CONCLUZII

1. Factorii predictivi pozitivi pentru RVS au fost: vârsta sub 50 de ani a pacientului, gradul de fibroză hepatică redus (ușoară/moderată), absența steatozei hepatică precum și a altor comorbidități ce fac dificil tratamentul cu IFN și RBV. Încărcătura virală mică sub 400.000 UI/L a fost un factor predictiv pozitiv pentru evoluția favorabilă sub tratament.
2. Factorii predictivi negativi pentru RVS au fost: valorile crescute ale GOT, GPT și GGT înainte de tratament.
3. Polimorfismul IL 28 B rs12979860 C/T a influențat semnificativ șansa de RVS. Genotipul CC a fost asociat cu șansa crescută de RVS, urmat de genotipul CT, iar alela C a fost puternic asociată cu șansa de răspuns la tratament.
4. Polimorfismul IL 10 R -1082 A/G nu a avut influență semnificativa statistic asupra RVS ( $p=0,1251$ ), rata de răspuns fiind mai mică la pacienții cu genotip GG, ceea ce susține ipoteza că acești pacienți produc o cantitate mai mare de IL 10, care la rândul ei inhibă acțiunea antivirală a interferonului.
5. Factorii predictivi pozitivi pentru fibroza hepatică au fost: sexul masculin, vârsta peste 50 de ani, trombocitopenia, valoarea crescută a glucozei serice.
6. Factorii predictivi negativi pentru fibroza hepatică au fost: răspunsul la tratamentul antiviral.
7. Polimorfismul IL 28 B rs12979860 C/T nu a avut o influență semnificativă asupra fibrozei hepatice.
8. Polimorfismul IL 10 R -1082 A/G a avut o influență semnificativă asupra fibrozei hepatice. S-a observat că alela G și mai ales genotipul GG au fost predictorii pozitivi pentru fibroza avansată/severă.
9. Efectul pozitiv al alelei G asupra fibrogenezei hepatice s-a manifestat indiferent de combinația cu alela C sau T sau alte genotipuri ale SNP rs12979860 IL 28 B.
10. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica rolul factorilor clinico-biologici împreună cu polimorfismele IL 10 R în fibrogeneza hepatică din hepatita cronică virală C.
11. Un determinism genetic asupra infecției cu VHC poate influența cursul bolii hepatice și calitatea vieții pacientului, precum și decizia terapeutică în funcție de posibilitățile actuale reale.
12. Decizia terapeutică de a trata pacienții care se află deja în stadiul de ciroză hepatică, nu trebuie să îi excludă pe cei care au un risc crescut de a dezvolta fibroză hepatică avansată într-un timp scurt, sau care deja au încercat un tratament cu IFN și nu au avut RVS, sau nu au tolerat terapia datorită efectelor adverse grave.

## 5. BIBLIOGRAFIE

1. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin W. Hepatology A Clinical Textbook. 6th ed. Flying Editors; 2015. 655 p.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57(4):1333–42.
3. Pár A, Pár G, Tornai I, Szalay F, Várszegi D, Fráter E, et al. IL28B and IL10R -1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort. BMC Res Notes [Internet]. 2014;7:12.
4. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med. 2014;1889–98.