



ARTICOL DE CERCETARE

Dinamica concentrației trom- bocitelor în sânge în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă

Mariana Avricenco^{1*}, Tiberiu Holban^{2†}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova.

²Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 18.07.2021
Data acceptării spre publicare: 10.09.2021

Autor corespondent:

Mariana Avricenco, studentă-doctorandă
Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 163, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: avricencomariana@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Dynamics of platelet concentration in the blood in liver cirrhosis with hepatitis C virus after treatment with direct-acting antivirals

Mariana Avricenco^{1*}, Tiberiu Holban^{2†}

¹Hospital for Infectious Diseases “Toma Ciorba”, Chisinau, Republic of Moldova.

²Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology,
“Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau,
Republic of Moldova.

Manuscript received on: 18.07.2021
Accepted for publication on: 10.09.2021

Corresponding author:

Mariana Avricenco, PhD student
Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology
Hospital for Infectious Diseases “Toma Ciorba”
163 Ștefan cel Mare Blv., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: avricencomariana@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Fiziopatologia trombocitopeniei asociate infecției cu VHC este multifactorială și puțin studiată. De aceea, evaluarea efectului preparatelor antivirale cu acțiune directă asupra concentrației trombocitelor în sânge la pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C este necesară pentru elaborarea ulterioară a diferitor scheme de tratament.

Ipoteza de cercetare

Terapia cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatitei C ar putea ameliora gravitatea trombocitopeniei.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Pentru prima dată în Republica Moldova, pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C pot urma acest tratament, fiind posibilă aprecierea eficacității terapiei antivirale prin monitorizarea parametrilor clinici, paraclinici și virologici.

Rezumat

Introducere. Trombocitopenia este o manifestare frecventă în infecția cronică cu virusul hepatitic C. Gradul trombocitopeniei este corelat cu leziunile hepatocelulare și fibroza hepatică. Antiviralele cu acțiune directă au demonstrat efectul benefic asupra trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică.

What is not known yet about the topic

Thrombocytopenia physiopathology associated with HCV infection is multifactorial and little studied. Therefore, evaluation of direct-acting antivirals on platelet concentration in the blood in patients with hepatitis C virus cirrhosis is necessary for the further development of various antiviral treatment regimens.

Research hypothesis

Therapy with direct-acting antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C virus infection could improve the severity of thrombocytopenia.

Article's added novelty on this scientific topic

For the first time in the Republic of Moldova, patients with liver cirrhosis with hepatitis C virus can follow this treatment, it is possible to assess the effectiveness of antiviral therapy by monitoring clinical, paraclinical and virological parameters.

Abstract

Introduction. Thrombocytopenia is a common manifestation in chronic infection with hepatitis C virus. The degree of thrombocytopenia is correlated with hepatocellular lesions and hepatic fibrosis. Direct-acting antivirals have demonstrated the beneficial effect on thrombocytopenia in patients with

Scopul acestui studiu a fost evaluarea efectului preparatelor antivirale cu acțiune directă asupra concentrației trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C.

Material și metode. Studiul retrospectiv, randomizat, a cuprins 144 pacienți cu ciroză hepatică VHC, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi, în funcție de schema și durata de tratament. Au fost evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici.

Rezultate. La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenie severă ($25-69 \times 10^9 / l$) a fost prezentă la 31 (21,5%) pacienți, moderată ($70-120 \times 10^9 / l$) a fost prezentă la 68 (47,2%) pacienți. La finalizarea terapiei antivirale, 15 (10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($52-65 \times 10^9 / l$), moderată s-a păstrat la 69 (47,9%) pacienți. Repartizarea pacienților după stadiul de fibroză apreciat prin Fibroscan, a fost: stadiul F3 la 12 (8,3%) pacienți, stadiul F4 – 132 (91,6%) pacienți. Răspunsul biochimic a fost obținut în ambele loturi, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se la sfârșitul tratamentului. Răspunsul virusologic susținut a fost prezent la 135 (93,7%) pacienți.

Concluzii. Tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă este eficient și sigur în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C. Eradicarea infecției prin obținerea răspunsului virusologic susținut prezintă o strategie eficientă în ameliorarea trombocitopeniei și fibrozei hepatice.

Cuvinte cheie: trombocitopenia, ciroza, sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, ribavirin

Introducere

Infecția cronică cu virusul hepatitic C (VHC) asociază atât manifestări hepatice, cât și multe manifestări extrahepatice, inclusiv trombocitopenia. Trombocitopenia secundară infecției cu VHC prezintă o problemă majoră, în special la pacienții cu boală hepatică avansată. Riscul de hemoragii grave la pacienții cu trombocitopenie severă împiedică efectuarea procedurilor invazive, cum ar fi puncția-biopsie hepatică sau se poate complica manifestări hemoragice precum sângerarea din varicele esofagiene. Prevalența trombocitopeniei la pacienții cu VHC variază de la 0,16 la 45,4% [1]. Gradul trombocitopeniei crește odată cu severitatea bolii hepatice fiind corelată cu leziunile hepatocelulare și fibroză hepatică [2]. Fiziopatologia trombocitopeniei la pacienții cu VHC este multifactorială și prezintă interes pentru studiile ulterioare. Pe lângă faptul că, VHC induce o reacție autoimună prin producerea de anticorpi antiplachetari, virusul provoacă, de asemenea, direct suprimarea măduvei osoase rezultând trombocitopenia [3].

Preparatele antivirale cu acțiune directă (PAAD) au demonstrat efectul benefic asupra trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică [4, 5, 6]. Scopul acestui studiu a fost evaluarea efectului PAAD asupra concentrației trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC.

cirrhosis. The purpose of this study was to evaluate the effect of direct-acting antiviral preparations on platelet concentration in patients with hepatitis C cirrhosis.

Material and methods. The retrospective, randomized study involved 144 patients with HCV cirrhosis who received treatment with direct-acting antiviral preparations. Patients were assigned to 2 groups, in terms of the regimen and duration of treatment. Clinical, paraclinical and virological parameters were evaluated.

Results. At initiation of antiviral therapy, severe thrombocytopenia ($25-69 \times 10^9 / l$) was present in 31 (21.5%) patients, moderate ($70-120 \times 10^9 / l$) was present in 68 (47.2%) patients. When completing antiviral therapy, 15 (10.4%) patients maintained severe thrombocytopenia ($52-65 \times 10^9 / l$), moderate was maintained in 69 (47.9%) patients. The distribution of patients after the fibrosis stage assessed by Fibroscan was: stage F3 in 12 (8.3%) patients, stage F4 – 132 (91.6%) patients. Biochemical response was obtained in both batches, with the transaminases profile improving at the end of treatment. Sustained virological response was present in 135 (93.7%) patients.

Conclusions. Treatment with direct-acting antivirals is effective and safe in cirrhosis with hepatitis C virus. Eradication of infection by obtaining sustained virological response presents an effective strategy in relieving thrombocytopenia and liver fibrosis.

Key words: thrombocytopenia, cirrhosis, sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, ribavirin.

Introduction

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) associates both hepatic and many extrahepatic manifestations, including thrombocytopenia. Thrombocytopenia secondary to HCV infection presents a major problem, especially in patients with advanced liver disease. The risk of severe bleeding in patients with severe thrombocytopenia interferes with invasive procedures, such as liver biopsy or it may get complicated hemorrhagic manifestations such as bleeding from esophageal varicose veins. The prevalence of thrombocytopenia in HCV patients ranges from 0.16 to 45.4% [1]. The degree of thrombocytopenia increases along with the severity of liver disease being correlated with hepatocellular lesions and liver fibrosis [2]. The physiopathology of thrombocytopenia in HCV patients is multifactorial and of interest for further studies. In addition to that, HCV induces an autoimmune reaction by producing antiplatelet antibodies, the virus also directly causes bone marrow suppression resulting in thrombocytopenia [3]. Direct-acting antivirals (DAA) demonstrated the beneficial effect on thrombocytopenia in patients with cirrhosis [4, 5, 6]. The purpose of this study was to evaluate DAA effect on platelet concentration in patients with HCV liver cirrhosis.

Material și metode

Cercetarea științifică a fost realizată în Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe parcursul anilor 2018-2019. În cadrul acestui studiu au fost respectate principiile etice fundamentale de cercetare. Toți pacienții au dat acordul informat pentru înrolare în studiu. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 30, din 26.12.2018).

Studiul prospectiv, randomizat, a cuprins 144 pacienți cu ciroză hepatică C, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Criteriile de includere în studiu au fost: (1) prezența cirozei hepatice cu VHC (Stadializarea Child-Pugh A, B, C); (2) ARN VHC pozitiv; (3) elastografia ficatului evaluată prin Fibroscan (fibroză F3 >12.5 kPa, fibroză F4); (4) pacienți naivi sau cu istoric de tratament antiviral cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: (1) sarcina și perioada de alăptare; (2) coinfectia cu HIV, HVA, HVB sau HVD; (3) suprainfecție cu hepatită acută de altă genă; (4) infecții bacteriene acute sau în acutizare; (4) antecedente de boală autoimună; (5) utilizarea drogurilor de agrement (cocaina, metamfetamina, fenilciclina etc); (6) tratament cu amiodaron; (6) afecțiuni maligne în ultimii 5 ani (inclusiv carcinom hepatocelular).

Pacienții au fost repartizați în 2 loturi în funcție de schema și durata de tratament administrată: I lot – Sofosbuvir (SOF) (400 mg, *Eva Pharma*, Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) și Daclatasvir (DCV) (60 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) / Ledipasvir (LDV) (90 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) + Ribavirin (RBV) (200 mg, *Hoffmann-La Roche*, Elveția) – 12 săptămâni; lotul II – SOF + DCV / LDV – 24 săptămâni. Repartiția în loturi a fost următoarea: I lot – 72 pacienți, al II-lea lot – 72 pacienți. Monitorizarea s-a efectuat pe toată perioada tratamentului și încă 6 luni de la finalizarea acestuia, fiind evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici.

Gradul de fibroză hepatică a fost examinat prin Fibroscan. Au fost selectați pacienții cu fibroză F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa).

Prezența infecției cu VHC a fost stabilită, inițial, prin depistarea ARN VHC. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și examinărilor paraclinice (imagistice, biochimice, serologice și testelor de biologie moleculară).

Rezultatele scorurilor biochimice au fost calculate conform formulelor:

- raportul aspartat aminotransferaza la trombocite (APRI) = $(AsAT / \text{limita superioară a AsAT}) \times 100 / \text{numărul trombocitelor} (10^9 / l)$.
- testul de fibroză (FIB-4) = $[Vârsta (ani) \times AsAT (U / l)] / [\text{număr trombocite} (10^9 / l) \times AlAT (U / l) / 2]$.

Interpretarea acestor 2 scoruri a fost efectuată conform recomandărilor autorilor:

- APRI: sub 0,5 = fără fibroză semnificativă, 0,5 – 1,5 = fibroză avansată F2 / F3, peste 1,5 = F4 [7, 8];
- FIB-4: sub 1,45 = fără fibroză semnificativă, 1,45 – 3,25 = F2 / F3, peste 3,25 = F4 [8].

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și re-

Material and methods

Scientific research was carried out in the Hospital for Infectious Diseases *Toma Ciorba* during the years 2018-2019. In this study, fundamental ethical principles of research have been respected. All patients gave informed consent for study entry. The study protocol was endorsed positively by *Nicolae Testemițanu* SUMPh Research Ethics Committee (Minutes no. 30, 26.12.2018).

The prospective, randomized study included 144 patients with HCV hepatic cirrhosis who were treated with direct-acting antiviral preparations.

The criteria included in the study was: (1) the presence of HCV hepatic cirrhosis (Child-Pugh Scoring A, B, C); (2) HCV RNA positive; (3) liver elastography assessed by Fibroscan (F3 fibrosis >12.5 kPa, F4 fibrosis); (4) naïve patients or with a history of antiviral treatment with therapeutic failure.

The exclusion criteria were: (1) pregnancy and lactation; (2) HIV, HAV, HBV or HDV co-infection; (3) over – infection with acute hepatitis of other genesis; (4) acute bacterial infections or fallout process; (4) a history of autoimmune disease; (5) the use of recreational drugs (cocaine, methamphetamine, phenylcycline etc.); (6) amiodarone treatment; (6) malignancies over the last 5 years (including hepatocellular carcinoma).

Patients were divided into 2 lots according to the administered treatment schedule: Ist lot — Sofosbuvir (SOF) (400 mg, *Eva Pharma*, Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) and Daclatasvir (DCV) (60 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan)/Ledipasvir (LDV) (90 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) + Ribavirin (RBV) (200 mg, *Hoffmann-La Roche*, Switzerland) – 12 weeks; IInd lot – SOF + DCV / LDV – 24 weeks. The batch distribution was as follows: Ist lot – 72 patients, the IInd lot – 72 patients. Monitoring was carried out throughout the treatment period and for another 6 months after its completion, with the evaluation of clinical, paraclinical and virological parameters.

The degree of liver fibrosis was assessed by Fibroscan. There were selected patients with fibrosis F3 (12,5-13,9 kPa) and F4 (>14 kPa).

The presence of HCV infection was established initially by detection of RNA HCV. Diagnosis has been established on the basis of anamnestic epidemiological, clinical data, and paraclinic examinations (imaging, biochemical, serological and molecular biology tests).

The results of the biochemical scores were calculated according to the formulas:

- aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) = $(AsAT / \text{superior limit of AsAT}) \times 100 / \text{platelet count} (10^9 / l)$.
- Fibrosis test (FIB-4) = $[Age (years) \times AsAT (U / l)] / [\text{platelet count} (10^9 / l) \times AlAT (U / l) / 2]$.

The interpretation of these 2 scores was performed according to authors' recommendations:

- APRI: below 0.5 = without significant fibrosis, 0.5-1.5 = advanced fibrosis F2 / F3, over 1.5 = F4 [7, 8];
- FIB-4: below 1.45 = without significant fibrosis, 1.45-3.25 = F2 / F3, over 3.25 = F4 [8].

lative, medie \pm deviere standard. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul Excel. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când $p < 0,05$.

Rezultate

Din cei 144 de pacienți incluși în studiu, 59 (40,9%) au fost femei și 85 (59%) au fost bărbați. În I lot a predominat sexul feminin – 41 (56,9%) pacienți, în al II-lea lot, sexul masculin – 54 (75%) pacienți (Tabelul 1). Vârsta medie a pacienților în I lot a constituit $59,3 \pm 7,8$ ani, variind în limitele dintre 36 și 75 ani; în lotul II vârsta medie a fost de $59,6 \pm 7,2$, variind între 35 – 80 ani. În ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 60 de ani, aceștia constituind 53,4% (77 pacienți): în I lot – 40 (55,5%) și 37 (51,3%) pacienți în lotul II.

Durata infecției, la momentul depistării, a fost între 1 și 30 de ani, în medie fiind $15,8 \pm 8,4$ ani în I lot și $13,5 \pm 6,7$ ani în lotul II.

Conform stadializării Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 66 (45,8%) pacienți (I lot – 30 (41,6%) pacienți, lotul II – 36 (50%) pacienți); Stadiul Child-Pugh B a fost înregistrat la 71 (49,3%) pacienți (I lot – 38 (52,7%), lotul II – 33 (45,8%) pacienți); Stadiul Child-Pugh C – 7 (4,8%) pacienți (I lot – 4 (5,5%), lotul II – 3 (4,1%)) (Tabelul 1).

Trombocitopenia este un marker al cirozei și a unui prognostic rezervat, complicând, frecvent, efectuarea procedurilor invazive. Studiul nostru a arătat influența benefică a tratamentului asupra numărului de plachete. Astfel, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului trombocite după tratament, în ambele loturi.

Data are presented under absolute and relative values, mean \pm standard deviation. Excel was used for statistical processing. The difference was considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results

Out of 144 patients included in the study, 59 (40.9%) were women and 85 (59%) were men. In the Ist lot prevailed female sex – 41 (56.9%) patients, in the IInd lot, male sex – 54 (75%) patients (Table 1). The mean age of patients in Ist lot was 59.3 ± 7.8 years, varying within the range of 36 and 75 years; in IInd lot, the average age was 59.6 ± 7.2 , varying within 35–80 years. In both lots, the most affected were people over 60 years of age, who constituted 53.4% (77 patients): in Ist lot – 40 (55.5%) and 37 (51.3%) patients in lot II. The duration of infection, at the time of detection, was between 1 and 30 years, with an average of 15.8 ± 8.4 years in the Ist lot and 13.5 ± 6.7 years in lot II.

According to Child-Pugh score, the distribution was as follows: Child-Pugh A – 66 (45.8%) patients (Ist lot – 30 (41.6%) patients, lot II – 36 (50%) patients); Child-Pugh B score was registered in 71 (49.3%) patients (Ist lot – 38 (52.7%), lot II – 33 (45.8%) patients); Child-Pugh C score – 7 (4.8%) patients (Ist lot – 4 (5.5%), lot II – 3 (4.1%)) (Table 1).

Thrombocytopenia is a marker of cirrhosis and a reserved prognosis, frequently complicating the conduct of invasive procedures. Our study showed the beneficial influence of treatment on the number of plaques. Thus, there was noted a tendency in increasing platelet count after treatment in both lots.

Tabelul 1. Caracteristicile demografice ale pacienților din loturile de studiu.

Table 1. Demographic characteristics of patients from study samples.

Caracteristica Characteristic	Lot I // Ist lot (n = 72) SOF+DCV / LD +RBV	Lot II // IInd lot (n = 72) SOF+DCV / LDV	Total (n = 144)
Vârsta (ani) // Age (years old)			
≤ 40 ani, n (%) ≤ 40 years, n (%)	2 (2,7%)	3 (4,1%)	5 (3,4%)
41-59 ani, n (%) 41-59 years, n (%)	29 (40,2%)	32 (44,4%)	61 (42,3%)
≥ 60 ani, n (%) ≥ 60 years, n (%)	41 (56,9%)	37 (51,3%)	78 (54,1%)
Bărbați, n (%) Males, n (%)	31 (43%)	54 (75%)	85 (59%)
Femei, n (%) Females, n (%)	41 (56,9%)	18 (25%)	59 (40,9%)
Stadiul Child-Pugh // Child-Pugh score			
A	30 (41,6%)	36 (50%)	66 (45,8%)
B	38 (52,7%)	33 (45,8%)	71 (49,3%)
C	4 (5,5%)	3 (4,1%)	7 (4,8%)
Fibroscan // Fibrosis level, (kPa)			
F3 (12,5-13,9)	10 (13,8%)	2 (2,7%)	12 (8,3%)
F4 (14-20)	16 (22,2%)	25 (34,7%)	41 (28,4%)
F4 (>20)	46 (63,8%)	45 (62,5%)	91 (63,1%)

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin

La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenie severă ($25-69 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 31 (21,5%) pacienți: I lot – 15 (20,8%) pacienți, lotul II – 16 (22,2%) pacienți. Trombocitopenia moderată ($70-120 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 68 (47,2%) pacienți: I lot – 38 (52,7%) pacienți, lotul II – 30 (41,6%) pacienți. La finalizarea terapiei antivirale, 15 (10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($52-69 \times 10^9/l$): 6 (8,3%) din I lot și 9 (12,5%) pacienți din lotul II (Tabelul 2). După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat la 69 (47,9%) pacienți: 39 (54,1%) în I lot, 30 (41,6%) pacienți în al II-lea lot. Valorile normale ale trombocitelor ($>120 \times 10^9/l$), la inițierea terapiei antivirale, au prezentat 45 (31,2%) pacienți: în I lot – 19 (26,3%) pacienți și 26 (36,1%) în lotul II. La sfârșit de tratament, valori normale ale trombocitelor au înregistrat 60 (41,6%) pacienți ($p < 0,001$): 27 (37,5%) pacienți în I lot, 33 (45,8%) pacienți în lotul II (Tabelul 2). Totuși în lotul II numărul pacienților cu valori normale ale trombocitelor după tratament a fost mai mare (45,8%) comparativ cu I lot (37,5%).

Trombocitopenia severă a fost asociată cu un grad avansat de fibroză la pacienții din ambele loturi. Astfel, la inițierea terapiei antivirale 1 pacient (I lot) cu trombocitopenie severă, a avut 12,7 kPa (stadiul F3 după scara Metavir), iar 30 pacienți au prezentat gradul F4 de fibroză: 4 pacienți gradul F4 (14-20 kPa), iar 26 pacienți au avut un grad avansat de fibroză (>20 kPa). Din 68 pacienți cu trombocitopenie moderată, 3 (4,4%) pacienți (I lot) au avut gradul F3 de fibroză, 65 (95,5%) pacienți au prezentat stadiul F4 (>14 kPa), iar 47 (69,1%) au avut un grad avansat de fibroză (>20 kPa). Tendința de creștere a plachetelor s-a remarcat după a doua lună de tratament indiferent de schema urmată.

De asemenea, s-a remarca că, la inițierea terapiei antivirale, pacienții cu trombocitopenie severă (31 pacienți) clasa Child-Pugh A au fost – 10 (32,2%) pacienți, B – 18 (58%) pacienți, C – 3 (9,6%) pacienți. Prin urmare, s-a constatat că, trombocitopenia severă a fost asociată cu un grad avansat de afectare hepatică la 21 (67,7%) pacienți. La finalizarea terapiei antivirale, din cei 15 pacienți care au păstrat trombocitopenia severă: clasa Child-Pugh A – 2 (13,3%) pacienți, B – 10 (66,6%) pacienți, C – 3 (20%) pacienți.

Scorile APRI și Fib-4 sunt considerați markeri de evaluare a fibrozei hepatice. Ameliorarea scorului APRI, după tratamen-

At initiating antiviral therapy, severe thrombocytopenia ($25-69 \times 10^9/l$) was noted in 31 (21.5%) patients: Ist lot – 15 (20.8%) patients, lot II – 16 (22.2%) patients. Moderate thrombocytopenia ($70-120 \times 10^9/l$) was noted in 68 (47.2%) patients: Ist lot – 38 (52.7%) patients, lot II – 30 (41.6%) patients. On completing antiviral therapy, 15 (10.4%) patients maintained severe thrombocytopenia ($52-69 \times 10^9/l$): 6 (8.3%) of Ist lot and 9 (12.5%) patients from lot II (Table 2). After treatment, moderate thrombocytopenia was maintained in 69 (47.9%) patients: 39 (54.1%) in Ist lot, 30 (41.6%) patients in the second lot. Normal platelet values ($>120 \times 10^9/l$), at initiation of antiviral therapy presented 45 (31.2%) patients: in Ist lot – 19 (26.3%) patients and 26 (36.1%) in lot II. At the end of treatment, normal platelet values registered 60 (41.6%) patients ($p < 0.001$): 27 (37.5%) patients in Ist lot, 33 (45.8%) patients in lot II (Table 2). However, in the II lot the number of patients with normal platelet values after treatment was higher (45.8%) compared to lot I (37.5%).

Severe thrombocytopenia has been associated with an advanced degree of fibrosis at patients in both groups. Thus, at the initiation of antiviral therapy 1 patient (Ist lot) with severe thrombocytopenia, had 12.7 kPa (F3 stage after The Metavir scale), and 30 patients presented F4 stage of fibrosis: 4 patients F4 stage (14-20 kPa), and 26 patients had an advanced degree of fibrosis (>20 kPa). Of 68 patients with moderate thrombocytopenia, 3 (4.4%) patients (Ist lot) had F3 stage of fibrosis, 65 (95.5%) patients had F4 stage (>14 kPa), and 47 (69.1%) had an advanced degree of fibrosis (>20 kPa). Platelet growth tendency was noted after the second month of treatment regardless of the scheme followed.

It was also noted that, at the initiation of antiviral therapy, patients with severe thrombocytopenia (31 patients) of the Child-Pugh class A were – 10 (32.2%) patients, B – 18 (58%) patients, C – 3 (9.6%) patients. Therefore, severe thrombocytopenia was found to have been associated with an advanced degree of liver damage in 21 (67.7%) patients. At the end of antiviral therapy, out of the 15 patients who retained severe thrombocytopenia: Child-Pugh class A – 2 (13.3%) patients, B – 10 (66.6%) patients, C – 3 (20%) patients.

APRI and Fib-4 scores are considered markers for the assessment of liver fibrosis. The improvement of the APRI score,

Tabelul 2. Evaluarea numărului de trombocite în sânge la inițiere și după tratament.

Table 2. Evaluation of platelet count at initiation and after treatment.

Parametri	I lot // Ist lot (SOF + DCV / LDV + RBV) (n = 72)		II lot // IInd lot (SOF + DCV / LDV) (n = 72)		p
	Inițierea tratamentului <i>Treatment initiation</i>	După tratament <i>Post treatment</i>	Inițierea tratamentului <i>Treatment initiation</i>	După tratament <i>Post treatment</i>	
Trombocite ($\times 10^9$), $M \pm DS$ Platelets ($\times 10^9$), $M \pm SD$	105,0 \pm 40,4	123,0 \pm 42,3	115,0 \pm 47,9	126,6 \pm 41,0	ns
▪ $25-69 \times 10^9/l$	15 (20,8%)	6 (8,3%)	16 (22,2%)	9 (12,5%)	ns
▪ $70-120 \times 10^9/l$	38 (52,7%)	39 (54,1%)	30 (41,6%)	30 (41,6%)	<0,05
▪ $>120 \times 10^9/l$	19 (26,3%)	27 (37,5%)	26 (36,1%)	33 (45,8%)	<0,01

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

tul cu PAAD, se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite) (Tabelul 2).

Valoarea medie a scorului APRI la inițierea terapiei antivirale a constituit $2,6 \pm 1,6$ în I lot și $2,6 \pm 1,8$ pentru lotul II. Scorul APRI $<0,5$, ceea ce ar indica lipsa fibrozei, a fost identificat la 10 (6,9%) pacienți, care fiind evaluați prin Fibroscan aveau gradul de fibroză F3 ($>12,5$ kPa) după scara Metavir. Totodată, un scor APRI mai mare ca 2 a fost înregistrat la 63 (43,7%) pacienți, iar gradul de fibroză apreciat prin Fibroscan a fost >20 kPa. La 6 luni după tratament, acești pacienți, aveau scorul APRI cuprins între 1 și 2, iar valoarea Fibroscanului s-a redus nesemnificativ, indicând fibroza avansată (F4 >20 kPa). În studiul nostru am făcut corelația între valorile scorului APRI și Fibroscan la inițierea terapiei antivirale și la 6 luni după tratament. Am remarcat că, la inițierea tratamentului antiviral, scorul APRI este în corelație cu valorile Fibroscanului. Totuși, analizând valoarea APRI la inițiere și la 6 luni după finalizarea tratamentului se remarcă o scădere statistic semnificativă $p < 0,001$ (Tabelul 3).

Rezultate asemănătoare au fost remarcate și pentru scorul Fib-4. La analiza concordanței dintre testele de evaluare a fibrozei (Fibroscan versus Fib-4), 8 (5,5%) pacienți prezentau fibroză ușoară conform markerilor serologici (Fib-4 $<1,45$), dar avansată la examinarea elastografică, gradul de fibroză a fost apreciat ca unul avansat (F3 $>12,5$ kPa). Dacă la inițierea terapiei antivirale 99 (68,7%) pacienți prezentau Fib-4 $>3,25$ (I lot – 52 (72,2%) pacienți, lotul II – 47 (65,2%) pacienți), la 6 luni după tratament numărul pacienților cu valoarea Fib-4 $>3,25$ s-a redus la 64 (44,4%) pacienți ($p < 0,05$) (Tabelul 3). Totuși, Fib-4 a fost corelat strâns cu rezultatele Fibroscanului pentru scoruri $<1,45$ sau $>3,25$.

after treatment with DAA, is explained by the normalization of liver enzymes and the increase in the number of platelets) (Table 2).

The mean APRI score at initiation of antiviral therapy was 2.6 ± 1.6 in Ist lot and 2.6 ± 1.8 for lot II. The APRI score <0.5 , which would indicate a lack of fibrosis, was identified in 10 (6.9%) patients, who, evaluated by Fibroscan, had the degree of fibrosis F3 (>12.5 kPa) according to Metavir scale. However, an APRI score higher than 2 was recorded in 63 (43.7%) patients, and the degree of fibrosis assessed by Fibroscan was >20 kPa. Six months after treatment, these patients had an APRI score between 1 and 2, and the value of Fibroscan decreased insignificantly, indicating advanced fibrosis (F4 >20 kPa). In our study we made the correlation between the values of the APRI and Fibroscan score at the initiation of antiviral therapy and 6 months after treatment. We noted that when initiating antiviral treatment, the APRI score is in correlation with Fibroscan values. Nevertheless, looking at the APRI value at initiation and 6 months after the end of treatment, a statistically significant decrease $p < 0.001$ is observed (Table 3).

Similar results were noted for the Fib-4 score as well. Evaluating the concordance between fibrosis evaluation tests (Fibroscan versus Fib-4), 8 (5.5%) patients had mild fibrosis according to serological markers (Fib-4 <1.45), but advanced on elastographic examination, the degree of fibrosis was assessed as an advanced one (F3 >12.5 kPa). If at initiation of antiviral therapy 99 (68.7%) patients presented Fib-4 >3.25 (Ist lot – 52 (72.2%) patients, lot II – 47 (65.2%) patients), 6 months after treatment the number of patients with Fib-4 >3.25 was reduced to 64 (4.4%) patients ($p < 0.05$) (Table 3).

Tabelul 3. Dinamica scorului APRI și FIB-4 la inițiere și după tratamentul antiviral.

Table 3. Dynamics of APRI and FIB-4 score at initiation and after antiviral treatment.

APRI					
Valoarea scorurilor Scor values	Lotul I // Ist lot SOF+DCV / LDV + RBV (n = 72)		Lotul II // IInd lot SOF + DCV / LDV (n = 72)		p
	La inițiere Treatment initiation	6 luni după tratament 6 months after treatment	La inițierea Treatment initiation	6 luni după tratament 6 months after treatment	
	M±DS M±SD	$2,6 \pm 1,6$	$0,6 \pm 0,2$	$2,6 \pm 1,8$	
<1	13 (18%)	63 (87,5%)	20 (27,7%)	63 (87,5%)	<0,001
1-2	24 (33,3%)	9 (12,5%)	24 (33,3%)	8 (11,1%)	<0,001
>2	35 (48,6%)	0	28 (38,8%)	1(1,3%)	<0,001
Fib-4					
M±DS M±SD	$6,5 \pm 3,3$	$3,4 \pm 1,2$	$6,9 \pm 4,4$	$3,2 \pm 1,4$	ns
<1,45	4(5,5%)	7 (9,7%)	4 (5,5%)	11 (15,2%)	ns
1,45-3,25	16 (22,2%)	26 (36,1%)	21 (29,1%)	36 (50%)	<0,01
>3,25	52 (72,2%)	39 (54,1%)	47 (65,2%)	25 (34,7%)	<0,05

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Tabelul 4. Evoluția valorilor transaminazelor la inițiere și după tratament.**Table 4.** Evolution of transaminase values at baseline and after treatment.

Valorile parametrilor Parameter values	I lot (SOF + DCV / LDV + RBV) (n = 72)		II lot (SOF + DCV / LDV) (n = 72)		p
	La inițierea tratamentului	La sfârșitul tratamentului	La inițierea tratamentului	La sfârșitul tratamentului	
ALAT, U / l	92,4 ± 41	27,0 ± 7,5	110,9 ± 58,5	27,7 ± 7,1	ns
▪ N (0-49 U / l)	17 (23,6%)	69 (95,8%)	10 (13,8%)	67 (93%)	
▪ <2N	28 (38,8%)	2 (2,7%)	3 (43%)	5 (6,9%)	<0,001
▪ >2N	27 (37,5%)	1 (1,3%)	31 (43%)	0	
ASAT, U / l	88,5 ± 40,4	32,5 ± 10,1	98,6 ± 51,8	29,3 ± 7,1	ns
▪ N (0-46 U / l)	17 (23,6%)	65 (90,2%)	13 (18%)	66 (91,6%)	
▪ <2N	29 (40,2%)	6 (8,3%)	32 (44,4%)	6 (8,3%)	<0,001
▪ >2N	26 (36,1%)	1 (1,3%)	27 (37,5%)	0	

Asocierea dintre SOF / DCV cu sau fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 91% dintre pacienți au avut valori normale în ambele loturi), înregistrându-se răspunsul biochimic. În ambele loturi, normalizarea transaminazelor s-a înregistrat încă din a doua săptămână de tratament cu PAAD. Nivelurile ALAT au fost corelate cu valorile FH la inițierea terapiei antivirale. Astfel, s-a remarcat că valorile înalte ale ALAT au fost însoțite de valori mari ale fibrozei hepatice, apreciate prin Fibroscan. Totodată, la inițierea terapiei antivirale, 5 (16,1%) pacienți din cei 31 cu trombocitopenie severă ($25-69 \times 10^9 / l$) au avut valorile normale ale ALAT, iar 14 (45,1%) au prezentat valori ale ALAT >2N. Din cei 68 pacienți cu trombocitopenie moderată ($70-120 \times 10^9 / l$): 11 (16,1%) pacienți au avut valori normale ale ALAT, iar 32 (84,2%) pacienți au avut valori ALAT >2N.

Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV și ARN-VHC nedetectabil după 6 luni de la finalizarea terapiei, au prezentat 135 (93,7%) pacienți: în I lot – 68 (94,4%) pacienți și 67 (93%) pacienți în al II-lea lot. Eșec la tratament au prezentat 9 (6,2%) pacienți. De asemenea, s-a constatat că pacienții cu eșec la tratament au prezentat un grad avansat de fibroză (>20 kPa, scara Metavir) și trombocitopenie semnificativă ($55-80 \times 10^9 / l$).

Discuții

Scopul studiului nostru a fost de a evalua efectul terapiei PAAD asupra trombocitopeniei asociate infecției cu VHC și modificarea nivelului trombocitelor în timpul și după tratament.

Trombocitopenia secundară infecției cu VHC are o fiziopatologie multifactorială și rămâne o problemă majoră, în special la pacienții cu ciroză hepatică. Mecanisme implicate în fiziopatologia trombocitopeniei, inclusiv efectele directe ale virusului și anticorpilor antiplachetari pot sta la baza îmbunătățirii numărului de trombocite după tratamentul cu PAAD. Unele studii au arătat că VHC în sine ar putea fi asociat direct cu scăderea numărului de trombocite [5, 9].

Terapia de primă linie, cu PAAD, pentru infecția cu VHC, a

However, Fib-4 was closely correlated with Fibroscan results for scores <1.45 or >3.25.

The association between SOF / DCV with / without RBV has obviously influenced hepatocytolysis syndrome in patients with cirrhosis of the liver, with the transaminases profile improving significantly at the end of treatment (over 91% of patients had normal values in both lots), with biochemical response. In both lots, the normalization of transaminases was recorded as early as the second week of treatment with DAA. ALAT levels were correlated with FH values at initiation of antiviral therapy. Thus, it was noted that the high values of ALAT were accompanied by high values of liver fibrosis, appreciated by Fibroscan. At the same time, at the initiation of antiviral therapy, 5 (16.1%) patients out of 31 with severe thrombocytopenia ($25-69 \times 10^9 / l$) had normal ALAT values, and 14 (45.1%) had ALAT values >2N. Of the 68 patients with moderate thrombocytopenia ($70-120 \times 10^9 / l$): 11 (16,1%) patients had normal ALAT values, and 32 (84.2%) patients had ALAT values >2N.

Sustained virological response to treatment with DAA, with or without RBV and non-detectable HCV-RNA 6 months after completion of therapy, presented 135 (93.7%) patients: in Ist lot – 68 (94.4%) patients and 67 (93%) patients in the second lot. Treatment failure presented 9 (6,2%) patients. Patients with treatment failure were also found to have advanced levels of fibrosis (>20 kPa, Metavir scale) and significant thrombocytopenia ($55-80 \times 10^9 / l$).

Discussion

The purpose of our study was to assess the effect of DAA therapy on thrombocytopenia associated with HCV infection and changes in platelet levels during and after treatment.

Thrombocytopenia secondary to HCV infection has a multifactorial physiopathology and remains a major problem, especially in patients with liver cirrhosis. Mechanisms involved in the physiopathology of thrombocytopenia, including direct effects of the virus and antiplatelet antibodies may stand the basis for improving platelet counts after treatment with DAA. Some studies have shown that HCV itself could be directly associated with decreased platelet counts [5, 9].

demonstrat rezultate bune prin obținerea RVS, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică.

Aly M. El-Kholya *et al.* (2020) au investigat relația dintre VHC și numărul de trombocite în sângele periferic după tratamentul cu interferon (IFN). IFN agravează trombocitopenia datorită efectelor sale secundare, astfel, evaluarea ameliorării trombocitopeniei în timpul tratamentului infecției cu VHC este dificilă. PAAD ameliorează trombocitopenia după obținerea RVS, iar modificările numărului de trombocite sunt mai mari comparativ cu pacienții care au urmat terapia cu IFN [4, 6].

Am observat că în timpul tratamentului cu PAAD, numărul de trombocite a crescut mai mult începând cu a 8-a săptămână. Acest efect este mai puțin probabil să fie cauzat de o ameliorare a fibrozei hepatice într-un timp atât de scurt. Totuși, un alt studiu a arătat că numărul de trombocite a fost mai mare decât valoarea inițială după urmărirea pe termen mai lung, până la 72 de săptămâni după finalizarea tratamentului cu PAAD [9]. Acest efect pe termen lung poate fi legat de ameliorarea fibrozei hepatice.

Studiile au arătat, că majoritatea pacienților tratați cu PAAD prezintă o îmbunătățire a funcției hepatice după obținerea unui RVS. Totuși, unii pacienții cu ciroză hepatică păstrează valori anormale persistente ale testelor funcției hepatice chiar și după obținerea RVS [6]. Astfel de rezultate au fost obținute și în cercetarea noastră.

Rezultatele terapiei cu PAAD la pacienții cu trombocitopenie asociată infecției cu VHC și boală hepatică compensată (Child-Pugh A) sunt comparabile cu pacienții non-cirofici [10].

Studiul nostru, precum și alte cercetări, au arătat, că pacienții cu stadiul Child-Pugh B și C au înregistrat o creștere a numărului de trombocite mai lentă comparativ cu pacienții aflați în stadiul Child-Pugh A [2, 4, 6]. De asemenea, a existat o asocieră dintre gradul de fibroză și gradul trombocitopeniei. Majoritatea pacienților cu trombocitopenie severă au prezentat un grad avansat de fibroză (F4 >20 kPa). Totuși, numărul de trombocite crește treptat și constant în timpul și după tratamentul cu PAAD, indiferent de schema de tratament urmată și gradul de decompensare.

În studiul efectuat de Yuya Seko *et al.* (2020) s-a arătat că, oscilațiile numărului de trombocite după obținerea RVS realizat prin terapia cu PAAD este legat de schimbarea volumului ficatului. Prin urmare, cei care prezintă o ameliorare mai lentă a numărului de trombocite prezintă, o capacitate regenerativă mai redusă a ficatului [6]. Astfel, numărul de trombocite după RVS obținut de terapia cu PAAD poate fi considerat un marker hepatic neinvaziv de regenerare hepatică și, prin urmare, trebuie monitorizat în timp.

Concluzii

1. Tratamentul antiviral cu SOF și DCV / LDV, cu sau fără RBV, cu durată de 12-24 săptămâni, a permis obținerea unui RVS la 93,7% din pacienții cu ciroză hepatică virală C (I lot – 68 (94,4%) pacienți și 67 (93%) pacienți în al II-lea lot).

2. Răspuns biochimic la tratamentul antiviral în ciroza hepatică virală C a fost obținut la peste 91% pacienți, la o bună

First-line therapy with DAA for HCV infection has displayed good results by obtaining SVR, including in patients with cirrhosis of the liver.

Aly M. El-Kholya *et al.* (2020) investigated the relationship between HCV and platelet count in peripheral blood after interferon (IFN) treatment. IFN worsens thrombocytopenia due to its side effects, thus assessing the improvement of thrombocytopenia during treatment of HCV infection is difficult. DAAP improves thrombocytopenia after obtaining SVR, and changes in platelet count are greater compared to patients who have followed IFN therapy [4, 6].

I noticed that during treatment with DAA, the number of platelets increased more starting with the 8th week. This effect is less likely to be caused by an improvement in liver fibrosis in such a short time. However, another study showed that the platelet count was higher than the initial value after longer-term follow-up, up to 72 weeks after completion of DAA treatment [9]. This long-term effect can be related to the improvement of liver fibrosis.

Studies have shown that most patients treated with DAA experience an improvement in liver function after obtaining an SVR. However, some patients with liver cirrhosis retain persistent abnormal levels of liver function tests even after obtaining SVR [6]. Such results have also been achieved in our research.

The results of DAA therapy in patients with HCV associated thrombocytopenia and compensated liver disease (Child-Pugh A) are comparable to non-cirrhotic patients [10].

Our study, as well as other researches, showed that patients with the Child-Pugh B and C stages experienced a slower increase in platelet count compared to patients in Child-Pugh stage A [2, 4, 6]. There was also an association between the degree of fibrosis and the degree of thrombocytopenia. Most patients with severe thrombocytopenia had an advanced degree of fibrosis (F4 >20 kPa). However, the number of platelets increases gradually and steadily during and after treatment with DAA, regardless of the treatment regimen followed and the degree of decompensation.

In the study conducted by Yuya Seko *et al.* (2020) it was shown that the oscillations in the number of platelets after obtaining SVR performed by DAAP therapy are related to the change in liver volume. Therefore, those who show a slower improvement in the number of platelets present a lower regenerative capacity of the liver [6]. Thus, the number of platelets after SVR obtained by DAA therapy can be considered a non-invasive liver marker of liver regeneration and should therefore be monitored over time.

Conclusions

1. Antiviral treatment with SOF and DCV / LDV, with or without RBV lasting 12-24 weeks allowed the achievement of a SVR in 93,7% of patients with viral C cirrhosis (Ist lot – 68 (94,4%) patients and 67 (93%) patients in the II lot).

2. Biochemical response to antiviral treatment in viral C hepatic cirrhosis has been achieved in more than 91% pa-

parte normalizarea s-a remarcat deja din a doua săptămână de tratament.

3. Pacienții cu un grad avansat de afectare hepatică (stadiul Child-Pugh B și C) au înregistrat o creștere a numărului de trombocite mai lentă comparativ cu pacienții aflați în stadiul Child-Pugh A.

4. Există o asociere dintre gradul de fibroză și gradul trombocitopeniei, astfel, similar fibroscanului, valorile scorului APRI și Fib-4 au suferit ameliorări semnificative statistic la 6 luni de la obținerea RVS ($p < 0,01$), majoritatea valorilor fiind mai mici de 3.

5. Tratamentul în ansamblu a fost bine tolerat în ambele loturi și nu s-au înregistrat întreruperi ale terapiei cu PAAD.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului, designului și la redactarea lucrării. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

tients, to a large extent normalization has already been observed within the second week of treatment.

3. Patients with an advanced degree of liver damage (Child-Pugh B and C stages) experienced a slower increase in platelet count compared to patients in the Child-Pugh A stage.

4. There is an association between the degree of fibrosis and the degree of thrombocytopenia, thus, similar to fibroscan, the values of the APRI and Fib-4 score underwent statistically significant improvements 6 months after obtaining SVR ($p < 0.01$), the majority of the values being less than 3.

5. Treatment was generally well tolerated in both lots and there were not registered any discontinuations of DAA therapy.

Declaration of conflict of interests

Authors certify the absence of conflict of interest

Author contributions

The authors have equally contributed to the manuscript drafting, design and at paper editing. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Referințe / references

- Louie K, Micallef J, Pimenta J, Forssen U. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *J Viral Hepat.*, 2011; 18:1-7.
- Dahal S., Upadhyay S., Banjade R. *et al.* Thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2017; 9 (1): e2017019.
- Aref S., Sleem T., El Menshawy N. *et al.* Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology*, 2009; 14 (5): 277-281.
- El-Kholya A., Shoeib S., Zagla H., Abdelhafez M. Effect of direct-acting antiviral agents on hepatitis C virus-associated thrombocytopenia. *Menoufia Medical Journal*, 2020; 33 (1): 76-81.
- Yen-Chun Chen, Chih-Wei Tseng, Kuo-Chih Tseng. Rapid platelet count improvement in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia receiving direct-acting antiviral agents. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99 (19): e20156.
- Yuya Seko, Michihisa Moriguchi, Aya Takahashi, Shinya Okishio, Seita Kataoka *et al.* The association between the platelet count and liver volume in compensated cirrhosis patients after the eradication of hepatitis C virus by direct-acting antivirals. *Internal Medicine*, 2020; 59 (15): 1811-1817.
- Berliba E., Dumbrava V.-T., Peltec A. *et al.* Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2016; 4 (68): 35-38.
- Castéra L., Vergniol J., Foucheret J. *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005; 128 (2): 343-50.
- Gómez-Camarero J., Linares P., Calvo S. *et al.* Long-term evolution of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis after sustained virological response with direct antiviral agents. *J Hepatol*, 2018; 68: S549.
- Sigal S., Sherman Z., Jesudian A. Clinical implications of thrombocytopenia for the cirrhotic patient. *Hepat Med*, 2020; 12: 49-60.