



Ieva Tolmane

**HRONISKA C VĪRUSHEPATĪTA
ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTU
IETEKMĒJOŠO FAKTORU
IZPĒTE**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – internā medicīna – infektoloģija

Rīga, 2012

1053343



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Ieva Tolmane

HRONISKA C VĪRUSHEPATĪTA
ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTU
IETEKMĒJOŠO FAKTORU IZPĒTE

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna – infektoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med., profesore **Baiba Rozentāle**

Dr. med., docents **Raimonds Sīmanis**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta
“Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei
Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu.

Rīga, 2012

0221007684

ANOTĀCIJA

Promocijas darba tēma. Hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošo faktoru izpēte.

Ievads. Hronisks C vīrushepatīts tā izplatības un klīniskās norises dēļ ir kļuvis par vienu no aktuālākajām infekcijas slimībām pasaulē. Šobrīd inficēto skaits pasaulē ir aptuveni 170 miljoni [1, 2], dažādos avotos dati svārstās no 130 – 210 miljoniem [3, 4, 5], bet Eiropā pārsniedz 9 miljonus [6]. Hroniska C vīrushepatīta izplatība Latvijā ir relatīvi augsta. Antivielu prevalence ir 2,4%, HCV-RNS prevalence 1,7% [7], tas nozīmē, ka Latvijā varētu būt gandrīz 40 tūkstoši hroniska C hepatīta pacienti. Neārstējot C hepatītu, ~20% pacientu slimība lēni progresē, veidojas aknu ciroze, kas var dekompensēties, kā arī attīstīties hepatocelulāra karcinoma [5]. Hroniska VHC progresēšanu var apturēt medikamentoza terapija. Visefektīvākā mūsdienās ir pegilētā interferona kombinācija ar ribavirīnu 24-48 nedēļas ilgi, tomēr tās efektivitāte nepārsniedz 63% [8, 9, 10, 5]. Hroniska VHC terapijas ilguma, blakņu un augsto izmaksu dēļ ļoti svarīgi noteikt faktorus, kas ietekmē ārstēšanas rezultātu. Līdz šim pētīti un zināmi vairāki iemesli, kas ietekmē hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu. Pirmkārt, tie ir paša pacienta faktori un blakus slimības – vecums, dzimums, rase, ģenētiskie faktori, aptaukošanās, insulīna rezistence, smēķēšana, alkohola lietošana, katra individuālā organisma reakcija, izstrādājot neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu, līdz ar to, mazinot tā efektivitāti [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21], otrkārt, vīrusa faktori – genotips, vīrusa slodze [5, 22], treškārt, slimības stadija terapijas uzsākšanas brīdī – taukainā hepatoze, fibrozes pakāpe, iekaisuma aktivitāte, ciroze [23, 24]. Tāpēc svarīgi ir noteikt, apkopot un analizēt hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus, lai maksimāli novērstu negatīvo ietekmi jau pirms terapijas uzsākšanas un uzlabotu ārstēšanas rezultātus. Savukārt pacientiem, kuriem terapija bijusi neefektīva, būtu svarīgi mazināt negatīvos faktorus pirms atkārtota terapijas kursa uzsākšanas.

Mērķis. Noteikt un analizēt hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus, lai prognozētu izārstēšanās iespēju.

Metodes. Pētījumā iekļauti 299 hroniska C vīrushepatīta pacienti, kuri novērojās Latvijas Infektoloģijas centrā un plānoja uzsākt ārstēšanu no 2009. līdz 2011.gadam. Diagnoze apstiprināta, veicot HCV-RNS testu ar PĶR metodi. Visi pacienti bija baltās rases indivīdi, viņu vidējais vecums 38 gadi, vīrieši 165 (55%), sievietes 134 (45%).

Šī pētījuma ietvaros 223 (74%) pacienti ārstēšanā saņēma pegilēto interferonu alfa 2a 180µg/nedēļā, 71 (23,7%) pacients saņēma pegilēto interferonu alfa 2b 1,5µg/kg/nedēļā kombinācijā ar ribavirīnu 800 – 1200 mg/dienā, 2 pacienti saņēma interferonu alfa 2a 180 µg/nedēļā monoterapijā, 1 pacients saņēma cilvēka leukocītu interferonu alfa jeb multiferonu kombinācijā ar ribavirīnu, 2 pacienti neuzsāka C hepatīta terapiju.

Visi pacienti, kuri pabeidza ārstēšanās kursu (n=264), sadalīti 2 grupās saistībā ar terapijas rezultātu – izārstētie (atbrīvojušies no C hepatīta vīrusa) un neizārstētie (pēc terapijas pārtraukšanas vīruss joprojām nosakāms pacienta asinīs). Abu grupu pacientiem veikti dažādi izmeklējumi (noteikti pacienta faktori, vīrusa faktori, slimības stadija), lai noteiktu C hepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus.

Pētījums veikts Latvijas Infektoloģijas centrā no 2008. līdz 2012.gadam.

Atzinumu pētījuma veikšanai ir devusi Neatkarīgā zāļu un farmaceitisko produktu izpētes Ētikas Komiteja, un tas ir veikts, saskaņā ar Helsinku deklarāciju un citiem atbilstošiem starptautiskiem un Latvijas Republikas likumiem. Pirms iekļaušanas pētījumā tā dalībnieki deva rakstisku informētas personas piekrišanu.

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammas SPSS v.15.0 un Microsoft Office Excel v.11. Hroniska VHC izārstēšanās prognozes modelis izveidots, lietojot binārās loģistiskās regresijas metodi.

Rezultāti. No visiem pētījumā iekļautajiem un ārstētajiem pacientiem izārstējušies 53% (n=140), nav izārstējušies 47% (n=124) pacientu. Gados jaunāki pacienti izārstējas biežāk (58,6%, n=112), salīdzinot ar gados vecākiem pacientiem (38,9%, n=28). Izārstēto grupā pacientiem bija zemāks vidējais ķermeņa svars – vidēji 76,8 (±14,1) kg, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur tas ir vidēji 83,5 (±16,6) kg, $p=0,005$. Izārstēto pacientu grupā novērots zemāks KMI, vidēji 25,09 (±4,13) kg/m², salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur tas ir vidēji 27,25 (±4,54) kg/m², $p=0,002$. Neizārstēto grupā vidējā GGT aktivitāte bija augstāka (Me = 63,5 V/l), salīdzinot ar izārstēto pacientu grupu (Me = 36,0 V/l), $p=0,000$. Vidējais insulīna līmenis neizārstēto grupā bija augstāks – Me=11,0 µIU/ml, salīdzinot ar vidējo insulīna līmeni izārstēto pacientu grupā Me=8,3 µIU/ml, $p=0,026$. Atšķirības starp grupām novērotas, salīdzinot vidējos insulīna rezistences rādītājus. Neizārstēto pacientu grupā IR HOMA bija 2,51, bet izārstēto grupā – 1,78, $p=0,031$. Izārstēto grupā vidējais HAI indekss bija 6,38, neizārstēto grupā – 7,11, $p=0,038$. Neizārstēto pacientu grupā biežāk – 11 pacientiem (9,7% gadījumu) konstatēja hemosiderīna klātbūtni aknu audos, salīdzinot ar izārstēto pacientu grupu kur to novēroja tikai 2 pacientiem (1,6%

gadījumu), $p=0,008$. Neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu tika konstatētas 5% pacientu abās grupās. Ar HCV 2. vai 3.genotipu pacienti izārstējās biežāk – līdz 82% ($n=65$), salīdzinot ar HCV 1.genotipu, kas izārstējās vidēji 40,5% gadījumu ($n=75$). Biežāk izārstējās pacienti ar IL 28B CC genotipu – 89,7% ($n=35$), salīdzinot ar ne-CC genotipa apakšgrupu, kur izārstējās 59,8% pacientu ($n=52$), $p=0,001$.

Balstoties uz 3 nozīmīgākajiem ārstēšanu ietekmējošiem faktoriem (HCV genotips, KMI un HAI), šajā promocijas darbā izstrādāts C hepatīta izārstēšanās prognozes modelis, pielietojot binārās loģistiskās regresijas metodi. Hroniska C vīrushepatīta izārstēšanās iespēja katram konkrētam pacientam prognozējama pēc vienādojuma:

$$p=1/(1+e^{-z}),$$

$$\text{kur } z = \text{KMI} \times (-0,126) + \text{HCV genotips} \times 2,377 + \text{HAI indekss} \times (-0,191) + 2,502.$$

HCV genotips:

1.genotips – 1,

2., 3.genotips – 2.

Izmantojot šo modeli, izārstēšanās prognoze aprēķināma ar 78,7% precizitāti.

Secinājumi. Pacienta vecums, svars, KMI , GGT aktivitāte, insulīna līmenis, insulīna rezistence, hemosiderīna klātbūtne aknu audos, IL 28B gēna polimorfisms, HCV genotips, fibrozes pakāpe un HAI ir hroniska C hepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošie faktori. Pacienta svars un KMI ir hroniska C hepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējoši faktori, kurus, iespējams, varētu koriģēt pirms terapijas uzsākšanas, lai uzlabotu terapijas rezultātu.

Izmantojot hroniska C vīrushepatīta izārstēšanās prognozes modeli, iespējams paredzēt izārstēšanās iespēju.

ANNOTATION

The theme of promotional thesis. Study of factors influencing chronic viral hepatitis C treatment results.

Background. Due to its distribution and clinical course, chronic viral hepatitis C has become one of the most common infectious diseases in the world. At present the number of the infected in the world is about 170 million [1, 2], but in Europe it exceeds 9 million [6]. The incidence of chronic viral hepatitis C in Latvia is relatively high. The antibody prevalence is 2.4%, HCV-RNS prevalence is 1.7% [7], and it means that in Latvia there might be almost 40 000 chronic hepatitis C patients. If not treated, about 20% of patients are known to develop liver cirrhosis within 10-20 years and hepatocellular carcinoma [5]. The progression of the chronic viral hepatitis C can be stopped with medical treatment. The combination of pegylated interferon and ribavirin for 24 to 48 weeks is the most effective regimen nowadays; nevertheless, SVR can be achieved not more than in 63% of patients [5, 8, 9, 10]. Due to length, side effects and relatively high expenses of the treatment of chronic viral hepatitis C, it is crucial to identify the factors influencing therapy results. Various factors are known to determine and affect the outcome of treatment. First of all, these are the patient's own factors and co-morbidities – age, sex, race, genetic factors, obesity, insulin resistance, smoking, alcohol consumption, each individual's body reaction by developing neutralizing antibodies against alpha interferon, consequently, reducing its effectiveness [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21], secondly, viral factors – genotype, viral load [5, 22], thirdly, morphological changes before the therapy – fatty liver, degree of fibrosis, activity of inflammation, cirrhosis [23, 24]. It is, therefore, important to find any factor influencing the treatment result and to correct it, as far as possible, prior to starting the therapy, in order to achieve maximum good therapeutic result.

Aim. To determine and analyze the factors influencing chronic viral hepatitis C treatment result in order to predict SVR.

Methods. 299 chronic viral hepatitis C patients were included in the study, who had attended LIC out-patient department in the period from 2009 till 2011. The diagnosis of chronic VHC was confirmed performing HCV-RNA test by PCR method. All patients were white race individuals, their mean age was 38 years, males – 165 (55%), females – 134 (45%). Within this study 223 (74%) patients received pegylated

interferon alpha 2a 180 µg/week, 71 (23.7%) patients received pegylated interferon alpha 2b 1.5 µg/kg/week in combination with ribavirin 800 – 1200 mg/day, 2 patients received interferon alpha 2a 180 µg/week in monotherapy, 1 patient received multiferon in combination with ribavirin, 2 patients did not undertake hepatitis C therapy.

All patients who completed the treatment course (n=264) were divided into 2 groups regarding therapy result – responders (achieved SVR) and nonresponders (have not achieved SVR). In order to make the analysis of the factors influencing results of chronic VHC treatment, there were different factors analyzed for the patients of both groups (patient's factors, viral factors, morphological changes).

The research was confirmed by The Independent Ethics Committee for clinical investigation of drugs and pharmaceutical products, and the work was done in accordance with the international and LR laws and Helsinki declaration. Before undertaking the study, each patient gave a written consent for the participation in the study.

The data statistical processing was done using the computer programs SPSS v.15.0, MelCalc v12.0 and Microsoft Office Excel v.11. Binary logistic regression was used to develop the model for chronic VHC treatment result prognosis.

Results. From all the included and treated chronic hepatitis C patients in the study –responders are 140 (53%), nonresponders – 124 (47%). Patients of younger age (under 45 years) responded to therapy more often (58.6%, n=112), comparing to much older patients (over 46 years) (responded – 38.9%, n=28). In the group of responders there was diagnosed a lower body weight, on average 76.8 (±14.1) kg, in comparison to a nonresponders group, where it was on average 83.5 (±16.6) kg, $p=0.005$. In responders group there was observed a lower BMI, on average 25.09 (±4.13) kg/m² in comparison to nonresponders group where it is on average 27.25 (±4.54) kg/m², $p=0.002$. In the nonresponders group the mean GGT activity was higher (Me = 63.5 U/l) in comparison to the responders group (Me = 36.0 U/l), $p=0.000$. The mean insulin level in nonresponders group was higher – Me=11.0 µIU/ml, in comparison to the mean insulin level in the responders group Me=8.3 µIU/ml, $p=0.026$. The differences between the groups were observed comparing the mean insulin resistance parameters. In the nonresponders group IR HOMA was 2.51, but in the responders group – 1.78, $p=0.031$. In the responders group the mean HAI index was 6.38, in the nonresponders group – 7.11, $p=0.038$. In the nonresponders group more often – 11 patients (9.7% cases) were diagnosed hemosiderin in the liver tissues in comparison to the responders

group were it was observed only in 2 patients (1.6% cases), $p=0.008$. Positive neutralizing antibodies to alpha interferon were found in 5% of patients in both groups. Patients with HCV 2nd or 3rd genotype responded more often to therapy – 82.3% (65 patients), comparing to the 1st genotype patients who responded rarer to therapy – 40.5% (75 patients), $p=0.000$. Patients with IL 28B gene CC genotype achieved SVR in 89.7% ($n=35$), but patients with non-CC genotype achieved SVR in 59.8% ($n=52$), $p=0.001$.

On the basis of 3 significant factors influencing the treatment result (HCV genotype, BMI and HAI), the model to predict the possibility to respond to therapy was developed, using binary logistic regression. The possibility to achieve SVR can be predicted for every patient by equation:

$$p=1/(1+e^{-z}),$$

$$z = \text{BMI} \times (-0.126) + \text{HCV genotype} \times 2.377 + \text{HAI index} \times (-0.191) + 2.502.$$

HCV genotype:

$$1^{\text{st}} \text{ genotype} - 1,$$

$$2^{\text{nd}} \text{ or } 3^{\text{rd}} \text{ genotype} - 2.$$

Using this model, prognosis for response to therapy can be calculated by 78.7% precision.

Conclusions. The patient's age, body weight, BMI, GGT activity, level of insulin, insulin resistance, hemosiderosis, IL 28B gene polymorphism, HCV genotype, fibrosis stage and HAI are factors influencing treatment result of chronic viral hepatitis C. Body weight and BMI possibly can be corrected prior to starting the therapy, in order to achieve maximum good therapeutic result.

It is possible to predict the treatment result of chronic viral hepatitis C, using developed predictive model.

SATURS

Anotācija.....	2
Darbā izmantotie saīsinājumi.....	10
Ievads.....	13
1. Literatūras apskats.....	16
1.1. Hroniska C hepatīta izplatība un nozīme veselības aprūpes jomā.....	16
1.1.1. Epidemioloģija.....	16
1.1.2. C hepatīta vīruss, tā izplatīšanās ceļi, riska grupas.....	17
1.1.3. C vīrushepatīta dabiskā norise un iznākumi.....	23
1.2. Hroniska C vīrushepatīta ārstēšana.....	26
1.2.1. Ārstēšanā izmantojamie medikamenti.....	29
1.2.2. Ārstēšanas rezultāti.....	30
1.3. Ārstēšanu ietekmējošie faktori.....	32
1.3.1. Pacienta faktori.....	32
1.3.2. Vīrusa faktori.....	40
1.3.3. Slimības stadija – morfoloģiskās izmaiņas.....	41
2. Materiāls un metodes.....	42
2.1. Pētījuma grupas.....	42
2.2. Pētījumā izmantotās metodes.....	45
2.2.1. Hroniska VHC diagnostika.....	46
2.2.2. Citu vīrushepatītu un HIV diagnostika.....	46
2.2.3. Pilna asins aina.....	47
2.2.4. Asins bioķīmiskās analīzes.....	47
2.2.5. IL28B gēna polimorfisma noteikšana.....	48
2.2.6. NtAv noteikšana.....	48
2.2.7. Morfoloģiskā izmeklēšana.....	48
2.2.8. Svara, KMI, kaitīgo faktoru novērtēšana.....	49
2.2.9. Rezultātu statistiskās analīzes metodes.....	50
2.2.10. Binārās loģistiskās regresijas metode.....	51
3. Rezultāti.....	53
3.1. Pacienta faktoru analīze.....	54
3.1.1. Vecums.....	54
3.1.2. Ķermeņa svars.....	55
3.1.3. Ķermeņa masas indekss.....	57
3.1.4. Gamma glutamiltranspeptidāze.....	59
3.1.5. Insulīns.....	63
3.1.6. Insulīna rezistence (HOMA).....	65
3.1.7. Hemosiderīns.....	67
3.1.8. IL 28B gēna polimorfisms.....	69
3.1.9. Neitralizējošo antivielu veidošanās pret alfa interferonu.....	72
3.1.10. Citi pētījumā analizētie faktori.....	73

3.2. Vīrusa faktoru nozīme	73
3.2.1. HCV genotips	73
3.3. Slimības stadijas – morfoloģisko izmaiņu izvērtējums	74
3.3.1. Fibroze	74
3.3.2. Ciroze.....	76
3.3.3. HAI indekss	80
3.4. Interleikīna 28B gēna polimorfisms	81
3.5. Hroniska VHC izārstēšanās prognozes modelis	85
4. Diskusija	100
Secinājumi	110
Praktiskās rekomendācijas	112
Izmantotā literatūra	113
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu.....	133
Pateicības	136
Pielikumi.....	137

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

- a – regresijas konstante
- AFP – alfa fetoproteīns
- Ag – antigēns
- ALAT – alanīnaminotransferāze
- ANA – antinukleārās antivielas
- ANOVA – statistiskā analīze grupu salīdzināšanai (angļu val. – *ANalysis Of VAriance between groups*)
- Anti-HCV – antivielas pret C hepatīta vīrusu
- ASAT – aspartātaminotransferāze
- ASV – Amerikas Savienotās valstis
- Av – antivielas
- b – regresijas koeficienti
- CC – interleikīna 28B kodējošā gēna CC genotips
- CT – interleikīna 28B kodējošā gēna CT genotips
- CD – cukura diabēts
- CD4 – T līdzētājšūnas
- CNR – pētījuma kods
- df – brīvības pakāpju skaits
- e – matemātikas konstante (Eilera skaitlis) = 2,71828
- EASL – Eiropas Aknu slimību pētnieku asociācija (angļu val. – *European Association for the Study of the Liver*)
- EDTA – etilēnamīdtetraacetātskābe
- ELISA – imūnfluorescences reakcija (angļu val. - *enzyme linked immunosorbent assay*)
- Exp (B) – koeficients e^B vai OR (izredžu attiecības) rādītājs
- F - Fišera testa vērtība dispersiju analīzē
- GGT – gamma glutamiltranspeptidāze
- gt – HCV genotips
- HAI – histoloģiskās aktivitātes indekss
- HBs antigēns – B hepatīta virsmas (superficiālais) antigēns
- χ^2 tests – Hī kvadrāta tests
- HCC – hepatocelulāra karcinoma (angļu val. - *hepatocellular carcinoma*)

HCV – C hepatīta vīruss
HCV-RNS –hepatīta C vīrusa ribonukleīnskābe
HLA – cilvēka leukocītu antigēns, cilvēka limfocītu antigēns
HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (angļu val. - *human immunodeficiency virus*)
HOMA-IR – insulīna rezistences novērtēšanas homeostāzes modelis (angļu val. – *homeostasis model assessment of insulin resistance*)
IFN – alfa interferons
IL 28B – interleikīns 28B
INR – starptautiskais asins recēšanas rādītājs (angļu val. – *international normalized ratio*)
IR – insulīna rezistence
IR HOMA – insulīna rezistences novērtēšanas homeostāzes modelis (angļu val. – *homeostasis model assessment of insulin resistance*)
IVNL – intravenozu narkotiku lietotāji
ĶMI – ķermeņa masas indekss
KUS – klīniskā universitātes slimnīca
LIC – Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca, stacionārs „Latvijas Infektoloģijas centrs”
MHC – galvenais (lielais) audu saderības komplekss (angļu val. - *major histocompatibility complex*)
N vai n – subjektu vai mērījumu skaits (angļu val. - *number*)
NAR – normas augšējā robeža
Ne-CC – interleikīna 28B kodējošā gēna CT, TC un TT genotipi
NHANES – ASV veikts nacionālais veselības un uztura izvērtēšanas pētījums (angļu val. – *National Health and Nutrition Examination Survey*)
NK – dabiskā galētājšūna (angļu val. - *natural killer*)
NtAv – neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu
OR – izredžu attiecība (angļu val. - *odds ratio*)
p – varbūtība, būtiskuma līmenis, p vērtība
PEG IFN – pegilētais alfa interferons
PĶR - polimerāzes ķēdes reakcija
RBV - ribavirīns
RSU – Rīgas Stradiņa universitāte
 r_s – Spīrmena korelācijas koeficients

RNS – ribonukleīnskābe
R² – regresijas kvalitātes rādītājs, parāda neatkarīgo mainīgo ietekmes daļu uz atkarīgā mainīgā izkliedi
SD – standartnovirze, standarta statistiskā novirze, standartdeviācija
SE, S.E – standartkļūda (angļu val. - *standard error*)
SIA – sabiedrība ar ierobežotu atbildību
Sig. – nozīmīgums pēc Valda kritērija, parāda, vai neatkarīgajam mainīgajam ietekme ir statistiski nozīmīga
SVR – noturīga virusoloģiska atbilde (angļu val. - *sustained viral response*)
SPSS – statistiskās datu apstrādes programma pētījumiem un aptaujām (angļu val. – *Statistical Package of the Social Science*)
TC – interleikīna 28B kodējošā gēna TC genotips
TI – ticamības intervāls (angļu val. - *confidence interval, CI*)
TNF – tumora nekrozes faktors
TSH – tireoīdstimulējošais hormons
TT – interleikīna 28B kodējošā gēna TT genotips
VHC – C vīrushepatīts
VHB – B vīrushepatīts
US – ultrasonoskopija
z – regresijas vienādojums
Wald – Valda svarīguma kritērijs, jo tas augstāks, jo augstāka neatkarīgā mainīgā nozīme
x – neatkarīgo mainīgo vērtības

IEVADS

C hepatīta vīrusa infekcija ir viens no galvenajiem hronisku aknu slimību iemesliem [2], tā izplatības un klīniskās norises dēļ šī slimība ir kļuvusi par vienu no nozīmīgākajām infekcijas slimībām pasaulē. Šobrīd inficēto skaits pasaulē ir aptuveni 170 miljoni [1], bet Eiropā pārsniedz 9 miljonus [6]. Hroniska C vīrushepatīta izplatība Latvijā ir relatīvi augsta. Antivielu prevalence ir 2,4%, HCV-RNS prevalence 1,7% [7], tas nozīmē, ka Latvijā varētu būt gandrīz 40 tūkstoši hroniska C hepatīta pacienti.

C hepatīta vīruss izplatās, galvenokārt, ar asinīm. Risks inficēties ir intravenozo (arī intranazālo) narkotiku lietotājiem, tetovējumu, manikīra, pedikīra veikšanas laikā, vertikālā ceļā no mātes bērnam, seksuāli-transmisīvā ceļā, dialīzes pacientiem, alkohola lietotājiem [25, 3]. Spānijā, pētot akūta VHC iespējamās inficēšanās ceļus, ir konstatēts, ka vairāk kā puse pacientu pirms saslimšanas bijuši hospitalizēti, tātad inficēšanās ar C hepatīta vīrusu, iespējams, notikusi dažādu medicīnisku manipulāciju laikā [26].

C hepatīta vīrusa infekcija var izpausties kā akūts vai hronisks hepatīts. Akūta infekcija visbiežāk – 50 līdz pat 90% gadījumu norit asimptomātiski, ja tomēr ir klīniskie simptomi, tie izzūd dažu dienu vai nedēļu laikā [27, 28]. Akūts C vīrushepatīts reti izraisa aknu mazspēju, taču līdz 80% gadījumu tas pāriet hroniskā formā. Arī hronisks C vīrushepatīts bieži ir asimptomātiska, lēni progresējoša slimība. C hepatīta vīrusa infekcija ir galvenais iemesls hroniska hepatīta, aknu cirozes, hepatocelulāras karcinomas attīstībai, un aknu transplantācijas nepieciešamībai, ja izveidojusies dekompensēta aknu ciroze vai aknu vēzis [29, 30, 5]. Aptuveni 20% pacientu infekcija progresē līdz cirozei un dekompensētai aknu slimībai 10 – 20 gadu laikā. Hepatocelulāras karcinomas risks pacientiem ar C hepatīta vīrusa izraisītu aknu cirozi ir 1,4% gadā [3]. Tas nozīmē, ka 1,4% aknu cirozes pacientu katru gadu attīstās aknu vēzis.

Šobrīd vienīgi ārstēšana ar medikamentiem un vīrusa eradikācija var apturēt slimības progresēšanu [29]. Ārstējot ar pegilēto interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, noturīgu virusoloģisko atbildi (SVR, *sustained virological response*) var sasniegt 54 – 63% pacientu [29, 31, 32, 33]. Ir vairāki iemesli, kas ietekmē hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu. Pirmkārt, tie ir paša pacienta faktori un blakus slimības – vecums, dzimums, rase, ģenētiskie faktori (t.sk. IL28B gēna polimorfisms), aptaukošanās, insulīna rezistence, cukura diabēts, HIV infekcija, smēķēšana, alkohola lietošana, katra

individuālā organisma reakcija, izstrādājot neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu, līdz ar to, mazinot tā efektivitāti [11, 12, 13, 14, 15, 21, 16, 17, 18, 19, 20], otrkārt, vīrusa faktori – genotips, vīrusa slodze [5, 22], treškārt, slimības stadija terapijas uzsākšanas brīdī – taukainā hepatoze, fibrozes pakāpe, iekaisuma aktivitāte, ciroze [23, 24].

Tāpēc svarīgi ir noteikt, apkopot un analizēt hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus, lai maksimāli novērstu negatīvo ietekmi jau pirms terapijas uzsākšanas un uzlabotu ārstēšanas rezultātus. Savukārt pacientiem, kuriem terapija bijusi neefektīva, būtu svarīgi mazināt negatīvos faktorus pirms atkārtota terapijas kursa uzsākšanas.

Darba aktualitāte

Hronisks C vīrushepatīts ir viena no aktuālākajām infekcijas slimībām pasaulē. Latvijā – varētu būt gandrīz 40 tūkstoši [7] hroniska C vīrushepatīta pacienti. Turklāt liela daļa inficēto nezina par savu slimību, jo sūdzību nav vispār vai ir nespecifiskas. Šie pacienti ir reāls infekcijas avots citu personu inficēšanai. Nereti pirmo reizi pacients uzzina par C hepatīta infekciju tikai aknu cirozes stadijā, kad jau attīstījušās neatgriezeniskas izmaiņas aknās ar dzīvībai bīstamām komplikācijām, piemēram, asiņošanu no varikozi paplašinātām barības vada vēnām.

C hepatīta vīrusa infekcija cilvēku vidū ir konstatēta nesen. Vīruss atklāts tikai 1989.gadā, kad tika noteikts tā genoms. Ir uzskats, ka straujākā pacientu inficēšanās notikusi no pagājušā gadsimta 90-to gadu sākuma (netika testētas donoru asinis) un turpinās joprojām, jo vakcīnas nav. Pats hroniskais C vīrushepatīts kā slimība pacientu dzīves kvalitāti var īpaši neietekmēt, tomēr ir zināms, ka aptuveni 20% pacientu 10 – 20 gadu laikā attīstīsies aknu ciroze. Turklāt nav iespējas noteikt, cik sen pacients ir inficēts un kuram slimība progresēs līdz cirozei un HCC. Tā kā ir pagājuši aptuveni 20 gadi kopš pirmā konstatētā inficēšanās viļņa, tad šobrīd un tuvākajos gados visā pasaulē pieaugs aknu cirozes un hepatocelulāras karcinomas pacientu skaits [34].

No C hepatīta vīrusa ārstējoties var atbrīvoties 54 – 63% pacientu. Ir ļoti daudz un dažādi faktori, kas nosaka un ietekmē ārstēšanas rezultātu. Tāpēc ir svarīgi atrast jebkuru ārstēšanas rezultātu ietekmējošu faktoru un iespēju robežās to korigēt pirms terapijas, lai panāktu maksimāli labu ārstēšanas rezultātu.

Darba novitāte

Darbā noskaidroti hroniska VHC ārstēšanas rezultātu ietekmējošie faktori. Balstoties uz šiem faktoriem, izveidots C hepatīta izārstēšanās prognozes modelis,

pielietojot binārās loģistiskās regresijas metodi, kas ir standarta metode prognozes aprēķināšanai, ja atkarīgais mainīgais ir binārais (2 vērtības). Pētījumā iegūto informāciju var izmantot kā pamatu svarīgu lēmumu pieņemšanā, ārstējot C hepatīta pacientus, lai uzlabotu terapijas rezultātu.

Darba mērķis

Noteikt un analizēt hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus, lai prognozētu izārstēšanās iespēju.

Darba uzdevumi

- 1) Analizēt pacienta faktoru (vecums, svars, KMI, smēķēšana, alkohola lietošana, blakus slimības, ģenētiskie faktori) un analīžu (insulīna rezistence, holesterīna līmenis, neitralizējošās antivielas u.c.) izmaiņas saistībā ar terapijas efektu.
- 2) Novērtēt vīrusa faktorus (genotips, vīrusu slodze) kā ārstēšanas rezultātu ietekmējošus rādītājus.
- 3) Analizēt morfoloģiskās izmaiņas pirms ārstēšanas uzsākšanas.
- 4) Noteikt IL28B gēna polimorfismu Latvijā un tā saistību ar ārstēšanas rezultātu.
- 5) Izveidot C hepatīta izārstēšanās prognozes modeli un sagatavot rekomendācijas praktizējošiem ārstiem, lai uzlabotu hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātus.

Darba hipotēzes

- 1) Pacienta faktori (vecums, KMI, IL28B genotips), aknu funkcijas, metabolo un imunoloģisko rādītāju izmaiņas (GGT, insulīna rezistence, neitralizējošo antivielu veidošanās), morfoloģiskās izmaiņas (fibrozes pakāpe, HAI), vīrusa genotips un slodze ietekmē hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu Latvijā līdzīgi kā citās valstīs.
- 2) Noskaidrojot hroniska VHC ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus, varētu prognozēt izārstēšanās iespēju, izveidojot izārstēšanās prognozes modeli.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Hroniska C hepatīta izplatība un nozīme veselības aprūpes jomā

Hroniska C vīrushepatīta izplatība pasaulē un Latvijā ir relatīvi augsta. Slimībai progresējot, var attīstīties aknu ciroze un hepatocelulāra karcinoma [1, 3, 4, 35]. Pacienti ar dekompensētu aknu cirozi nav darbaspējīgi, parasti viņi kļūst invalīdi. Hroniska VHC un tā komplikāciju ārstēšana ir sarežģīta un dārga, terapijā izmanto ne tikai medikamentus, bet arī endoskopiskās un invazīvās radioloģijas metodes [36, 5]. Tā kā Latvijā regulāri netiek veiktas aknu transplantācijas operācijas, tad, dekompensējoties aknu slimībai, pacienti mirst no cirozes komplikācijām, visbiežāk – asiņošanas no varikozi paplašinātām barības vada vēnām, bakteriālas infekcijas vai hepatorenāla sindroma [37]. Otrs biežākais nāves iemesls ir hepatocelulārs vēzis, kas attīstās aptuveni 1 – 5% pacientu gadā. 33% pacientu, kuriem diagnosticēts aknu vēzis, nomirst pirmā gada laikā [38, 39, 40].

1.1.1. Epidemioloģija

Pasaulē aptuveni 3% iedzīvotāju ir inficēti ar C hepatīta vīrusu, tas ir 130 – 210 miljoni cilvēku [3, 4], vidēji – 170 miljoni [1]. Hroniska VHC prevalence svārstās saistībā ar ģeogrāfisko apgabalu. Rietumeiropā prevalence ir no 0,4 – 3%. Austrumeiropā un Tuvajos Austrumos – nedaudz augstāka, bet precīzu datu daudzās valstīs nav [41]. Augstākā prevalence ir Ēģiptē, kur tā svārstās no 9% līdz pat 50% atsevišķos reģionos [42].

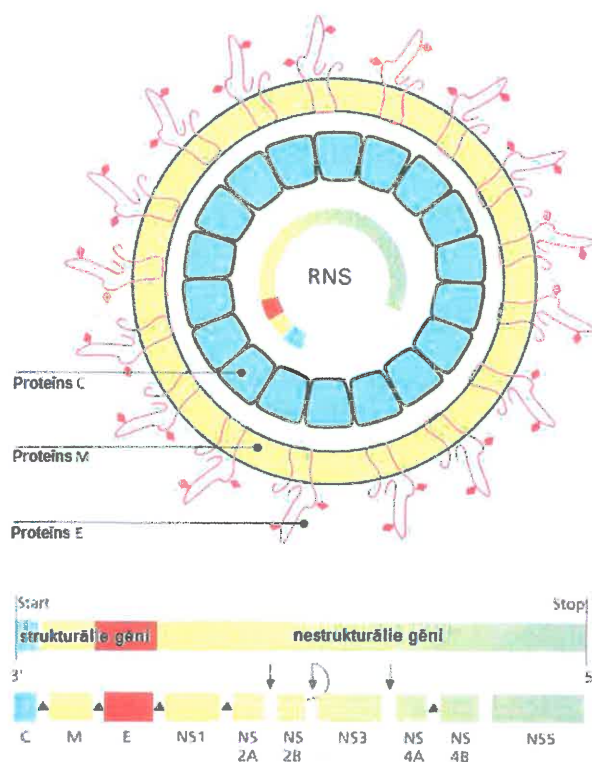
Līdz šim Latvijā veikti divi VHC prevalences pētījumi. 1995.gadā analizēta antivielu prevalence asins donoru un studentu vidū, kur pozitīvs anti-HCV atklāts 3,2% gadījumu [43]. 2008.gadā veikts populācijas pētījums, kur pētīta gan antivielu – anti-HCV, gan HCV-RNS prevalence. Pēc šiem datiem anti-HCV prevalence konstatēta 2,4% gadījumu, bet HCV-RNS prevalence 1,7% gadījumu. Līdz ar to hroniska C vīrushepatīta izplatība Latvijā ir 1,7%, turklāt tā ir 3 reizes augstāka vīriešu vidū, salīdzinot ar sievietēm [7]. Kopumā Latvijā varētu būt gandrīz 40 tūkstoši hroniska C hepatīta slimnieku, bet diagnosticēti ir tikai neliela daļa.

1.1.2. C hepatīta vīruss, tā izplatīšanās ceļi, riska grupas

Pagājušā gadsimta 60 – to gadu beigās un 70 – to gadu sākumā kļuva skaidrs, ka daļu vīrushepatītu izraisa vēl kāds cits vīruss bez A un B hepatītu vīrusiem. To sauca par ne-A, ne-B vīrushepatītu. Ierosinātāju atklāja 1989.gadā, kad izdevās noteikt vīrusa genomu. To nosauca par C hepatīta vīrusu [44].

Jauno vīrusu tā uzbūves dēļ iedalīja *Flaviviridae* dzimtā, lai gan tā izteiktās mainības dēļ šo vīrusu varētu izdalīt arī atsevišķā klasē. HCV nav līdzīgs nevienam no iepriekš zināmiem hepatītu vīrusiem, bet vēlāk atklātais hepatīta G vīruss ir kaut kādā mērā līdzīgs HCV.

Vīrusa genoms un replikācija



1.1.att. C hepatīta vīrusa uzbūve

C hepatīta vīrusa genomā ir RNS molekula, kas satur aptuveni 9500 nukleotīdu. Tajā ir stabili, nemainīgi 5' un 3' netranslējamie reģioni ar 9000 nukleotīdiem, kas kodē poliproteīnu ar 3000 aminoskābēm [45]. Šis proteīns ir pakļauts saimnieka un vīrusa enzīmu posttranslācijas procesiem un veido jaunus vīrusa strukturālos un nestrukturālos proteīnus un fermentus. Vīrusa RNS 5' netranslējamais reģions (*untranslated region*) ir

svarīgs replikācijas procesā, tas satur nepieciešamos elementus, kas koordinē vīrusa olbaltumu sintēzi (1.1. attēls). Šis reģions ir ļoti stabils un nemainīgs, tāpēc to izmanto vīrusa RNS diagnostikai ar amplifikācijas un citām metodēm [45].

Vīrusa heterogenitāte

Daudzu RNS vīrusu, arī HCV-RNS polimerāze, nespēj precīzi nolasīt informāciju, tāpēc tā nevar korigēt kļūdas, kas radušās vīrusa replikācijas laikā. Šādos nukleotīdu izmaiņu gadījumos veidojas nefunkcionējošs genoms, kas vēlāk iet bojā, jo nespēj replicēties (letāls mutants). Tomēr ne visi kļūdainie aiziet bojā, citi persistē. Tie arī nosaka vīrusa izteikto daudzveidību, kas raksturīga C hepatīta vīrusam. Šī heterogenitāte (daudzveidība, mainība) ir īpaši svarīga HCV infekcijas diagnostikā, patoģenēzē un terapijas efektivitātē. Tā nosaka nespēju sintezēt vakcīnu un ļauj vīrusam pretoties organisma imūnai sistēmai un pretvīrusu terapijai – interferonam [46, 47].

Vīrusa heterogenitāti var iedalīt atkarībā no daudzveidības pakāpes:

- ✓ Kvazitipi (quasispecies) – atšķirīgas vīrusa pasugas, kas attīstās saimnieka organismā, bet to nukleotīdu secība ir vismaz 95% līdzīga ar sākotnējo vīrusu.

Kvazitipu klīniskā nozīme nav pilnībā noskaidrota, taču ir ziņojumi par to nozīmi vīrusa persistencē, infekcijas attīstībā un atbildes reakcijā uz terapiju. Ir pētījumu dati, kur noteikts, ka terapijas neefektivitāte ir augstāka, ja nukleotīdu secības izmaiņas ir lielākas, salīdzinot ar grupu, kur tās ir mazākas [46, 48, 47].

- ✓ Gadu desmitu (iespējams, gadsimtu) laikā vīrusa mainības rezultātā radušies jauni genotipi. Nukleotīdu secības līdzība dažādiem genotipiem ir mazāka par 80%. Izšķir 6 HCV genotipus un vairāk kā 50 apakštipes [48, 47].

Biežāk sastopamie apakštīpi ir 1a, 1b, 2a, 2b. Genotipu veidošanos, visticamāk, nosaka dažādi faktori, ieskaitot saimnieka imunitāti, vīrusa īpašības, replikācijas efektivitāti un populācijas migrāciju, tāpēc vērojama diezgan izteikta genotipu ģeogrāfiskā izplatība [49, 50]:

- ✓ 1. genotips biežāk sastopams ASV un Eiropā (60-70%), 2. un 3. genotips šajā reģionā sastopams retāk, bet 4., 5. un 6. genotips praktiski šajos rajonos nav sastopams,
- ✓ 2.genotips sastopams 10 – 15% ASV pacientu,
- ✓ 3. genotips biežāk sastopams Indijā, Tālajos Austrumos un Austrālijā,

- ✓ 4. genotips biežāk sastopams Āfrikā un Vidējos Austrumos,
- ✓ 5. genotips biežāk sastopams Dienvidāfrikā,
- ✓ 6. genotips biežāk sastopams Honkongā, Vjetnamā un Austrālijā.

Arī genotipu klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noskaidrota, tomēr ir skaidri zināms, ka atšķiras terapijas efekts dažādu genotipu gadījumā [51]. Noturīga virusoloģiskā atbilde uz pegilētā interferona un ribavirīna kombinēto terapiju 1.genotipa gadījumā ir 40-50%, bet 2. un 3. genotipa gadījumā tā ir 70-80% [33, 52, 5].

HCV transmisijas ceļi

Pēdējo 15 gadu laikā ir publicēti vairāk kā 600 ziņojumi par iespējamu nozokomiālu vai jatroģēnu HCV transmisiju, nesaistītu ar asins pārlišanu, plazmas produktu lietošanu vai transplantāciju. Šie ziņojumi pārsvarā nākuši no attīstītām valstīm – Rietumeiropas, Ziemeļeiropas, ASV, Austrālijas un Japānas. Visos gadījumos tika ziņots par transmisiju no pacienta uz pacientu, un kopumā šo situāciju var traktēt kā nedroša terapeitiska injekcija [53]. Lai gan dažos publikāciju virsrakstos parādās endoskopija, kolonoskopija, skleroterapija, dažādas ķirurģiskas manipulācijas un anestēzijas procedūras kā iespējamais inficēšanās riska faktors, tomēr analizējot rūpīgāk, redzams, ka šajos ziņojumos ir norādes par nopietnām aseptikas kļūdām gatavojot injekcijas, īpaši, izmantojot multidevu iepakojumus, kā arī neievērojot aseptiku procedūru telpās un veicot injekcijas, nevis no pašas ķirurģiskās procedūras [54, 55, 56]. Nabadzīgākās valstīs asinstransmisīvās slimības, galvenokārt, C hepatīts, izplatās taupot resursus un izmantojot atkārtoti vienreizējai lietošanai paredzēto medicīnisko aprīkojumu [57].

Citi iespējamie HCV pārnesanas ceļi [3]:

- ✓ Asins produktu transfūzija

Kopš 1992.gada uzsākta HCV antivielu noteikšana donoru asinīs. Pirms tika uzsākta antivielu skrīninga noteikšana pret HCV aptuveni 10-20% pacientu, kas bija saņēmuši asins vai plazmas produktu transfūzijas, kļuva anti-HCV pozitīvi. Inficēšanās relatīvais risks bija 0,45% uz katru pārlieto vienību. Ieviešot visu asins produktu skrīninga testēšanu uz antivielām pret HCV, krasi samazinājās HCV infekcijas pārnesana. Tā piemēram, šobrīd, lietojot ikdienas asins produktu pārbaudi, risks iegūt HCV infekciju ir 1/100 000 vai 0,001% uz katru pārlieto vienību [58]. Šī relatīvi zemā inficēšanās iespēja tiek skaidrota ar asins produkta transfūziju, kas ir bijis tikko inficēts un kurā antivielas vēl nav izveidojušās [3, 58]. HCV-RNS noteikšana ar PQR metodi

ļautu atklāt arī šādus asins paraugus un novērst inficēšanos. Latvijā kopš 2008.gada beigām Valsts Asinsdonoru centrs veic asiņu pārbaudi ar PQR, lai noteiktu HCV-RNS. Tā ir reāla iespēja samazināt līdz minimumam pārnesanu ar asins produktu starpniecību.

Ir ziņojumi par HCV infekcijas izplatību, lietojot imunoglobulīnu preparātus, 1993.gadā pētījuma laikā konstatēts pozitīvs HCV-RNS vairāk kā pusē intramuskulāri lietojamu imunoglobulīnu preparātos. Tāpēc pacienti ar imunoglobulīnu deficītu, kuri profilaktiski saņēma antivielu preparātus, inficējās ar HCV [59, 60, 61].

Ar HCV ir inficēti vairāk kā 50% hemofilijas slimnieku. Latvijā C vīrushepatīts sastopams 74% hemofilijas slimnieku, visbiežāk (59%) sastopams HCV 1b genotips. Hemofilijas slimniekiem HCV infekcijas norise ir labvēlīgāka, salīdzinot ar kontroles grupu – pacientiem ar HCV infekciju bez citām hroniskām slimībām. Dabiskās atbrīvošanās no HCV biežums hemofilijas slimniekiem konstatēts 41% gadījumu, bet kontroles grupā tikai 10% gadījumos [62].

✓ Perinatālā transmisija

Lai gan intrauterīna inficēšanās teorētiski ir iespējama, tomēr perinatāla infekcijas pārnesana parasti notiek dzemdību laikā. HCV-RNS ir atrasts augļūdeņos un menstruālās asinīs [63, 64]. Ja mātei ir pozitīvs anti-HCV, nabassaites asinīs tranzitori HCV-RNS pozitīvs tiek atrasts 40% gadījumu [63, 65]. Hronisks VHC pēc perinatālas inficēšanās attīstās 0-7% gadījumu [63, 66, 67, 68]. Ja mātei ir arī HIV koinfekcija, tad risks, ka bērnam attīstīsies hronisks VHC pieaug līdz 22% [67, 69]. Imūnkompromitētām mātēm ir augstāks HCV-RNS titrs, līdz ar to mātes asinis ir infekciozākas. Ir pierādīta korelācija starp HCV-RNS slodzi mātei un hroniska perinatāla VHC attīstību [66, 69, 70]. Ja mātei HCV-RNS nav nosakāms, tad bērna inficēšanas risks praktiski nav [63, 66]. Ir vairāki ziņojumi, ka mātes pienā HCV-RNS nav atrasts [63, 70], tomēr nav īstas skaidrības, vai krūts barošana ir riska faktors VHC infekcijai, vai nav.

✓ Adatas dūriens

HCV pārnesana var notikt ar adatas dūrienu. Transmisijas risks, visticamāk, atkarīgs no asiņu daudzuma, kas nonāk recipientam, no vīrusa titra un no inokulācijas dziļuma. Aptuveni 2% attīstās virēmija un/ vai anti-HCV pēc adatas dūriena. Tomēr infekcijas risks pēc adatas dūriena ir zemāks, salīdzinot ar resnākām intravenozām kanulām [71, 72].

✓ Seksuālās transmisijas ceļš

Seksuālās transmisijas ceļš hroniska VHC attīstībā ir iespējams, bet risks ir zemāks, salīdzinot ar B vīrushepatītu. Eiropas un ASV pētījumu dati liecina, ka heteroseksuālu kontaktu laikā risks inficēties ar HCV ir 0-6,3%, taču Āzijas valstu ziņojumos inficēšanās risks norādīts 7,3-27,5%. Anti-HCV prevalence pēc seksuāla kontakta pieaug, ja ir vēl kāds papildus riska faktors, piemēram, intravenoza narkotiku lietošana [73, 74].

Ir aprakstīti arī tādi iespējamie rika faktori kā kopīgu skūšanās piederumu un zobu birstīšu lietošana. Ir gadījumi, kad seksuāliem partneriem ir atšķirīgi vīrusa genotipi, tāpēc noteikti ir vēl kādi inficēšanās ceļi un riska faktori bez jau zināmajiem. Svarīgi ir zināt, ka HCV-RNS nav atrodams sēklas šķīdumā, maksts sekretā, urīnā, fēcēs un siekalās [75], tomēr ir viens pētījums, kurā tika atklāts HCV-RNS siekalās zemā koncentrācijā [76]. Pacientus informējot, jāsaprot, ka seksuālās transmisijas ceļš ir iespējams, taču risks ir neliels. Prezervatīvu lietošana šo risku vēl samazina, tāpat kā VHB un HIV infekcijas gadījumā. Izmeklējot prostitūtas, antivielas pret HCV tiek konstatētas 1-12% gadījumu [77, 78]. Tāpat papildus riska faktori ietver bieža partneru maiņu, traumatiski seksuālie kontakti, prezervatīvu nelietošana, narkotiku lietošana, pozitīva sifilisa seroloģija [77, 78].

Heteroseksuālu kontaktu ceļā, ja ir arī HIV koinfekcija, anti-HCV prevalence pieaug no 4 līdz 9% [78]. Homoseksuāliem vīriešiem HCV infekcijas risks nepieaug, palielinoties partneru skaitam. Kopumā izrādās, ka anti-HCV prevalence seksuālo partneru vidū ir līdzīga heteroseksuālās un homoseksuālās attiecībās [78].

✓ Narkotiku lietošana

Visbiežāk inficējas intravenozo narkotiku lietotāji, kuri lieto kopīgas šļirces. ASV ar C hepatīta vīrusu ir inficēti 75% narkotiku lietotāji. Ar HCV inficējas arī kokaīna narkomāni, lietojot vienu kopīgu salmu intranazālai narkotiku ievadei [3].

✓ Citi inficēšanās ceļi

Citi zināmi riska faktori ir pīrsingi, tetovējumi un citas ar tautu kultūru un tradīcijām saistītas manipulācijas, kuru laikā ir kontakts ar asinīm. Inficēšanās var notikt arī ar inficētiem orgānu transplantātiem (piemēram, nieres, sirds, āda, aknas) [3].

Riska grupas

✓ Narkotisko vielu lietotāji ir riska grupā, ja lieto kopīgas šļirces vai adatas. VHC attīstība svārstās no 50-100% šo pacientu grupā. Īsti nav zināms, vai populācijas

izglītošana un vienreizlietojamo šļirču izplatīšana laika gaitā ļaus samazināt HCV izplatību [79].

✓ Hemofilijas slimnieki. Agrāk, lai sagatavotu vienu devu ar recēšanas faktoriem, izmantoja gandrīz tūkstoši asins donoru devas. Viens pacients saņēma šādu jauktu no daudziem donoriem iegūtu produktu, kur inficēšanās risks bija ļoti augsts. Inficēti bija 84-100% hemofilijas slimnieku [80]. Šobrīd tiek izmantotas dažādas šo asins produktu modernas vīrusu inaktivācijas metodes, tāpēc risks inficēties ir samazinājies. Tomēr joprojām anti-HCV prevalences hemofilijas slimnieku vidū vidēji ir 76% [81, 82]. Ja hemofilijas slimnieks ir arī HIV pozitīvs, tad HCV biežums svārstās no 69-100% [81, 82].

✓ HIV inficētas personas. Tā kā inficēšanās ceļi HIV un HCV infekcijām ir līdzīgi, tad saprotams, ka bieži šīs infekcijas norit kopā. Izmeklējot HIV inficētas personas, anti-HCV tika konstatēts 35% gadījumu, tomēr koinfekcijas rādītājs svārstās no 8-51% atkarībā no citiem riska faktoriem (piemēram, intravenoza narkotiku lietošana). Tomēr jāatceras, ka anti-HCV biežums samazinās pacientiem ar nopietnu imūndeficītu. Ja CD4 šūnu skaits samazinās un ir attīstījies imūndeficīta sindroms, tad jānosaka HCV-RNS ar PQR, lai precizētu VHC diagnozi. Interesanti, ka pacientiem ar HIV un HCV koinfekciju aknu slimība parasti norit viegli, jo ir nomākta celulārā imūnā atbilde uz HCV [3, 4].

✓ Hemodialīzes pacientu vidū anti-HCV atrod 8-69% gadījumu [83]. Pacienti ar terminālu nieru mazspēju ir imūnkompromitēti, tāpēc šādos gadījumos anti-HCV var būt negatīvs un diagnostikai jāizmanto PQR, lai noteiktu HCV-RNS. ALAT aktivitāte var būt normas robežās līdz 70% gadījumu pat pie izteiktas virēmijas. HCV infekcijas risks korelē ar hemodialīzes ilgumu un biežumu. Dialīzes iekārtu lietošana varētu arī nebūt lielākais riska faktors, jo daudzos centros HCV pozitīviem pacientiem tiek izmantotas atsevišķas iekārtas, tomēr šiem pacientiem ir relatīvi bieži nepieciešamas asins produktu transfūzijas, turklāt inficēšanās varētu notikt arī citu medicīnisku manipulāciju un procedūru laikā. Piemēram, ir ziņojums, kur konstatēta ievērojama HCV infekcijas izplatības samazināšanās kopš brīža, kad medicīnas personāls sāka strikti mainīt cimdus pirms katra pacienta [84]. HCV prevalences ir daudz zemāka peritoneālās dialīzes pacientiem (5%) [85]. Persistējoša HCV infekcija ir bieži sastopama nieru transplantācijas recipientiem. Pārsvārā tomēr infekcija jau bijusi iegūta iepriekš, kamēr tikusi veikta hemodialīze, tomēr ir pierādīta inficēšanās pēc anti-HCV pozitīva donora nieru transplantācijas. Jautājums, vai vajag transplantēt nieri no HCV-

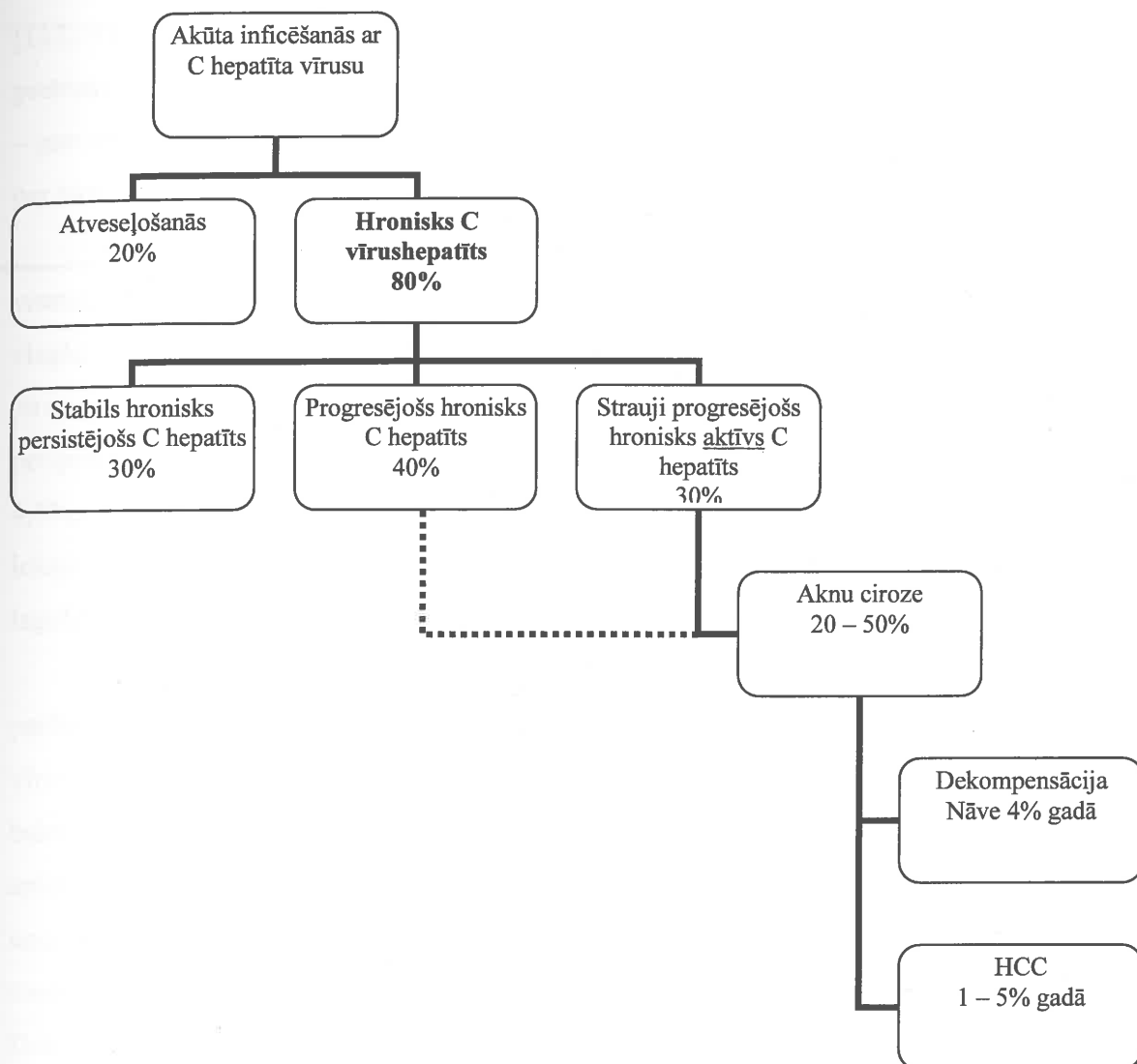
RNS pozitīva donora, ir pretrunīgs. Ir pētījumi, kur pierādīts, ka nepieaug mirstība, saslimstība un nierēs atgrūšana, lietojot imūsupresīvu terapiju pacientiem ar HCV infekciju [86, 87].

✓ Alkohola lietotājiem ir augstāka HCV infekcijas prevalence, no 7% alkoholiķu Vācijā līdz 49% Itālijā [88, 89]. Arī HCV-RNS slodze serumā ir augstāka alkohola lietotājiem [90]. Šie fakti liek domāt, ka alkohols ietekmē pacienta imūno atbildes reakciju uz HCV.

1.1.3. C vīrushepatīta dabiskā norise un iznākumi

Hroniska C hepatīta dabisko norisi (1.2. attēls) ir grūti definēt, jo slimība progresē ļoti lēni, turklāt lielākajā daļā gadījumu nav datu par inficēšanās laiku, ir zināms tikai diagnostikas laiks [31]. Pēc dažādu pētījumu datiem ciroze vidēji attīstās 15 – 20 gadu laikā 16 – 20% hroniska C hepatīta pacientu [91], tomēr ir ziņojumi, ka, ja vīruss organismā ir vairāk kā 30 gadus, cirozes attīstības biežums jau tuvojas 50 procentiem [92, 93, 94]. Mirstība hroniska C hepatīta pacientiem ne vienmēr saistāma ar C vīrusu. Jauni cilvēki, kuri turpina lietot narkotikas, biežāk mirst no narkotiku izraisītām komplikācijām [95].

Ir daži faktori, kuri nosaka straujāku slimības progresēšanu līdz cirozei – vecums, rase, dzimums, HCV specifiskā šūnu imunitāte, vīrusa daudzveidība, alkohola un marihuānas ikdienas lietošana, koinfekcija, ārējās vides un ģeogrāfiskie faktori, tomēr slimības gaita ir individuāla un šobrīd visi slimības gaitu ietekmējošie faktori nav noskaidroti, tāpēc klīniski ir grūti noteikt, kuram pacientam, cik strauji attīstīsies ciroze un dzīvībai bīstamas komplikācijas [96]. Ir noskaidrots, ka daļai pacientu ir ģenētiski noteikta pastiprināta transformējošā augšanas faktora (TGF B1) un angiotenzīna II produkcija, kas veicina fibrozes attīstību [97]. Inficēšanās ar C hepatīta vīrusu pēc 40 – 55 gadu vecuma [98, 99] un vīriešu dzimums [100] saistāmi ar straujāku aknu bojājuma attīstību. Taču bērniem slimība progresē lēnāk, salīdzinot ar pieaugušajiem [101].



1.2.att. C vīrushepatīta dabiskā norise

Komplikācijas, īpaši, HCC biežāk attīstās Japānas iedzīvotājiem, salīdzinot ar ASV [30], turklāt, nav skaidrs, vai šīs atšķirības nosaka saimnieka organisma, vīrusa vai vides īpatnības. Paaugstināts fibrozes veidošanās risks ir arī pacientiem ar augstu ķermeņa masas indeksu un aknu steatozi [100, 102, 103, 104, 105, 106], tomēr ķermeņa masas, insulīna rezistences, steatozes un fibrozes veidošanās savstarpējie mehānismi ir relatīvi sarežģīti un nav viennozīmīgi, lai gan insulīna rezistence tiek uzskatīta par vienu no vadošajiem fibrozi veicinošiem faktoriem. Marihuānas lietošana veicina steatozes un fibrozes veidošanos, stimulējot endogēnos aknu kanabinoīdos receptorus [107, 108, 109]. Nesen pētījumos noskaidrots, ka kafijas lietošana pacientiem ar HCV infekciju samazina fibrozes veidošanos un HCC risku [110, 111]. Alkohola lietošana pat nelielos daudzumos veicina hroniska C hepatīta progresēšanu, paaugstinot HCV replikāciju

[112, 113, 114]. Paša C hepatīta vīrusa faktoru ietekme uz slimības progresēšanu ir pretrunīga. Tomēr ir ziņojumi par straujāku slimības progresu pacientiem ar koinfekciju – gan vairāku HCV genotipu, gan C un B hepatīta vīrusu koinfekciju, kas var liecināt par sinerģisku šo vīrusu darbību [115, 116, 117].

Aknu biopsijas laikā iegūtie dati – iekaisuma un fibrozes pakāpe – ir visstingrākie slimības progresēšanas veicinošie vai kavējošie faktori [94]. Pacientiem ar vieglu iekaisumu (tikai portālajos laukos vai tikai periportālajā zonā) bez fibrozes cirozes risks gada laikā ir tikai 1,2%, pacientiem ar vidēji izteiktu iekaisumu (iekaisums periportālajos laukos skar vairāk kā 30% no terminālās līnijas) cirozes risks gada laikā ir 4,6%, bet 20 gadu laikā tas sasniedz 90%. Gandrīz visiem pacientiem ar izteiktu iekaisumu vai tiltveida fibrozi 10 gadu laikā slimība progresē līdz cirozei. Dzelzs izgulsnējumi hepatocītos arī veicina slimības progresēšanu un cirozes attīstību [118].

Aknu ciroze bieži attīstās nemanāmi, bieži pacients sāk just sūdzības tikai parādoties cirozes dekompensācijai, iepriekš pat nezinot, ka bijis inficēts ar C hepatīta vīrusu. Biežākās aknu cirozes komplikācijas – portālā hipertensija (ascīts, spontāns bakteriāls peritonīts, tūskas, barības vada vēnu varikoze ar vai bez asiņošanas, splenomegālija, hipersplenisms), hepatorenāls sindroms, aknu šūnu mazspēja – aknu encefalopātija, hipokoagulācija, trombohemorāģisks sindroms, hepatopulmonāls sindroms u.c. Dzelte praktiski vienmēr liecina par tālu progresējušu slimību [119]. Dekompensētas aknu cirozes gadījumā patoloģiskas izmaiņas var būt jebkurā orgānā vai orgānu sistēmā. Jebkura no šīm komplikācijām progresējot, var novest līdz nāvei. Tomēr, protams, ne visiem pacientiem attīstās minētās komplikācijas [119, 120, 36], dažkārt dekompensācijas pazīmes parādās portālajā sistēmā, kamēr aknu šūnu funkcija vēl ir relatīvi laba, vai otrādi. Pirmās laboratorās pazīmes, kas varētu liecināt par cirozes attīstību – hipoalbuminēmija, hipergammaglobulinēmija, hipokoagulācija, trombocitopenija [121, 122]. Ultrasonoskopiskās (US) izmaiņas, kas varētu liecināt par aknu cirozi – splenomegālija [92], nelīdzena aknu virsma, rupjgraudaina struktūra, paplašinātas portālās sistēmas vēnas, papildus vēnu anastomozes, rekanalizēta umbilikālā vēna, ascīts, augšējā endoskopijā – barības vada vēnu varikoze. Tomēr pilnīgi precīzi cirozes diagnoze apstiprināma morfoloģiski.

Hepatocelulāra karcinoma attīstās 1 – 5 procentiem pacientu gadā [3]. ASV HCV infekcija ir iemesls trešdaļai aknu vēža gadījumu. Augstāks risks ir 1b genotipa pacientiem [123]. Pārsvarā tiek uzskatīts, ka C hepatīta gadījumā (atšķirībā no B hepatīta), HCC attīstās jau uz aknu cirozes fona, līdz ar to galvenais predisponējošais

faktors ir ciroze. Lai agrīni diagnosticētu HCC, svarīgi regulāri (1 reizi gadā) noteikt alfa fetoproteīna līmeni un veikt US, lai izvērtētu perēkļainu izmaiņu parādīšanos [6, 5]. AFP līdz 100 ng/ml var būt cirozes attīstības rādītājs (reģenerācija) hroniska VHC pacientiem, tomēr stabili pieaugošs AFP līmenis, vai virs 200 ng/ml jau ir ar lielu HCC iespēju [119]. Ja HCC ir pierādīta, letalitāte pirmā gada laikā sasniedz 33% [38, 124, 119].

Dzīvildze pacientiem ar hronisku VHC un, īpaši ar jau noformējušos cirozi, ir pazemināta. Pacientiem ar dekompensētu cirozi 5 gadu dzīvildze ir 50% [119]. Arī krioglobulinēmija var pazemināt dzīvildzi [125].

1.2. Hroniska C vīrushepatīta ārstēšana

Līdz šim standarta hroniska C vīrushepatīta ārstēšana saskaņā ar Eiropas aknu slimību pētnieku asociācijas (EASL) vadlīnijām bijusi ar 2 preparātiem – pegilēto alfa interferonu kombinācijā ar ribavirīnu [5].

Hroniska C vīrushepatīta ārstēšana ir sarežģīta:

- 1) tā ir relatīvi dārga – aptuveni 600 latu mēnesī [126],
- 2) ārstēšana ir ilgstoša (24 – 48 nedēļas) [5],
- 3) ne vienmēr labi panesama (var būt nopietnas, dzīves kvalitāti pazeminošas blakusparādības) [5, 8, 9, 10].
- 4) izārstēšanās iespēja ar šobrīd pieejamo standarta terapiju ir relatīvi zema 54 – 63% [29].

Galvenais ārstēšanas mērķis un izārstēšanās kritērijs – atbrīvoties no C hepatīta vīrusa – panākt noturīgu virusoloģisko atbildi (*sustained virologic response*, SVR) – HCV-RNS negatīvu uzreiz un 24 nedēļas pēc terapijas. Sasniedzot SVR, 99% pacientu ir iespēja ilgstoši noturēt HCV-RNS negatīvu [25, 32, 127], šādā situācijā samazinās kopējā mirstība, aknu slimību izraisīta mirstība, HCC un citu komplikāciju biežums, un aknu transplantācijas nepieciešamība, salīdzinot ar pacientiem, kuri nerasniedz SVR [127, 33, 128, 52, 129, 130].

Diēta – speciāla diēta nav nepieciešama, rekomendē ēst veselīgu pārtiku. Alkohola lietošana paātrina C hepatīta progresēšanu, jo veicina fibrozes attīstību [112, 113, 114], tāpēc rekomendē alkoholu nelietot.

Citu medikamentu lietošana C hepatīta ārstēšanas laikā [131, 132].

- ✓ Ja aknu funkcija ir apmierinoša, parasti citu medikamentu lietošana netiek ierobežota.
- ✓ Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi ir hepatotoksiski un netiek rekomendēti pie progresējošas aknu slimības.
- ✓ Paracetamolu drīkst lietot, bet tā deva nedrīkst pārsniegt 2 gramus diennaktī un to nerekomendē lietot regulāri.
- ✓ Statīnu lietošana nepasliktina aknu funkciju, ja aknu slimība ir kompensēta.

Vakcinācija – C hepatīta pacientiem rekomendē vakcināciju pret A un B vīrushepatītiem, difteriju, stinguma krampjiem, garo klepu, pneimokoku infekciju, sezonālo gripu. Pacientiem pēc splenektomijas papildus tiek rekomendēta vakcinācija pret hemofilo nūjiņu un meningokoku infekciju [133, 5].

Faktori, kas jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas [6, 5, 134, 135]:

- ✓ Novērtēt aknu slimību un aknu funkciju – noteikt ALAT, ASAT, gamma glutamiltranspeptidāzes, sārmainās fosfatāzes aktivitāti, bilirubīna līmeni, protrombīna laiku vai INR, albumīnu, gamma globulīnu, pilnu asins ainu.
- ✓ Vēdera dobuma orgānu ultrasonoskopiska izmeklēšana.
- ✓ Citu slimību izslēgšana – autoimūns hepatīts, Vilsona slimība, HIV, hronisks B hepatīts, nealkohola steatohepatīts, alkohola steatohepatīts, vairogdziedzera slimības.
- ✓ Ķermeņa masas indekss – ja tas ir augsts, vēlams tā samazināšana pirms terapijas uzsākšanas.
- ✓ Alkohola lietotājiem pirmkārt jāārstē alkohola atkarība un tikai pēc tam uzsākama C hepatīta ārstēšana
- ✓ Nepieciešamas pārrunas ar pacientu vairāku iemeslu dēļ:
 - lielākajai daļai pacientu nav sūdzību, viņi jūtas veseli, tomēr slimība nemanot var progresēt līdz nopietnām, dzīvībai bīstamām komplikācijām,
 - ārstēšana ir ilgstoša, iespējamās blakusparādības, arī izmaksas ir salīdzinoši augstas,

- svarīga ir pacienta līdzestība un sadarbība terapijas laikā, jo izlaižot medikamentu devas, ārstēšanas efektivitāte pazeminās.

Izskaidrojot ārstēšanas nepieciešamību, sarežģījumus, blakusparādības, kopīgi jāpieņem lēmums par terapijas uzsākšanu. Latvijā ārstēšana tiek uzsākta pēc hepatologu konsīlija lēmuma, ņemot vērā ārstējošā ārsta ieteikumus.

Indikācijas ārstēšanas uzsākšanai [6, 5, 134]:

- ✓ Vecums 18 gadi un vairāk (dažkārt ārstēšana tiek uzsākta arī bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem).
- ✓ HCV-RNS pozitīvs serumā, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju.
- ✓ Aknu biopsijā – hronisks aktīvs hepatīts, aknu fibroze. Ja izmaiņas aknu biopsijā ir nelielas, terapijas uzsākšanu izvērtē individuāli katrā gadījumā. Aknu biopsija ir invazīva izmeklēšanas metode, nopietnu komplikāciju risks ir zems 0,5% [136] un tā ir visinformatīvākā izmeklēšanas metode, lai izvērtētu iekaisuma pakāpi un fibrozes stadiju. Šobrīd Eiropā biežāk lietojamās shēmas biopsijas izvērtēšanai ir METAVIR, Scheuer, Ishak un Knodell HAI indeksi [5].
- ✓ Aknu slimība ir kompensēta. Dekompensētas aknu cirozes gadījumā specializētos centros, kur ir pieredzējuši hepatologi, ir pieļaujama ārstēšana pacientiem ar Child-Pugh B pakāpi, individuāli izvērtējot pacienta stāvokli un iespējamus sarežģījumus. Pacientiem ar Child-Pugh C pakāpes cirozi C hepatīta ārstēšanu nerekomendē augsta dzīvībai bīstamu komplikāciju riska dēļ.
- ✓ Pieņemami hematoloģiskie rādītāji – leukocītu, trombocītu, eritrocītu skaits.
- ✓ Pacients ir spējīgs ārstēties un piekrist terapijas un uzraudzības režīmam.
- ✓ Nav kontrindikāciju (1.1. tabula).

1.1.tabula

Kontrindikācijas hroniska VHC terapijai [134]

Absolūtas kontrindikācijas	Relatīvas kontrindikācijas.
Nekontrolēta depresija, psihoze, epilepsija	Hemoglobīns <13 g/dl vīriešiem, <12 g/dl sievietēm
Nekontrolēta autoimūna slimība	Neitrofilo leukocītu skaits <1500/mm ³
Grūtniecība. Pāri, kuri nevar nodrošināt adekvātu kontracepciju	Trombocītu skaits <90000/mm ³
Nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija	Seruma kreatinīna līmenis >1,5mg/dl
Nekontrolēta sirds mazspēja	Nopietna koronārā sirds slimība
Slikti kontrolēts cukura diabēts	Neārstēta vairogdziedzera slimība
Hroniska obstruktīva plaušu slimība	Dekompensēta aknu ciroze – katrs gadījums jāizvērtē individuāli

1.2.1. Ārstēšanā izmantojamie medikamenti

Alfa interferoni [6, 5, 8, 10] – 1.tipa interferoni, kas ir mūsu iedzimtās imūnās sistēmas svarīga sastāvdaļa. Tiem ir nozīme arī iegūtās imūnās atbildes reakcijas nodrošināšanā. Alfa interferoniem piemīt tieša pretvīrusu darbība, ierosinot interferonu stimulējošo gēnu darbību [137, 138]. Alfa interferoni piesaistās pie šūnas virsmas receptoriem, izraisot veselu virkni reakciju un aktivējot interferonu stimulējošos gēnus, tādējādi bloķējot vīrusa proteīnu sintēzi un izraisot vīrusa RNS nestabilitāti [137, 138]. Alfa interferoni veicina atmiņas šūnu – T limfocītu proliferāciju, kavē T limfocītu apoptozi, stimulē NK aktivāciju un dendrītšūnu nobriešanu. Turklāt tie regulē MHC I un II klases peptīdu darbību. Visi šie mehānismi kavē imūnās sistēmas izsīkumu un paaugstina tās darbību pret HCV. Interferona pegilēšana – polietilēnglikola pievienošana paaugstina preparāta pusizvades laiku [6, 5, 134, 137, 138].

Ribavirīns [6, 5, 9] – pretvīrusu līdzeklis, kura darbības mehānisms pilnībā nav skaidrs. Ir viens uzskats, ka ribavirīns darbojas mutagēni, izraisot HCV genomā letālas mutācijas, cits viedoklis – RBV darbojas kā imunomodulators [139]. Taču abi uzskati neizslēdz viens otru. Ir pētījumi [140, 141, 19], kur pierādīts, ka RBV efektivitāte ir atkarīga no devas lieluma. 1.genotipa iepriekš neārstētiem pacientiem ar augstāku RBV devu (15,2 mg/kg/dienā) iespēja sasniegt SVR bija augstāka, salīdzinot ar zemāku RBV devu (13,3 mg/kg/dienā), attiecīgi 49% pret 22%, galvenokārt, uz zemāku recidīvu rēķina – 8% pret 38% [140].

Šobrīd praksē tiek izmantotas 2 ārstēšanas shēmas – standarta terapija [134]:

- ✓ Pegilētais interferons alfa 2a – 180 µg/nedēļā kombinācijā ar ribavirīnu 800-1200mg/dienā [8, 9]
- ✓ Pegilētais interferons alfa 2b – 1,5 µg/kg/nedēļā kombinācijā ar ribavirīnu 800-1200mg/dienā [10, 9]

Klīniskajos pētījumos abu ārstēšanas shēmu efektivitāte ir līdzvērtīga. Devas un ārstēšanas ilgums atkarīgs no vīrusa genotipa un pacienta ķermeņa masas [6, 134, 5]:

- ✓ 1.genotipa gadījumā uzsākot terapiju nosaka vīrusu slodzi, nozīmē ārstēšanu un pēc 12 nedēļām atkārtu vīrusu slodzi. Ja tās pazeminājums ir vismaz 100 reizes, terapiju turpina līdz 48 nedēļām. Ja nav sasniegts nepieciešamais pazeminājums, terapiju pārtrauc, jo izārstēšanās iespēja ir ļoti neliela [6, 5].
- ✓ 3.genotipa gadījumā ārstēšana ilgst 24 nedēļas neatkarīgi no vīrusu slodzes [6, 5].

- ✓ Katram individuālam pacientam var atšķirties gan vīrusu slodzes noteikšanas biežums, gan terapijas ilgums, to pielāgo individuāli, balstoties uz dažādu pētījumu datiem. Saskaņā ar nesenu publicētajām Eiropas aknu slimību pētnieku asociācijas (EASL) vadlīnijām, vīrusa slodzi jānosaka 4, 12 un daļai pacientu arī 24 terapijas nedēļā. Atkarībā no to rezultātiem atšķiras ārstēšanas ilgums, kas svārstās no 24 līdz pat 72 nedēļām [5].
- ✓ Biežākās blaknes:
 - Interferonam [8,10] – gripai līdzīgi simptomi, nespēks, leikopenija, trombocitopenija, miega un garastāvokļa traucējumi, depresija u.c.
 - Ribavirīnam [9] – hemolīze, anēmija, slikta dūša, sauss klepus, sausa āda, vairogdziedzera disfunkcija u.c.

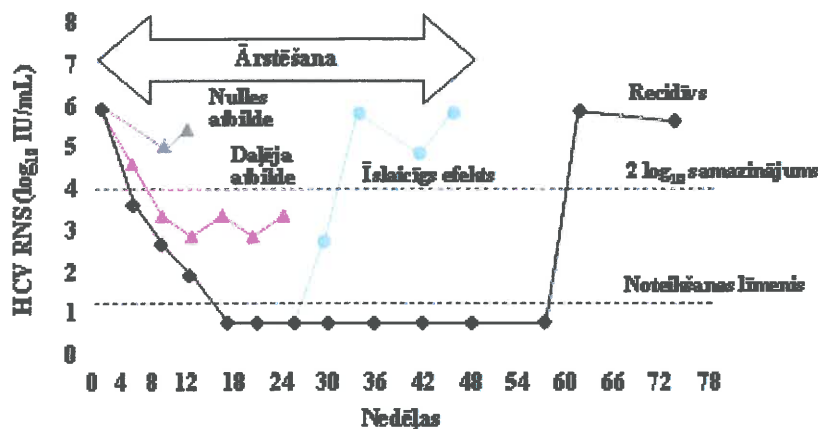
Proteāžu inhibitori. 2011.gadā reģistrēti 2 proteāžu inhibitori – boceprevirs un telaprevirs, kuri indicēti HCV 1.genotipa gadījumā kombinācijā ar iepriekš minēto standarta terapiju – pegilēto alfa interferonu un ribavirīnu. Ārstējot iepriekš ārstētus pacientus ar trīs preparātu kombināciju, kuriem nebija efekta ar standarta terapiju, SVR izdevās sasniegt 75 – 88% pacientu [226, 227, 228, 229]. Pakāpeniski šie preparāti tiek ieviesti klīniskajā praksē.

1.2.2. Ārstēšanas rezultāti

Visi pacienti, kuri saņem hroniska C vīrushepatīta ārstēšanu tiek novērtēti saistībā ar terapijas efektu [6, 5]:

- 1) Pacienti, kuri ir atbrīvojušies no C hepatīta vīrusa – izārstējušies – sasnieguši SVR – HCV-RNS negatīvs terapijas beigās un 24 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas [6, 5].
- 2) Neatbildētāji (1.3. attēls) [6, 5, 142] – nav izārstējušies, nav sasnieguši SVR
 - ✓ Nulles atbilde – 1.genotipa pacientiem nav sasniegts 100 kārtīgs HCV-RNS vīrusa slodzes pazeminājums 12 ārstēšanās nedēļu laikā, ārstēšana tiek pārtraukta, uzskatot, ka tā nebūs efektīva.
 - ✓ Daļēja atbilde – ir vismaz 100 kārtīgs HCV-RNS vīrusa slodzes pazeminājums 12 ārstēšanās nedēļu laikā, bet ārstēšanās beigās HCV-RNS – pozitīvs.

- ✓ Īslaicīgs efekts – terapijas laikā HCV-RNS nav nosakāms, bet, turpinot ārstēšanu tas atkal kļūst nosakāms – klīniski nav nozīmīga grupa, jo no taktikas viedokļa var pieskaitīt pie daļējas atbildes grupas.
- ✓ Recidīvs – pēc ārstēšanas HCV-RNS negatīvs, bet 24 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas – pozitīvs.



1.3.att. Neatbildētāju sadalījums [142]

Ar šobrīd pieejamo ārstēšanu SVR var sasniegt 54 – 63 procentos gadījumu [29]. SVR tiek definēts kā nenosakāms HCV-RNS līmenis (<50 IU/ml) 24 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas [6, 5]. Pacientiem, kuriem nav aknu cirozes, sasniegts SVR praktiski nozīmē izārstēšanos no C hepatīta. Pacientiem ar aknu cirozi joprojām saglabājas dzīvībai bīstamu komplikāciju risks, piemēram, HCC var attīstīties uz cirozes fona jebkurā laikā pēc atbrīvošanās no C hepatīta vīrusa. Kombinēta terapija ar pegilēto interferonu un ribavirīnu ir apstiprināta kā efektīva hroniska C hepatīta standarta terapija [5]. Pēc pētījumu datiem pacienti ar HCV 1. un 4. genotipu SVR sasniedz 40% (Ziemeļamerikā) līdz 50% (Rietumeiropā) gadījumu. HCV 2., 3., 5. un 6. genotipa gadījumā SVR rādītāji ir ievērojami labāki – līdz pat 80% gadījumu [5].

ASV, Eiropā un Latvijā biežāk sastopamais ir 1.genotips, retāk – 3.genotips [25].

Nesen reģistrēti divi proteāžu inhibitori, kuri pētījumos pierādījuši efektivitāti kombinācijā ar jau zināmo standarta terapiju – telaprevirs un boceprevirs. Šie medikamenti ir indicēti tikai pacientiem ar 1. genotipu. Pētījumos iepriekš neārstētiem pacientiem SVR iespējams sasniegt 63 – 75% gadījumu, iepriekš ārstētiem pacientiem efekts atkarīgs no pirmās ārstēšanas rezultāta, un tas svārstās no 33 līdz pat 88 procentiem [5]. Šo preparātu problēma varētu būt rezistences attīstīšanās, mijiedarbība

ar citiem medikamentiem un blakusefekti, tomēr tā ir iespēja pacientiem, kuriem nav bijis efekts uz standarta terapiju. Izpētes stadijās ir vēl arī citu grupu medikamenti.

Ja ārstēšana ar šobrīd pieejamo standarta terapiju nav bijusi efektīva un SVR nav sasniegts, var atkārtot kursu ar otru terapijas shēmu – otru pegilēto interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar atkārtotu kursu SVR iespējams sasniegt 32-53% gadījumu [143]. Tā kā 2011.gadā Eiropā reģistrēti jauni preparāti – proteāžu inhibitori C hepatīta ārstēšanai, var plānot ārstēšanu ar 3 preparātiem. Tomēr visiem šiem pacientiem regulāri jākontrolē aknu funkcionālie testi, cirozes pacientiem regulāri jāpārbauda AFP, jāveic US, augšējā endoskopija (barības vada vēnu izvērtēšana), lai laicīgi diagnosticētu iespējamo komplikāciju attīstību – cirozes dekompensāciju un HCC veidošanos [135].

1.3. Ārstēšanu ietekmējošie faktori

Hroniska C hepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmē ļoti daudz un dažādi faktori – gan pacienta faktori, gan vīrusa faktori, gan slimības stadija ārstēšanas uzsākšanas brīdī.

1.3.1. Pacienta faktori

Ir faktori, kurus iespējams ietekmēt – aptaukošanās mazināšana, cukura diabēta korekcija, kaitīgo ieradumu atmešana, bet ir faktori, kurus nav iespējams ietekmēt – vecums, dzimums, rase, ģenētiskie faktori – IL28B gēna polimorfisms [142].

Vecums. Vairākos nozīmīgos pētījumos pierādīts, ka vecumam ir nozīme terapijas efekta sasniegšanā, jaunākiem cilvēkiem (līdz 40 – 45 gadu vecumam) ir augstāki SVR rādītāji, lietojot pegilēto vai rekombinēto interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar gados vecākiem [11].

Dzimums. Lielu pētījumu analīze ar 1744 pacientiem, kuri lietoja rekombinēto interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, uzrādīja statistiski nozīmīgu pozitīvu korelāciju starp sieviešu dzimumu un SVR (publicēts 2000.gadā) [23]. Tomēr pēdējo pētījumu rezultāti, ārstējot ar pegilēto interferonu kombinācijā ar RBV, liecina, ka nav statistiski nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem SVR sasniegšanā [12, 144].

Rase. Pētījumos pierādīts, ka rasei ir nozīme SVR sasniegšanā, ārstējot ar pegilēto interferonu un ribavirīnu. Afroamerikāņiem SVR rādītāji ir zemāki, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem, šīs atšķirības varētu būt skaidrojamas gan ar biežāku 1. genotipa sastopamību afroamerikāņu vidū, gan ar atšķirībām interleikīna 28B gēna polimorfismā, kas arī ir atšķirīgs dažādu rasu indivīdiem [13]. Tomēr ir arī ziņojumi, kur SVR rezultāti afroamerikāņu rasei ir zemāki, salīdzinot ar balto rasi, neatkarīgi no genotipa [13, 145].

Ģenētiskie faktori. Pētot aknu audus, izteiktas hipotēzes, ka neatbildētājiem ir augstāka interferonu stimulējošo gēnu ekspresija, kas regulē interferonu darbību [146, 147, 148], kā arī augstāks proteīnkināzes mRNS līmenis perifēro asiņu un aknu audu mononukleārajās šūnās [149, 150], arī dažādu gēnu atsevišķa nukleotīda polimorfisms nosaka ārstēšanas rezultātu. Hemohromatozes noteicošā HFE gēna polimorfisms (gan C282Y, gan H63D mutācijas) var ietekmēt C hepatīta ārstēšanas rezultātu [14, 151, 152], lai gan ietekmējošie mehānismi nav pilnībā skaidri.

19. hromosomas interleikīna 28B gēns kodē interferonu lambda, kas nosaka vīrusu rezistenci, to regulē arī citi interferoni. IL28B gēna polimorfisms ir viens no nozīmīgākajiem [5] izārstēšanos ietekmējošiem faktoriem, kuru, diemžēl nav iespējams ietekmēt pirms terapijas. Vairākos pētījumos pierādījies, ka pacientiem ar IL28B CC genotipu rs12979860 lokusā ir augstāks SVR rādītājs, salīdzinot ar CT vai TT genotipu [153]. Ir pierādīts, ka pats HCV proteīns ietekmē interferona lambda veidošanos aknu dendrītšūnās. Pacientiem ar IL28B CC genotipu rs12979860 lokusā, kuri ir atveseļojušies no HCV infekcijas, ir paaugstināts interferona lambda līmenis, savukārt, augsts interferona lambda līmenis veicina spontānu atbrīvošanos no HCV. Tādējādi, interferonam lambda ir nozīmīga loma C hepatīta kontrolē [153, 154]. Nākotnē, visticamāk, IL28B gēna polimorfisma noteikšana ietekmēs terapijas shēmas izvēli.

IL28B gēna polimorfisma atšķirības novērotas arī dažādu rasu pārstāvjiem. Pētījumā ar 1628 dažādu rasu C hepatīta 1.genotipa pacientiem noskaidrots, ka aptuveni pusei pacientu ir CT genotips neatkarīgi no rases, bet CC genotips biežāk sastopams baltās rases pārstāvjiem, TT – afroamerikāņu vidū [153].

Ģenētiskos pētījumos ir atklāts inosīna trifosfatāzes regulējošā gēna 2 funkcionālie varianti, kas nosaka inosīna trifosfatāzes deficītu. Ja pacientam tiek konstatēts šī gēna minētais polimorfisms, tas aizsargā no ribavirīna izraisītas hemolītiskās anēmijas. Līdz ar to nav nepieciešama RBV devas korekcija (mazināšana) anēmijas dēļ [230].

Tātad, vecums, rase un IL28B gēna polimorfisms, ietekmē SVR sasniegšanas iespējas, savukārt, dzimumam nav pierādīta ietekme uz ārstēšanas rezultātu ar pašreiz lietojamo standarta terapiju.

Adipozitāte. Aptaukošanās iemesli var būt ļoti daudzi un dažādi. Pētījumā ar 3505 pacientiem noskaidrots, ka HCV virēmija ir saistīta ar aptaukošanos, šiem pacientiem tika konstatēts paaugstināts KMI [155]. Ir hipotēzes par vairākiem aptaukošanās iemesliem tieši C hepatīta pacientiem. Pirmkārt, C hepatīta vīruss pats tieši vai netieši var paaugstināt aptaukošanās risku. 67% VHC pacientu ir konstatēts hronisks nogurums, savukārt, tas tiek saistīts ar paaugstinātu KMI [156]. Cits faktors, kas nosaka svara pieaugumu ir depresija (neatkarīgi no tā, vai tiek lietoti medikamenti, vai nē), kas arī ir bieži sastopama C hepatīta pacientiem [157]. Ir ziņojumi par paaugstinātu seruma leptīna līmeni un tā saistību ar aknu steatozi un fibrozi C hepatīta pacientiem. Iespējams, ka HCV serdes proteīns paaugstina leptīna receptoru ekspresiju, tādējādi veicinot insulīna rezistences un cukura diabēta attīstību [158, 159, 155]. Otrkārt, ir izvirzīta hipotēze, ka aptaukošanās mazina iespēju atbrīvoties no HCV pēc akūtas infekcijas, taču pietiekamu pierādījumu šai hipotēzei nav [160]. Aptaukošanās var veicināt arī C hepatīta progresēšanu. Pētījumos pierādīts, ka KMI virs 25 kg/m^2 ir saistāms ar fibrozes progresēšanu [161]. Augsts KMI negatīvi korelē ar SVR iespēju, lietojot gan rekombinētos IFN, gan PEG IFN kombinācijā ar RBV [162, 15]. Turklāt – jo zemāks ķermeņa svars ($\leq 75 - 80 \text{ kg}$), jo augstāka SVR iespēja, lietojot PEG IFN alfa-2a vai PEG IFN alfa-2b kombinācijā ar RBV neatkarīgi no genotipa [12, 144, 15].

Insulīna rezistence. Neseni pētījumi (*Dentlere P, 2011, Bernsmeier C, 2008*) liecina, ka SVR ir zemāks pacientiem ar insulīna rezistenci. Publikāciju metaanalīzes, kurā apkopoti 14 pētījumi ar 2732 pacientiem, rezultāti norāda, ka hroniska C hepatīta pacientiem ar insulīna rezistenci SVR ir par 20% zemāka, nekā pacientiem bez insulīna rezistences [163]. Pētījumu rezultāti norāda, ka HCV tiešā veidā izraisa insulīna rezistenci, ietekmējot insulīna signālsistēmu un traucē normālas lipīdu vielmaiņas regulāciju, veicinot aknu steatozi. Savukārt, steatoze pacientiem ar hronisku VHC, saistīta ar paātrinātu fibrozes attīstību un samazinātu interferona terapijas efektivitāti [164].

MLC Vachon [165] pētījuma rezultāti pacientiem ar hronisku VHC un HIV infekciju parādīja, ka pacientiem bez insulīna rezistences, kuri saņēmuši atkārtotu terapijas kursu ar PEG IFN un RBV, iespēja sasniegt SVR ir ievērojami lielāka,

salīdzinot ar pacientiem ar insulīna rezistenci. Ja HOMA IR indekss <2 , SVR sasniedza 35%, ja HOMA IR no 2 – 4, SVR – 14%, ja HOMA IR >4 , SVR – 7%, $p=0.001$.

Cukura diabēts. Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka hroniska C vīrushepatīta pacientu vidū 2.tipa cukura diabēts ir sastopams biežāk, salīdzinot ar populāciju kopumā [166]. Piemēram, ASV veiktajā trešajā nacionālajā veselības un uztura izvērtēšanas pētījumā (NHANES III) konstatēta tieša saistība starp hronisku VHC un 2.tipa CD. Šajā pētījumā anti-HCV pozitīviem pacientiem virs 40 gadu vecuma 2.tipa CD prevalence bija ievērojami augstāka (OR=3.77), salīdzinot ar HCV negatīvām personām [166]. Tāpat Ēģiptē veiktajā pētījumā konstatēta 2 reizes augstāka 2.tipa CD prevalence pacientiem ar HCV infekciju, salīdzinot ar indivīdiem, kuriem C hepatīta nav [167]. Lai gan precīzi mehānismi, kas pazemina glikozes toleranci, nav skaidri, tomēr izskatās, ka pats vīruss ar savu serdes (*cor*) proteīnu izmaina C hepatīta pacientu metabolismu un izraisa 2.tipa cukura diabētu. C hepatīta vīrusa proteīni var izraisīt insulīna receptoru un insulīna signālsistēmu defektu [168], iespējams, arī C vīrusam ir tieša citotoksiska iedarbība uz aizkuņģa dziedzera saliņšūnām [169]. Ir ziņojumi par paaugstinātu TNF alfa līmeni serumā un aknu audos, kas samazina insulīna receptoru substrāta (IRS1) tirozīnkināzes aktivitāti [170].

No otras puses, ASV veiktajā NHANES II pētījumā noskaidrots, ka CD pacientiem ir trīs reizes augstāks ar infekciju saistīts mirstības risks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nav CD [171]. Ir vairāki pētījumi, kuros pierādīta augstāka HCV infekcijas prevalence 2.tipa CD pacientiem, salīdzinot ar populāciju kopumā [172, 173]. Lai gan cukura diabēts ir viens no biežākajiem hroniskas nieru slimības un hemodialīzes nepieciešamības iemesliem, tomēr nav datu, kas pierādītu, ka CD pacientiem ir augstāks inficēšanās risks ar HCV, t.sk. dialīzes pacientiem. Tādējādi, daudzu faktoru kopums – cukura diabēts, urēmija, oksidatīvais stress, ar nepietiekamu uzturu saistīts humorālās un šūnu imunitātes nomākums izraisa smagas nieru slimības pacientiem paaugstinātu HCV infekcijas uzņēmību [174, 175]. HCV infekcija ir gan hroniskas nieru slimības iemesls, gan komplikācija. Krioglobulinēmija, limfoproliferatīvas slimības un glomerulonefrīts ir HCV infekcijas ekstrahepatiskās izpausmes.

Pacientiem ar HCV 1.genotipu, vīrusu slodzi virs 400 000 IU/ml un ķermeņa masu virs 85 kg ir sliktāki izārstēšanās rezultāti. Paaugstinot pegilētā interferona vai ribavirīna devas, rezultāts neuzlabojas [176].

Aminotransferāzes. Atšķirībā no hroniska B hepatīta, hroniska C hepatīta gadījumā aminotransferāžu aktivitātes un SVR korelācija nav skaidri pierādīta [15,

177]. Ir daži pētījumi, kur ir pierādīta ALAT korelācija ar SVR 2. un 3.genotipa pacientiem [178], tomēr pārsvarā pētījumu šāda korelācija netika novērota. ALAT paaugstinājums var būt saistīts ar steatozes vai steatohepatīta smaguma pakāpi [11].

Gamma glutamiltranspeptidāze. Paaugstinātu GGT aktivitāti novēro daudziem C hepatīta pacientiem. Vairākos pētījumos noskaidrots, ka zems GGT aktivitātes līmenis ir nozīmīgs un neatkarīgs faktors, kurš nosaka iespēju sasniegt SVR [15]. Patogēnētiskais pamatojums GGT paaugstinājumam C hepatīta pacientiem nav skaidrs, ir ziņojumi par iespējamu žultsvadu bojājumu, taču šī hipotēze nav pierādīta. Tomēr pētījumos ir redzama GGT saistība ar aknu steatozi, izteiktu fibrozi un insulīna rezistenci [179, 180]. Tomēr GGT aktivitātes līmeņa paaugstināšanās nav specifisks aknu slimības rādītājs. Tas var paaugstināties arī pie citiem organisma stāvokļiem un slimībām: alkohola lietošana, žultsceļu obstrukcija, sastrēgums aknās, infekciozā mononukleoze, aizkuņģa dziedzera slimības, cukura diabēts, miokarda infarkts, sirds mazspēja, neiroloģiskas slimības, trauma, nefrotisks sindroms, hroniska nieru slimība, sepse, medikamentu toksicitāte [135].

Latvijā veiktā hroniska C vīrushepatīta pētījumā arī noskaidrots, ka izārstēto pacientu grupā GGT aktivitāte bija zemāka un atbilda referenatjiem intervāliem, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur GGT aktivitāte bija paaugstināta, $p=0,007$ [21].

Ferritīns. Seruma ferritīns ir minēts kā viens no iespējamiem prognostiskiem marķieriem, tomēr tas ir nespecifisks iekaisuma rādītājs un tā loma tieši C hepatīta gadījumā nav pierādīta [11].

Lipīdi. Novērojumi, ka pacientiem ar HCV virēmiju ir zemāks seruma holesterīna un triglicerīdu līmenis, radīja hipotēzi, ka pats C hepatīta vīruss pacientiem ar hronisku hepatītu nozīmīgi ietekmē lipīdu vielmaiņu [16]. Izmantojot protonu magnētiskas rezonanses spektroskopiju konstatēts, ka aknās lipīdu sastāvs mainās saistībā ar HCV smaguma pakāpi [181]. Kopējais lipīdu daudzums aknās pieaug proporcionāli fibrozes stadijai, savukārt, lipīdu polinepiesātinātība, pieaugot fibrozei, samazinās. Ir pētīta HCV saistība ar aknu lipīdu vielmaiņu un ar to saistītie potenciālie infekcijas terapijas virzieni. Autori secina, ka, lai nodrošinātu infekcijas persistēšanu, HCV izmanto aknu lipīdu vielmaiņas procesus. C hepatīta vīrusa replicēšana notiek, izmantojot aknu šūnu lipīdu granulas, kurās atrodas triglicerīdu un holesterīna esteru rezerves. Infekciozās lipo-virālās ar triglicerīdiem bagātās daļiņas satur vīrusa RNS, HCV serdes (*core*) proteīnu un ļoti zema blīvuma proteīnu komponentus apoB un apoE.

Tādējādi, preparāti, kas ietekmē aknu lipīdu vielmaiņu un lipo-virālo daļiņu veidošanos, varētu būt viens no netiešas antivirālās HCV terapijas mērķiem nākotnē [182].

Tomēr pacientiem ar kompensētu HCV izraisītu cirozi hepatocelulāras karcinomas attīstību, ar aknām saistītu nāvi vai aknu transplantāciju izraisa insulīna rezistence, nevis seruma leptīna vai adiponektīna līmenis [183].

Alkohola lietošana. Hroniska VHC pacientiem, kuri lieto alkoholu, slimība progresē ātrāk, biežāk attīstās ciroze un hepatocelulāra karcinoma [184]. Mērena (līdz 80 g/dienā) un smaga (virs 80 g/dienā) alkohola lietošana ir saistīta ar paaugstinātu aknu cirozes un HCC risku [17]. Alkohola lietošana mazākā daudzumā (<140 g/nedēļā vai >50 g/dienā) saistīta ar paaugstinātu fibrozes veidošanās risku [185, 186]. Lai saglabātu maksimāli labu aknu darbību, IVNL atturība no alkohola ir īpaši svarīga, jo šiem pacientiem ir vēl daudzi citi faktori, kas ierobežo terapijas iespējas un ietekmē ārstēšanās rezultātu [187, 188]. Alkohola lietošana paaugstina ALAT aktivitāti gan pacientiem bez hroniska VHC [189], gan ar hronisku VHC [190]. Ir pētītas arī ALAT aktivitātes izmaiņas IVNL saistībā ar alkohola lietošanu un hronisku VHC. Rezultāti rāda, ka HCV replikācija un alkohola metabolisms var darboties sinerģiski, pastiprinot un paātrinot aknu bojājumu [191, 192]. ASV veiktajā NHANES III pētījumā noskaidrots, ka 20% C hepatīta pacientu katru dienu lieto vismaz 2 alkoholiskos dzērienus. No otras puses, ir zināms, ka alkohola lietotāju vidū C hepatīta prevalence ir ievērojami augstāka – 4,6 – 55,5% [193]. Iemesli, kāpēc tas tā ir, precīzi nav skaidri, tas var būt saistīts gan ar paaugstinātu inficēšanās risku, gan ar zemāku iespēju spontāni atbrīvoties no HCV [193]. Būtu svarīgi noskaidrot precīzu saistību starp alkohola lietošanu, HCV infekciju un aknu fermentu aktivitāti, jo pacienti ne vienmēr ārstam atklāj alkohola vai narkotiku lietošanu, dažkārt viņi to rūpīgi slēpj [194]. Pēdējie pētījumi liecina, ka nav drošas alkohola devas, kas ir pieļaujama aknu slimniekiem, tāpēc tiek rekomendēta pilnīga alkohola lietošanas pārtraukšana pacientiem ar C hepatītu [18]. Ir pierādīts, ka pacientiem, kuri samazina vai pārtrauc alkohola lietošanu, ievērojami uzlabojas aknu funkcija [195].

Smēķēšana. Jau sen ir pierādīta smēķēšanas kaitīgā ietekme uz kardiopulmonālo sistēmu, tā veicina gan saslimstību, gan mirstību no sirds un plaušu slimībām. Tomēr par smēķēšanas toksisko ietekmi uz aknām līdz šim bija visai niecīgi dati, vairāk tika uzskatīts, ka smēķēšana aknas nebojā. Pēdējā laikā parādījušies vairāki ziņojumi par saistību starp smēķēšanu un aknu slimībām, piemēram, ir ziņots, ka smēķēšana ir predisponējošs faktors primāras biliāras cirozes attīstībai, tabakas lietošana tiek

uzskatīta par neatkarīgu aknu fibrozes veidošanās predisponējošu faktoru. Turklāt ir ziņojumi, ka smēķētājiem ir augstāks HCC veidošanās risks aknu cirozes gadījumā. Arī regulāra marihuānas smēķēšana ir neatkarīgs aknu fibrozes un steatozes veidošanās riska faktors [18].

Kafijas lietošana. Ir pētījumi, kur pierādīta kafijas labvēlīgā ietekme uz terapijas rezultātu. Lietojot vairāk kā 3 tasītes kafijas dienā, SVR rezultāti ir augstāki, salīdzinot ar tiem, kuri kafiju nelieto nemaz vai nedaudz [196]. Jau agrāk ir pierādīts, ka kafija samazina aknu bojājumu nealkohola steatohepatīta gadījumā un hepatocelulāras karcinomas risku, taču joprojām nav skaidri kofeīna labvēlīgie mehānismi aknu slimību gadījumā.

Tādējādi – alkohola lietošana un smēķēšana negatīvi ietekmē C hepatīta norisi un terapijas rezultātu, savukārt, kofeīnam piemīt labvēlīga ietekme aknu slimību gadījumā.

Līdzestība. Ļoti svarīgs faktors, lai sasniegtu SVR ir pacienta līdzestība [141]. Dažkārt devu nepieciešams samazināt blakusparādību dēļ, tomēr tiek rekomendēts maksimāli ātri atgriezties pie sākotnēji noteiktās medikamentu devas, lai sasniegtu iespējami augstāku SVR [197]. Pacienti, kuri nav līdzestīgi, biežāk izlaiž nozīmētos medikamentus un neievēro precīzu ārstēšanās shēmu. Nozīme ir arī ārstēšanas periodam, kurā tiek izlaistas visvairāk medikamenta devas. Pētījumā ar 511 HCV 1.genotipa pacientiem noskaidrots, ka grupā, kur netika izlaistas/ samazinātas medikamentu devas visu 48 nedēļu laikā, SVR sasniedza 62% pacientu. Pacienti, kuri saņēma mazāk kā 80% jebkura medikamenta pēc 12. terapijas nedēļas, vai tie, kuri saņēma kopumā mazāk kā 80% medikamentu, SVR sasniedza 51% gadījumu. Savukārt pacienti, kuri saņēma mazāku devu līdz 12. nedēļai vai pārtrauca terapiju līdz 12. nedēļai, SVR sasniedza tikai 34% gadījumu [19, 198].

Citas slimības. Ir ziņojumi par HIV infekcijas ietekmi uz fibrozes veidošanos pacientiem ar C hepatītu. Jauniem (<25 gadiem) C hepatīta un HIV inficētiem pacientiem, kuri lieto alkoholu un kuriem CD 4 šūnu skaits ir ≤ 200 vienā mikrolitrā, straujāk veidojas aknu fibroze [199].

Aknu steatoze sastopama 40 – 80% C hepatīta pacientu, atkarībā no taukainās aknu slimības papildu riska faktoriem [200, 201, 202]. Pētījumos noskaidrots, ka C hepatīta vīruss var izraisīt aknu steatozi, savukārt, steatoze veicina aknu fibrozes veidošanos un progresēšanu. Ir veikti 2 lieli pētījumi, kuros redzams, ka steatozes neesamība stingri korelē ar SVR [201, 202, 203]. Savukārt, pacientiem ar izteiktu

steatozi (>30%) bija smagākas pakāpes aknu fibroze, salīdzinot ar tiem, kuriem bija viegla steatoze, vai tā netika vispār konstatēta. Pacienti ar steatozi konstatēja augstāku nekrozes un iekaisuma pakāpi aknās, augstāku aminotransferāžu un GGT aktivitāti. Šie rādītāji nebija atkarīgi no vecuma, dzimuma, vīrusa faktoriem vai dzelzs uzkrāšanos aknās. Tādējādi, hroniska VHC pacientiem ar izteiktu steatozi ir augstāks cirozes attīstības risks [203]. Var domāt, ka steatoze un fibroze ir neatkarīgi riska faktori un viens otru neietekmē, tomēr pētījumi rāda, ka steatoze nav atkarīga no vecuma, taču fibroze tieši korelē ar vecumu un slimības ilgumu. Morfoloģiski redzams, ka izteiktāka periportāla nekroze ir pacientiem ar smagu steatozi un fibrozi, taču nav novērojama pacientiem ar fibrozi bez steatozes, tāpēc jādomā, ka steatoze veicina aknu šūnu nekrozi un fibrozes veidošanos [203]. Precīzi steatozes veidošanās mehānismi C hepatīta pacientiem nav noskaidroti, bet ir pētījumi, kur pierādīts, ka HCV serdes (*core*) proteīns izraisa steatozi, iekļūstot mitohondrijos un samazinot lipīdu oksidācijas procesus [204]. Vīrusi, alkohola lietošana un dzelzs uzkrāšanās aknās ietekmē lipīdu peroksidāciju un glutaciona metabolismu. Tauku peroksidācija aktivizē zvaigžņveida šūnu darbību un kolagēna sintēzi. Hroniska C hepatīta pacientiem steatoze korelē ar lipīdu peroksidācijas procesiem un fibroģenēzi, tomēr šī saistība nav pilnībā izskaidrota [205, 206, 207].

Dzelzs uzkrāšanās patoģenēze C hepatīta pacientiem nav pilnībā skaidra, lai gan ir dati, ka iedzimtas hemohromatozes heterozigotā forma C hepatīta pacientiem veicina dzelzs uzkrāšanos. Ir veikti vairāki pētījumi, taču rezultāti ir pretrunīgi. Ir dati par negatīvu korelāciju starp dzelzs uzkrāšanos un terapijas efektu, ārstējot ar standarta alfa IFN, īpaši 1.b genotipa pacientiem, tomēr neseni pētījumi liecina, ka dzelzs uzkrāšanās aknās nenosaka terapijas rezultātu, ārstējot ar kombinēto standarta terapiju [11].

Neitralizējošo antivielu veidošanās. Interferonu preparāti ir pirmie bioloģiskie medikamenti, kas apstiprināti klīniskai lietošanai vairāku slimību ārstēšanā. Pēdējā laikā interferonu funkcijas ir pastiprināti pētītas, un ir skaidrs, ka interferons nav tikai viens proteīns, bet gan proteīnu grupa, kas darbojas paralēli, taču ne vienmēr tiem piemīt identiskas bioķīmiskās un bioloģiskās īpašības. Ir noskaidroti vismaz 12 alfa IFN apakštipi, kas iesaistīti dažādās šūnu funkcijās un aktīvi nodrošina saimnieka aizsargfunkcijas pret infekciju ierosinātājiem. Šīs īpašības mudināja alfa IFN preparātus izmantot dažādu slimību ārstēšanā. Tomēr, lai veiksmīgāk izmantotu šos preparātus klīniskajā praksē, vēl nepieciešams precīzi noskaidrot, kā darbojas katrs apakštips un kāpēc organisms ražo tik daudz atšķirīgu interferonu [208].

Šobrīd bioloģiski aktīvi aģenti ir pieejami daudzu slimību ārstēšanā, piemēram, anti-TNF alfa preparāti tiek izmantoti gastroenteroloģijā, reimatoloģijā u.c. Taču ne vienmēr preparāts ir efektīvs, dažkārt, pēc sākotnēji ļoti laba efekta, attīstās slimības uzliesmojums uz ārstēšanas fona, kas nozīmē, ka preparāts nedarbojas, neskatoties uz devu paaugstināšanu līdz maksimāli pieļaujamajām. Precīzi mehānismi nav skaidri, tomēr ir ziņojumi par antivielu veidošanos pret šiem medikamentiem (*anti-drug antibodies*), kas nosaka medikamenta neefektivitāti [20].

90-to gadu sākumā C hepatīta ārstēšanai tika lietoti rekombinētie, sintētiskie, nepegilētie interferonu preparāti, tad tika konstatēts, ka pret šiem preparātiem relatīvi bieži (līdz 88%) veidojas neitralizējošās antivielas, kas, iespējams, noteica šo preparātu zemo efektivitāti [209]. Citā pētījumā, kas veikts Taivānā 2000.gadā, neitralizējošās antivielas konstatētas 14% gadījumu [210]. Pēdējos gados, terapijā izmantojot pegilētos interferonus kombinācijā ar ribavirīnu, neitralizējošo antivielu veidošanās samazinājusies vēl vairāk, tomēr ir dati, ka šo antivielu veidošanās var būt iemesls terapijas neefektivitātei [20].

Līdzestība ir nozīmīgs faktors laba terapijas rezultāta sasniegšanai, terapijas efektu ietekmē arī citas blakus slimības, kā arī daļai pacientu veidojas neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu preparātiem, kas var pazemināt terapijas efektu [19, 198, 208, 20].

1.3.2. Vīrusa faktori

Līdz šim pētījumos noskaidrotie nozīmīgākie vīrusa faktori, kas nosaka SVR sasniegšanu un izārstēšanos no C hepatīta, lietojot standarta terapiju ar pegilēto interferonu un ribavirīnu, ir C hepatīta vīrusa genotips un mazākā mērā – vīrusa slodze, uzsākot terapiju [33, 52, 5, 22].

Pētījumos augstāki SVR rādītāji tika novēroti 2. un 3. genotipa gadījumā, salīdzinot ar 1.genotipu [33, 52, 5]:

- ✓ 1.genotips 40-50%
- ✓ 2.genotips 80%
- ✓ 3.genotips 80%
- ✓ 4.genotips 50-70%

- ✓ 5.genotips 60%
- ✓ 6.genotips 60-80%

Augstāki SVR rezultāti tika sasniegti tiem pacientiem, kuriem izejas vīrusu slodze bija zem 600000 – 800000 IU/ml [22]. Interesants fakts pētījumos atklāts, ka vīrusu slodzes ietekme uz SVR nav lineāra. Lineāra korelācija vērojama tikai pie zemiem HCV-RNS slodzes rādītājiem, taču pie augstām slodzēm novēro stabilu SVR līmeni [211].

Citi vīrusa faktori, kas varētu ietekmēt SVR, ir vīrusa kvazitipu dažādība un sarežģītība [212, 213, 214] un mutāciju skaits specifiskos HCV genoma reģionos [215, 216, 217].

1.3.3. Slimības stadija – morfoloģiskās izmaiņas

Dažādiem hroniska VHC pacientiem fibroze progresē dažādi, to ietekmē gan vecums, gan infekcijas ilgums [218], tomēr, kā jau minēts iepriekš, aknu bojājumu nosaka arī citi faktori – ģenētiskā predispozīcija [14, 151, 152, 153], citas aknu slimības [164, 174, 175], kā arī kaitīgie ieradumi [185, 186, 18].

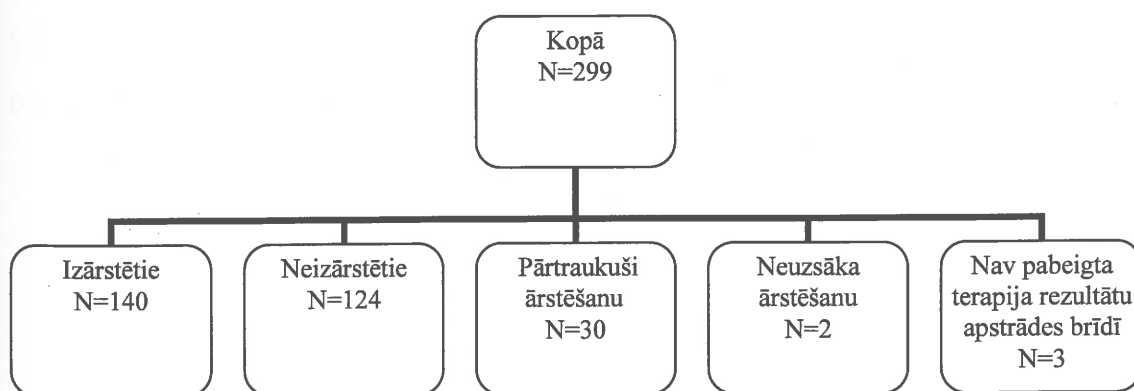
Jau sen zināms, ka izteiktas aknu fibrozes un cirozes gadījumā ir sliktāki hroniska VHC ārstēšanas rezultāti, lietojot IFN preparātus [23]. Vēl vairāk, ir noskaidrots, ka izteikta fibroze un ciroze ir viens no nozīmīgākajiem neatkarīgiem negatīva ārstēšanas rezultāta noteicošiem faktoriem [24]. Lielos pētījumos ar HCV 1., 2. un 3. genotipa pacientiem noskaidrots, ka tiem, kuriem nav cirozes, SVR iespēja ir augstāka, salīdzinot ar cirozes pacientiem [219]. Pacientiem ar vieglu iekaisumu (tikai portālajos laukos vai tikai periportālajā zonā) bez fibrozes cirozes risks gada laikā ir tikai 1,2%, pacientiem ar vidēji izteiktu iekaisumu (iekaisums periportālajos laukos skar vairāk kā 30% no terminālās līnijas) cirozes risks gada laikā ir 4,6%, bet 20 gadu laikā tas sasniedz 90%. Gandrīz visiem pacientiem ar izteiktu iekaisumu vai tiltveida fibrozi 10 gadu laikā slimība progresē līdz cirozei. Dzelzs izgulsnējumi hepatocītos arī veicina slimības progresēšanu un cirozes attīstību [118].

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pētījuma grupas

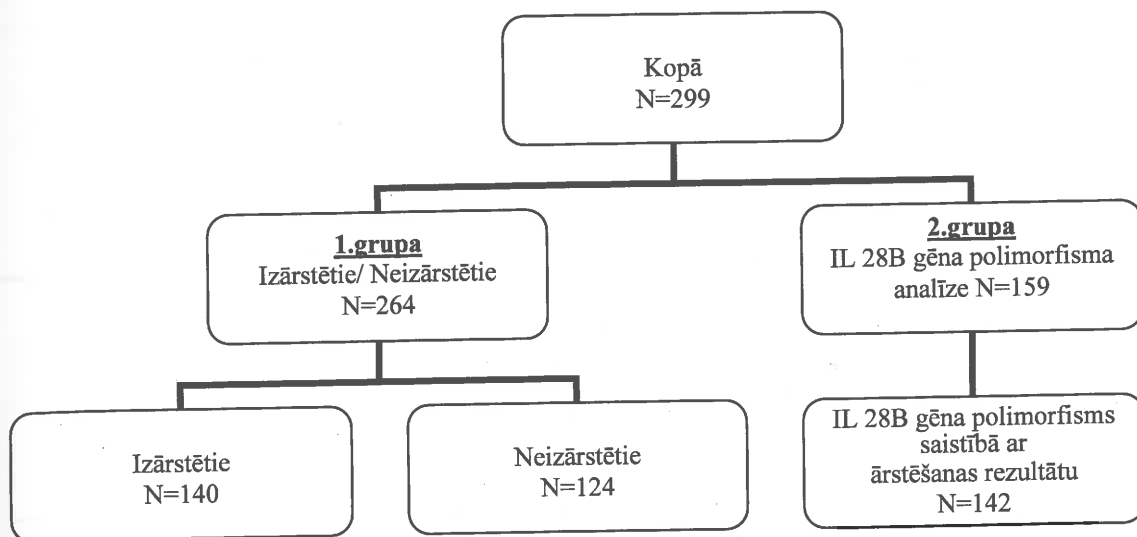
Pētījumā iekļauti 299 hroniska C hepatīta pacienti, kuri apmeklējuši LIC ambulatoro nodaļu laikā no 2009. līdz 2011.gadam. Hroniska VHC diagnoze apstiprināta, veicot HCV-RNS testu ar PĶR metodi. Visi pacienti bija baltās rases indivīdi, viņu vidējais vecums 38 gadi, vīrieši 165 (55%), sievietes 134 (45%). Iepriekš C hepatīta ārstēšanu saņēmuši 34 pacienti (11,4%) ar dažādiem medikamentiem – rekombinēto alfa IFN monoterapijā vai kombinācijā ar RBV, vai pegilēto IFN kombinācijā ar RBV. Šī pētījuma ietvaros 223 (74%) pacienti ārstēšanā saņēma pegilēto interferonu alfa 2a 180µg/nedēļā, 71 (23,7%) pacients saņēma pegilēto interferonu alfa 2b 1,5µg/kg/nedēļā kombinācijā ar ribavirīnu 800 – 1200 mg/dienā, 2 pacienti saņēma interferonu alfa 2a 180 µg/nedēļā monoterapijā, 1 pacients saņēma multiferonu kombinācijā ar ribavirīnu, 2 pacienti neuzsāka C hepatīta terapiju.

No visiem 299 pacientiem 140 (46,8%) izārstējās no C hepatīta (atbrīvojās no C hepatīta vīrusa, sasniedza SVR), 124 (41,5%) – neizārstējās (neatbrīvojās no C hepatīta vīrusa, nesasniedza SVR), 30 (10%) pacienti pārtrauca terapiju (24 – patvaļīgi, 3 – blakusparādību dēļ, 3 – finanšu problēmu dēļ), 2 – neuzsāka ārstēšanu, 3 – vēl nav pabeiguši terapiju rezultātu apstrādes brīdī (2.1. attēls).



2.1. att. Pētījuma pacientu sadalījums

Lai analizētu C hepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktoros, tika izdalītas 2 pētījuma pacientu grupas (2.2. attēls).



2.2.att. Pacientu sadalījums pētījuma grupās

1.grupa – lai analizētu ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktoros, no visiem 299 pētījuma pacientiem atlasīti 264 hroniska VHC pacienti, kuri:

- ✓ saņēmuši standarta ārstēšanu ar pegilēto interferonu un ribavīrīnu,
- ✓ terapiju nav patvaļīgi pārtraukuši,
- ✓ ārstēšanās kursu ir pabeiguši un ir novēroti vēl 24 nedēļas pēc terapijas beigām, lai izvērtētu ārstēšanas rezultātu.

No šīs grupas visiem pacientiem 140 (53%) bija vīrieši un 124 (47%) sievietes. Pārsvārā konstatēts HCV 1.genotips – 185 pacientiem (70%), 2. vai 3. genotips konstatēts 79 (30%) pacientiem. Vidējais vecums 38 gadi. No diagnozes noteikšanas brīža līdz ārstēšanas uzsākšanai pagājuši vidēji 2,2 gadi (0,1 – 13,5). Visi šīs grupas pacienti tika sadalīti apakšgrupās atkarībā no ārstēšanas rezultāta:

- 1) Izārstētie – pacienti, kuri ir izārstējušies (N=140, 53%) – atbrīvojušies no C hepatīta vīrusa, sasnieguši SVR – HCV-RNS negatīvs terapijas beigās un 24 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas.
- 2) Neizārstētie – neatbildētāji (N=124, 47%) – nav izārstējušies, nav sasnieguši SVR:
 - ✓ Nulles atbilde (N=51) – 1.genotipa pacientiem nav sasniegts 100 kārtīgs HCV-RNS vīrusa slodzes pazeminājums 12 ārstēšanās nedēļu laikā, ārstēšana pārtraukta, uzskatot, ka tā nebūs efektīva.

- ✓ Daļēja atbilde (N=34) – ir vismaz 100 kārtīgs HCV-RNS vīrusa slodzes pazeminājums 12 ārstēšanās nedēļu laikā, bet ārstēšanās beigās HCV-RNS – pozitīvs.
- ✓ Recidīvs (N=39) – pēc ārstēšanas HCV-RNS negatīvs, bet 24 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas – pozitīvs.

Pacientu sadalījumu skatīt 2.1.tabulā.

2.1. tabula

Pacientu sadalījums 1. pētījuma grupā

Izārstētie		Neizārstētie					
140 (53%)		124 (47%)					
		Nulles atbilde		Daļēja atbilde		Recidīvs	
		51 (41,1%)		34 (27,4%)		39 (31,5%)	
1.gt	2., 3.gt	1.gt	2., 3.gt	1.gt	2., 3.gt	1.gt	2., 3.gt
75 (40,5%)	65 (82,3%)	51 (27,6%)	0	28 (15,1%)	6 (7,6%)	31 (16,8%)	8 (10,1%)

Pirmās grupas pacientiem kopumā noteikti un analizēti 30 dažādi ārstēšanu ietekmējoši faktori (2.2. tabula).

2.2.tabula

1.grupas pacientu izmeklējumu plāns

Izārstētie, n=140, 53%	Neizārstētie, n=124, 47%
Pacienta faktori	
Vecums, dzimums, laiks no C hepatīta diagnozes noteikšanas līdz terapijas uzsākšanai, blakus slimības, vēdera apkārtmērs, svars, KMI, asinsainas parametri, ALAT, GGT, holesterīns, triglicerīdi, TSH, glikozes līmenis, insulīns, insulīna rezistence, ANA, neitralizējošo antivielu veidošanās pret alfa interferonu, interleikīna 28B gēna polimorfisms, pacienta līdzestība terapijai, kaitīgie ieradumi – smēķēšana, alkohola lietošana	
Vīrusa faktori	
HCV genotips, vīrusa slodze	
Slimības stadija	
Fibrozes pakāpe, iekaisuma aktivitātes rādītāji (HAI)	
Neatkarīgo faktoru ietekme uz terapijas rezultātu	
Prognozes modeļa izveide, lietojot <i>Binārās loģistikās regresijas</i> metodi, n=94	

2. grupa – lai noteiktu IL 28B gēna polimorfismu Latvijā, no visiem 299 pētījumā iekļautajiem pacientiem atlasīti 159 hroniska VHC pacienti, kuri:

- ✓ rindas kārtībā pirmie tika iekļauti pētījumā. Visiem 2.grupas pacientiem noteikts interleikīna 28B gēna polimorfisms 19.hromosomas rs12979860 lokusā.

✓ 142 pacientiem no šīs grupas, kuri bija pabeiguši C hepatīta ārstēšanu, noteikta un analizēta IL 28B gēna polimorfisma saistība ar terapijas rezultātu. Pacientu raksturojumu skatīt 2.3.tabulā.

2.3.tabula

2.grupas pacientu raksturojums

Parametrs	CC	Ne-CC	Visi pacienti
Vidējais vecums, gadi	35	37	37 (18 – 68)
Pacientu skaits, >40 gadi	15 (33%)	40 (42%)	54 (39%)
Vīriešu dzimums	27 (59%)	57 (59%)	84 (59%)
ĶMI, kg/m ²	25,2	26,2	25,9
ĶMI, >30kg/m ²	5 (11%)	12 (13%)	17 (12%)
1.genotips	21 (46%)	66 (69%)	87 (61%)
2., 3.genotips	25 (54%)	30 (31%)	55 (39%)
HCV-RNS, x10 ⁶ IU/ml (1.genotips)	2,78	2,19	2,33
HCV-RNS, >600,000 IU/ml (1.genotips)	18 (39%)	47 (49%)	65 (46%)
ALAT, V/l	112 (17 – 325)	104 (22 – 447)	106 (17 – 447)
ALAT, >NAR	43 (93%)	85 (88%)	128 (90%)
GGT, V/l	46,8 (9 – 228)	88 (6 – 526)	75 (6 – 526)
GGT, >NAR	11 (24%)	40 (42%)	51 (36%)
Holesterīns, mM/l	4,14 (2,09 – 7,35)	4,6 (2,46 – 8,17)	4,48 (2,09 – 8,17)
Triglicerīdi, mM/l	1,17 (0,28 – 4,06)	1,17 (0,3 – 5,44)	1,11 (0,28 – 5,44)
Aknu fibroze* (<i>Knodel</i>)	0,975 (0 – 3)	1,2 (0-4)	1,13 (0 – 4)
F0	9 (21,9%)	21 (24,7%)	30 (23,8%)
F1	28 (68,3%)	47 (55,3%)	75 (59,5%)
F3	4 (9,7%)	12 (14%)	16 (12,7%)
F4	0	5 (5,9%)	5 (3,9%)
HAI indekss* (<i>Knodel</i>)	6,44 (1 – 12)	6,54 (2 – 13)	6,5 (1 – 13)
Steatoze* > 0 pakāpe	34 (83%)	65 (76,5%)	99 (78,6%)
SVR	34 (74%)	50 (52%)	84 (59%)

* Trūkstošie dati: histoloģiskā izmeklēšana n=11 (ne-CC), n=5 (CC).

2.2. Pētījumā izmantotās metodes

Pētījums apstiprināts Neatkarīgajā zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejā, un tas veikts saskaņā ar starptautiskiem, Latvijas Republikas likumiem un Helsinku deklarāciju. Pirms pētījuma uzsākšanas katrs pacients iepazīsies

ar „Informāciju pacientam” un rakstiski apliecinājis piekrišanu dalībai pētījumā parakstot „Piekrišanas apliecinājumu” un „Piekrišanu datu reģistrācijai”.

Lielākā daļa laboratorisko izmeklējumu veikti LIC laboratorijā. Atsevišķi izmeklējumi veikti P.Stradiņa KUS laboratorijā (ANA), SIA Genera ģenētikas centrā (IL 28B gēna polimorfisms) un P.Stradiņa KUS Patoloģijas nodaļā (aknu morfoloģiskā izmeklēšana).

2.2.1. Hroniska VHC diagnostika

Asins paraugos tika noteikti šādi seromarķieri: anti-HCV un HCV-RNS, ieskaitot HCV genotipēšanu un vīrusa slodzes noteikšanu (HCV 1.genotipa gadījumā).

Anti-HCV noteikšanai serumā tika izmantoti dažādu ražotāju ELISA testi (AxSYM system HCV version 3.0, Abbott, ASV; ORTHO HCV version 3.0, Ortho-Clinical Diagnostics Ltd., ASV; INNOTEST HCV Ab IV, Innogenetic, Beļģija; MONOLISA Anti-HCV PLUS version 2, BIO-RAD, Francija).

HCV-RNS kvalitatīvai noteikšanai serumā tika izmantota komerciāli pieejamā reversās transkripcijas polimerāzes ķēžu reakcijas (PĶR) metode: Cobas AMPLICOR Hepatitis C Virus Test, v. 2.0, Roche Diagnostics, ASV (jutība: >50 SV/ml, specifiskums: 100%).

HCV genotipi tika noteikti, izmantojot reversās hibridizācijas LiPA metodi (The VERSANT HCV Genotype Amplification Kit (LiPA), Bayer Corporation, Vācija).

HCV-RNS vīrusu slodzes kvantitatīvai noteikšanai izmantota polimerāzes ķēdes reakcija: Cobas AmpliPrep/ Cobas TaqMan HCV test Roche, ASV.

2.2.2. Citu vīrushepatītu un HIV diagnostika

HBsAg noteikšana: ELISA (AxSYM system HBsAg 2.0, Abbott, ASV; AxSYM system HBsAg Confirmatory, Abbott, ASV; Enzygnost HBsAg – Confirmatory test, DADE Behring, Vācija; Monolisa HBsAg Plus, BIO-RAD, Francija).

Av pret HIV 1/2 un HIV 1 ag noteikšana: 4.paudzes ELISA antivielas pret HIV1, HIV2 un HIV Ag, Axsim system HIV Ag/Ab Combo, ABBOT, ASV.

2.2.3. Pilna asins aina

Ar automātisko hematoloģisko analizatoru KX-21, Code No.461-2261-1, SYSMEX Corp., Kobe, Japāna, tika noteikti šādi hematoloģiskie rādītāji: WBC (leikocīti), RBC (eritrocīti), HGB (hemoglobīns), HCT (hematokrīts), MCV (vidējais eritrocītu tilpums), MCH (vidējais hemoglobīna saturs eritrocītā), MCHC (vidējā hemoglobīna koncentrācija eritrocītos), PLT (trombocīti), Lymph% (limfocītu relatīvais skaits), Neut # (neitrofilu relatīvais skaits), Lymph # (limfocītu absolūtais skaits), MXD # (sajauktas grupas šūnu absolūtais skaits), Neut # (neitrofilu absolūtais skaits), RDW-CV (eritrocītu anizocitoze), PDW (trombocītu anizocitoze), MPW (vidējais trombocītu tilpums), P-LCR (lielo trombocītu līmenis). Izmantoto metožu literatūras avots: I.B.Henry, Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 1996.

2.2.4. Asins bioķīmiskās analīzes

Kopējais bilirubīns (mkM/L): Photometric test using 2, 4 – dichloroaniline, DCA method (ABX Pentra Diagnostic, Francija). Aparāts – Cobas Mira Plus.

ALAT (U/L) aktivitātes noteikšanai tika izmantota kinētiskā fermentatīvā metode, GPT (ALAT) IFCC mod., LiquiUV Test, HUMAN, Vācija. Aparāts – Cobas Mira Plus.

ASAT (U/L) aktivitātes noteikšanai tika izmantota kinētiskā fermentatīvā metode, GOT (ASAT) IFCC mod., LiquiUV Test, HUMAN, Vācija. Aparāts – Cobas Mira Plus.

GGT koncentrācijas noteikšanai tika izmantots γ GT Liquicolor kalorimetriskais tests, HUMAN, Vācija. Aparāts – Cobas Mira Plus.

Albumīna satura asinīs noteikšanai tika izmantots Albumīna Liquicolor fotometriskais tests, BCG metode, HUMAN, Vācija. Aparāts – Cobas Mira Plus.

Kopējā olbaltumvielu satura asinīs noteikšanai tika izmantots Total Protein Liquicolor fotometriskais, kalorimetriskais tests, Biuret metode, HUMAN, Vācija. Aparāts – Cobas Mira Plus.

Olbaltuma frakcijas tika noteiktas uz acetātcelulozes plēves ar elektroforētiskās sadales analizatoru ELPHOSCAN MiniPlus, SARSTEDT-Group, Vācija.

TSH noteikšanai tika izmantota ELISA metode, AxSYM System, ABBOTT, ASV.

Glikozes noteikšanai izmantotā testsistēma: Glucose HK Liquid, COBAS INTEGRA 400 Method Manual. Edition V3, 2005-07 Roche Diagnostics, Vācija.

Insulīna noteikšanai izmantota AxSYM Insulin. September 2004, Abbot, ASV.

Insulīna rezistence (HOMA) aprēķināta pēc standarta formulas:

$\text{insulīns } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glikoze (mM/l)} / 22,5$

Holesterīna līmenis noteikts, izmantojot Cholesterol Gen.2, 1/4-4/4 CHOL2, COBAS INTEGRA 400 Method Manual. Roche Diagnostics, Vācija.

Triglicerīdu līmenis noteikts, izmantojot Triglycerides 1/3-3/3 TRIGL, COBAS INTEGRA 400 Method Manual. Roche Diagnostics, Vācija.

ANA noteikšanai izmantota netiešās imūnfluorescences metode, Euroimun.

2.2.5. IL28B gēna polimorfisma noteikšana

IL28B gēna rs12979860 polimorfisma testēšanai asins paraugos izmantotas standarta molekulārbioloģijas metodes: klasiskā DNS izdalīšana no asinīm ar fenolu, polimerāzes ķēdes reakcija fragmenta amplifikācijai, standarta sekvenēšana ar Big Dye (Applied Biosystems). Genotipi tika sadalīti CC, CT, TC, TT.

2.2.6. NtAv noteikšana

Neitralizējošo antivielu noteikšanai izmantota *iLiteTM antialpha assay* (BIOMONITOR, Īrija), lai semikvantitatīvi noteiktu NtAv serumā pret cilvēka alfa interferonu, lietojot luciferāzes bioluminescences sistēmu.

2.2.7. Morfoloģiskā izmeklēšana

Aknu audu morfoloģiskā izmeklēšana veikta P.Stradiņa KUS Patoloģijas nodaļā. Iekaisuma aktivitātes un fibrozes pakāpes noteikšanai izmantots Knodēļa (*Knodell's*) histoloģiskās aktivitātes indekss. Iekaisuma un fibrozes pakāpes redzamas 2.4.tabulā [220].

Knodela (*Knodell's*) histoloģiskās aktivitātes indekss

Periportāla infiltrācija		Intralobulāra infiltrācija		Portāla infiltrācija		Fibroze	
Nav konstatēta	0	Nav konstatēta	0	Nav konstatēta	0	Nav konstatēta	0
Mīnīmāla	1	Viegla: skar mazāk kā 1/3 daiviņu vai mezglu	1	Viegla	1	Fibrozēti, paplašināti portālie lauki	1
Mērena: mazāk nekā 50% perimetra	3	Mērena: skar 1/3 – 2/3 daiviņu vai mezglu	3	Mērenas intensitātes	3	Tiltveida fibroze	3
Izteikta: vairāk nekā 50% perimetra	4	Izteikta: skar vairāk kā 2/3 daiviņu vai mezglu	4	Izteikta	4	Ciroze	4
Mērena periportāla un tiltveida	5						
Izteikta periportāla un tiltveida	6						
Multilobulāra	10	Maksimālais HAI = 22					

2.2.8. Svāra, ŅMI, kaitīgo faktoru novērtēšana

Svāra, smēķēšanas, alkohola lietošanas, medikamentu devu izlaišana apkopota, izmantojot aptaujas anketu (skatīt pielikumā).

Ņmerņa masas indekss aprēķināts, izmantojot standarta formulu (svārs (kg) dalīts ar augumu (m) kvadrātā). 2.5.tabulā apkopoti ŅMI rādītāji pie normāla, pazemināta, palielināta svāra.

ŅMI rādītāji un to atbilstība svāram

Rezultāts	
Svārs	ŅMI
Pazemināts svārs	< 18,5
Normāls svārs	18,5 – 24,99
Liekais svārs	25 – 29,99
Aptaukošanās	> 30

2.2.9. Rezultātu statistiskās analīzes metodes

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammas SPSS v.15.0, MelCalc v12.0 un Microsoft Office Excel v.11.

Pacientu parametru raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes – kopsavilkuma tabulas kopā ar stabiņu, joslu grafikiem vai histogrammām. Tika izvērtēti centrālās tendences rādītāji un izkliedes rādītāji – standartnovirze (SD) un standartklūda (SE).

Rādītāju atšķirības nozīme ir izvērtēta ar 5% statistiskās kļūdas varbūtību, tādējādi, ja testu rezultātos p-vērtība bija mazāka vai vienāda ar 0,05, atšķirības starp pētījuma grupām tika atzītas par statistiski nozīmīgajām.

Atšķirību novērtēšanai tikai izmantoti vairāki statistiskie testi - ja proporcionālie dati bija pakļauti normālajam (Gausa) sadalījumam, kvantitatīvo atšķirību analīzei starp vairākām grupām tika izmantota *dispersiju analīze (ANOVA)*, starp divām grupām – *Studenta t-tests*. Ja dati normālajam sadalījumam netika pakļauti, papildus tika pielietots neparametriskais *Manna-Vitnija U tests* divu izlašu salīdzināšanai vai *Kruskola-Valisa H tests* trīs un vairāk izlašu salīdzināšanai. Proportcionālo datu atbilstība normālajam sadalījumam tika noteikta, izmantojot *Kolmogorova-Smirnova testu*.

Salīdzinot grupas pēc noteiktas kvalitatīvas pazīmes, tika lietots Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) vai Fišera eksaktais kritērijs 2x2 tabulām. Vadoties no χ^2 vērtības un brīvības pakāpju skaita (df), tika noteikta p vērtība.

Aprēķinos tika izmantots izredžu attiecības (*odds ratio*) rādītājs OR. Tā ir labvēlīgā iznākuma varbūtības attiecība pret nelabvēlīgā iznākuma varbūtību. Ja $OR > 1$, tad labvēlīgā iznākuma varbūtība ir lielāka par nelabvēlīgā iznākuma varbūtību, ja $0 < OR < 1$, tad nelabvēlīgā iznākuma varbūtība ir lielāka par labvēlīgā iznākuma varbūtību. Izredžu attiecība tika izrēķināta, izmantojot datorprogrammu MedCalc ver. 12.0 pēc formulas $(A \times D) / (B \times C)$, kur:

A – slimnieku skaits no gadījuma grupas (nav efekta) ar konkrēto ekspozīciju;

B – slimnieku skaits no kontrolgrupas (ir efekts) ar konkrēto ekspozīciju;

C – slimnieku skaits no gadījuma grupas (nav efekta) bez konkrētas ekspozīcijas;

D – slimnieku skaits no kontrolgrupas (ir efekts) bez konkrētas ekspozīcijas.

Gadījumā, ja kāds no lielumiem A, B, C, vai D bija nulle, izredžu attiecība tika noteikta pēc modificētās formulas, kas paredzēta mazām skaitļu grupām – $[(2A + 1) \times$

$(2D + 1) / [(2B + 1) \times (2C + 1)]$. Statistiskā ticamība tika noteikta pēc Fišera kritērija. 95% ticamības intervāls (95% CI) tika noteikts pēc formulas: $95\% \text{ CI} = \ln\text{OR} \pm 1,96$.

Saistības noteikšanai starp mainīgajiem tika pielietota korelācijas analīze. Korelācijas rēķināšanas metode bija atkarīga no mainīgo skalas. Ja mainīgajiem ir mērīti lineārajā skala, tika pielietots *Pīrsona korelācijas koeficients*. Ja vienam no mainīgajiem ir ordinālā skala, tika pielietots neparametrisks *Spīrmena rangu korelācijas koeficients*.

Šajā darbā izmantota sekojoša korelācijas koeficienta interpretācija [221]:

0 = Nekāda korelācija nepastāv;

0 – 0,2 = Ļoti vāja korelācija;

0,2 – 0,5 = Vāja korelācija;

0,5 – 0,7 = Vidēja korelācija;

0,7 – 0,9 = Augsta korelācija;

0,9 – 1,0 = Ļoti augsta korelācija.

Lai noskaidrotu iespējamo neatkarīgo faktoru ietekmi uz terapijas efektivitāti, pielietota *Binārās loģistiskās regresijas metode*.

2.2.10. Binārās loģistiskās regresijas metode

Tā kā pētījuma atkarīgais mainīgais *Terapijas rezultāts* ir binārais, tika pielietota *Binārā loģistiskā regresija*. Atšķirībā no ierastas lineāras regresijas, kur ar vienādojuma palīdzību var prognozēt atkarīgā mainīga iznākumu, binārajām loģistiskajām regresijām mērķis ir noteikt notikuma varbūtību, šajā gadījumā – vai pacients dažu faktoru ietekmes dēļ nonāks vienā vai otrā grupā – vai viņš neizārstēsies (0), vai arī izārstēsies (1). Varbūtība ir diapazonā no 0 līdz 1, kur robeža ir 0,5 – ja varbūtība ir $<0,5$, tātad prognoze par labu 1. grupai, ja $\geq 0,5$ – tad par labu otrajai grupai. Varbūtība tika aprēķināta pēc formulas 2.1.

$$p = \frac{1}{1 + e^z} \quad (2.1.)$$

Kur $z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + a$ (vai ierastais regresijas vienādojums, x – neatkarīgo mainīgo vērtības, b – regresijas koeficienti, a – regresijas konstante).

e – matemātikas konstante (Eilera skaitlis) = 2,71828 (1828).

Precīzāku rezultātu iegūšanai starp iekļautajiem neatkarīgajiem mainīgajiem nedrīkstētu būt savstarpējas saistības, tādēļ tika veikta papildus korelācijas analīze saistības noteikšanai.

Regresijai var būt vairākas vienādojuma izveides metodes – *Enter* (Iekļaušanas), *Forward* (Tiešā) un *Backward* (Pretējā). Tika pielietotas visas trīs. Metodē *Enter* vienādojumā iekļauj visus neatkarīgos mainīgos, neskatoties uz to ietekmes stiprumu uz atkarīgo, tādējādi modelis tiek izveidots ar vienu soli.

Metodes:

✓ *Enter* (Iekļaušanas)

Regresijas modelis ņem tikai tos pacientus, kur atkarīgajos mainīgajos nav neviena trūkstoša mainīgā. Ja gadās kaut vienas vērtības trūkums, pacients tiek izslēgts no analīzes.

Aprēķināta R^2 vērtība pēc divām metodēm – Koksas & Snella, ko lieto retāk, un Neidželkerka R^2 , ko pielieto biežāk. Šie rādītāji parāda izveidotā modeļa neatkarīgo mainīgo ietekmes daļu uz atkarīgā mainīga dispersiju (izkliedi).

✓ *Backward Stepwise* (Pretējā)

Izmantojot šo metodi, ar katru soli no vienādojuma tiek izņemts viens – visvājākais neatkarīgais mainīgais, kamēr vienādojumā paliek tikai nozīmīgākie neatkarīgie mainīgie.

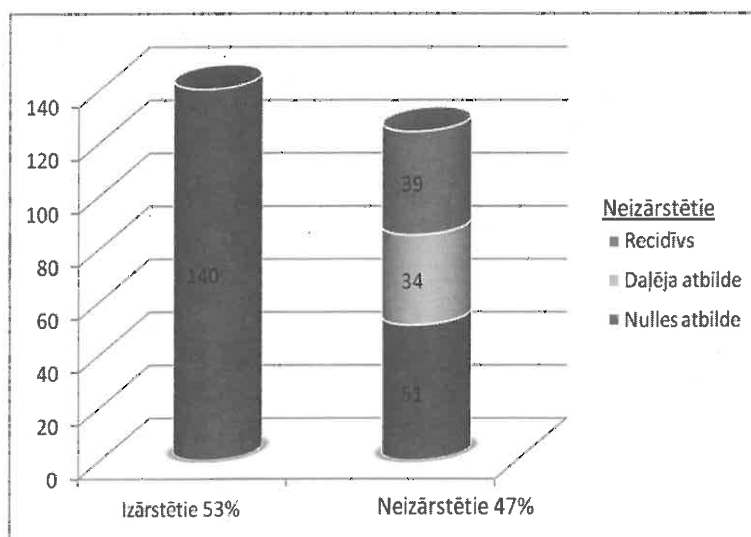
✓ *Forward* (Tiešā)

Modelim pēc šīs metodes precizitātes rādītāji bija zemāki, tāpēc tā netika tālāk analizēta.

3. REZULTĀTI

Pētījuma ietvaros tika analizētas 2 pacientu grupas.

1. grupa. Lai noteiktu faktorus, kuri ietekmē terapijas rezultātu, visi ārstētie pacienti tika sadalīti atkarībā no terapijas rezultāta – izārstētie un neizārstētie. Pacientu sadalījumu skatīt 3.1.attēlā.



3.1.att. Pacientu sadalījums – izārstētie/ neizārstētie

No visiem pētījumā iekļautajiem un ārstētajiem hroniska C hepatīta pacientiem izārstējušies 140 (53%) pacientu, neizārstējušies – 124 (47%), kuri saistībā ar terapijas rezultātu sadalās sekojoši – 51 pacientam novērota nulles atbilde – nav sasniegts 100 kārtīgs vīrusu slodzes pazeminājums 12 nedēļu laikā, 34 pacientiem novērota daļēja atbilde – sasniegts vismaz 100 kārtīgs HCV-RNS vīrusa slodzes pazeminājums 12 ārstēšanās nedēļu laikā, bet ārstēšanās beigās HCV-RNS – pozitīvs, 39 pacientiem – recidīvs – pēc ārstēšanas HCV-RNS negatīvs, bet 24 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas – pozitīvs

Abās pacientu grupās tika izvērtēti 30 dažādi ārstēšanu ietekmējoši faktori. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp izārstēto un neizārstēto pacientu grupām konstatētas 11 analizētajos parametros (faktoros) – vecums, ķermeņa svars, KMI, GGT, insulīns, insulīna rezistence, hemosiderīna klātbūtne aknu audos, pacienta IL 28B gēna polimorfisms, HCV genotips, fibrozes pakāpe, HAI indekss. Rezultātu apkopojumu skatīt 3.1.tabulā.

Rezultātu apkopojums

N.p.k.	Parametrs	Izārstētie n=140, 53%	Neizārstētie N=124, 47%	p
1.	Vecums, <45 gadiem, %	58,6	41,4	0,005
	Vecums, ≥46 gadiem	38,9	61,1	
2.	Ķermeņa svars, kg	76,78	83,54	0,005
3.	ĶMI, kg/m ²	25,09	27,25	0,002
4.	GGT, V/l	36,0	63,5	0,000
5.	Insulīns, μIU/ml	8,3	11,0	0,026
6.	IR, HOMA	1,78	2,51	0,031
7.	Fibrozes pakāpe, <i>Knodell</i>	1,0	1,56	0,000
8.	HAI, <i>Knodell</i>	6,38	7,11	0,038
9.	Hemosiderīns aknās, %	1,6	9,7	0,008
10.	HCV 1. genotips, %	40,5	59,5	0,000
	HCV 2., 3. genotips, %	82,3	17,7	
11.	IL 28B CC genotips, %	89,7	10,3	0,001
	IL 28B ne-CC genotips, %	59,8	40,2	

2. grupa. Pēdējā laikā interleikīna 28B kodējošā gēna polimorfisms tiek uzskatīts par nozīmīgu ārstēšanu ietekmējošo faktoru, tāpēc šīs grupas pacientiem tika noteikts IL 28B gēna polimorfisms un tā ietekme uz terapijas rezultātu.

Tālāk rezultātos analizēts katrs no šim faktoriem atsevišķi.

3.1. Pacienta faktoru analīze

3.1.1. Vecums

Visi pacienti tika sadalīti 2 daļās atkarībā no vecuma – līdz 45 gadu vecumam un pēc 46 gadu vecuma. Tālāk apkopotas un analizētas atšķirības dažādās vecuma grupās saistībā ar terapijas rezultātu. Analizēti dati par 263 pacientiem, kuriem bija norādīts vecums, 1 pacientam vecums nebija zināms datu apstrādes brīdī.

Atšķirības pa vecuma grupām

Vecums sākot terapiju (< 45 >)		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
0-45	n	79	112	191
	% Vecums sākot terapiju	41,4%	58,6%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	64,2%	80,0%	72,6%

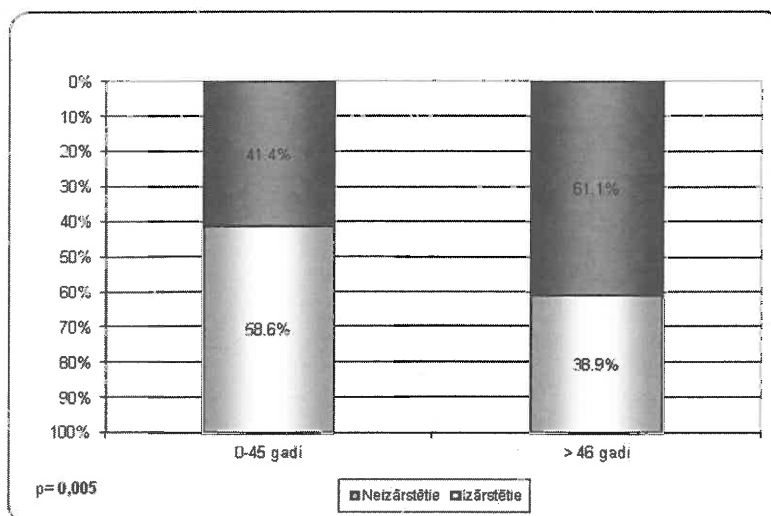
Tabulas nobeigums

Vecums sākot terapiju (< 45 >)		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
> 46	n	44	28	72
	% Vecums sākot terapiju	61,1%	38,9%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	35,8%	20,0%	27,4%
Kopā	n	123	140	263
	% Vecums sākot terapiju	46,8%	53,2%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

3.3. tabula

Fišera eksaktais tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība	p vērtība
Pirsona hī-kvadrāta tests	8,192	1	0,004	
Fišera eksaktais tests				0,005
n	263			



3.2.att. Terapijas rezultātu atšķirības saistībā ar pacienta vecumu

Grupā līdz 45 gadu vecumam pacienti izārstējās biežāk (n=112, 58,6%), bet grupā virs 46 gadiem – retāk (n=28, 38,9%), $p=0,005$, *Fišera eksaktais tests* (3.2., 3.3. tabulas, 3.2.attēls).

3.1.2. Ķermeņa svars

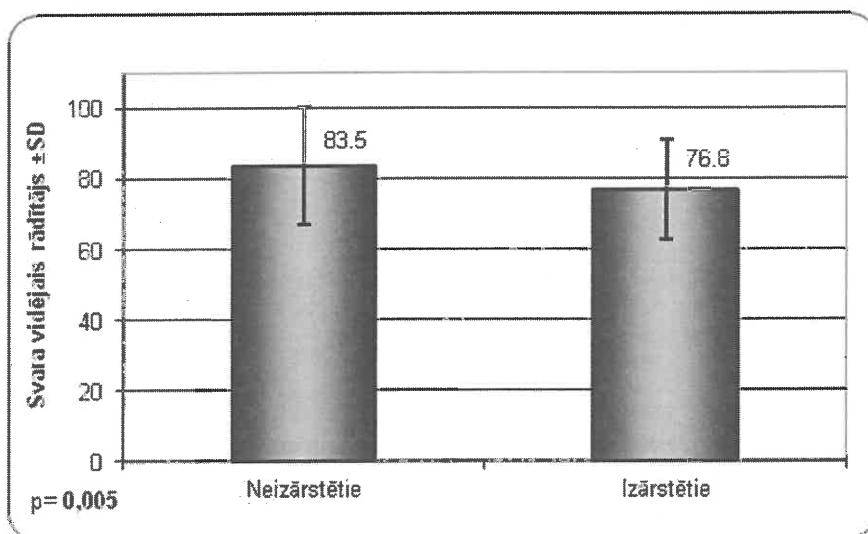
No visiem 264 iekļautajiem pacientiem 181 pacientam (68,5%) pētījuma ietvaros noteikts ķermeņa svars (83 pacientiem svars netika noteikts). Vidējais svars analizētajiem pacientiem bija 78,87 ($\pm 15,21$) kg. Turpmāk analizētas vidējā svara atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās.

Vidējais svars izārstēto/ neizārstēto pacientu grupās

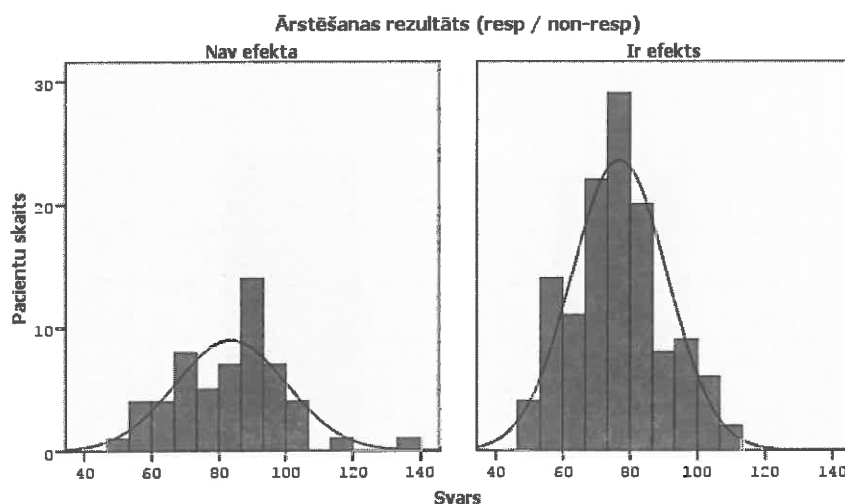
Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	83,54	84,50	2,221	16,624	52	140	56
Izārstētie	76,78	76,00	1,261	14,103	49	112	125
Kopā	78,87	78,00	1,130	15,208	49	140	181

ANOVA tabula

Svars Ārstēšanas rezultāts	Kvadrātu summa	df	Vidējais kvadrāts	F	p vērtība
Starp grupām	1767,161	1	1767,161	7,935	0,005
Grupu ietvaros	39863,657	179	222,702		
Kopā	41630,818	180			



3.3.att. Ķermeņa svara atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās



3.4.att. Ķermeņa svara atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (izkliede)

Izārstēto pacientu grupā konstatēts zemāks ķermeņa svars, vidēji 76,8 ($\pm 14,1$) kg, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur tas ir vidēji 83,5 ($\pm 16,6$) kg, atšķirība ir statistiski nozīmīga, $p = 0,005$, *Stjudenta t-tests* (3.4., 3.5. tabulas, 3.3., 3.4. attēli).

3.1.3. Ķermeņa masas indekss

No visiem 1.grupas pacientiem 176 (67%) pētījuma ietvaros mērīts ĶMI. Vidējais ĶMI pētījumā iekļautajiem pacientiem bija 25,75 ($\pm 4,36$). Tālāk analizētas ĶMI atšķirības starp izārstēto un neizārstēto pacientu grupām.

3.6.tabula

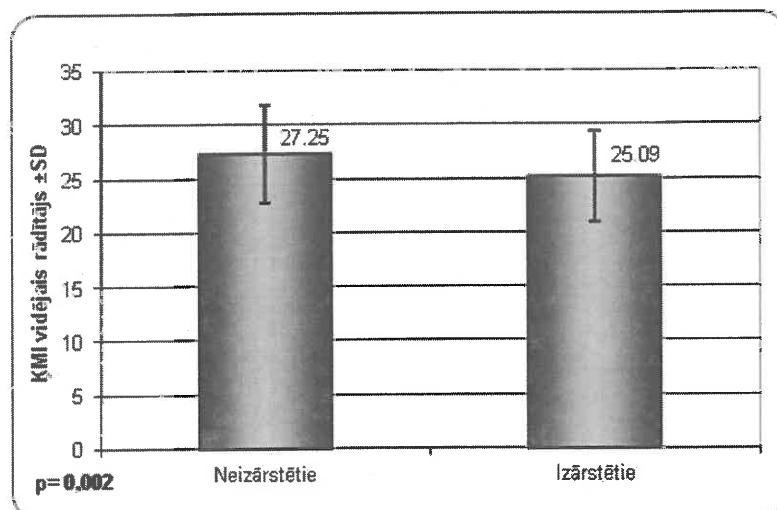
Ķermeņa masas indeksa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	27,24654	27,02641	,618274	4,543368	17,577	43,210	54
Izārstētie	25,09225	24,18198	,374018	4,131162	17,998	38,104	122
Kopā	25,75322	25,07011	,328950	4,364011	17,577	43,210	176

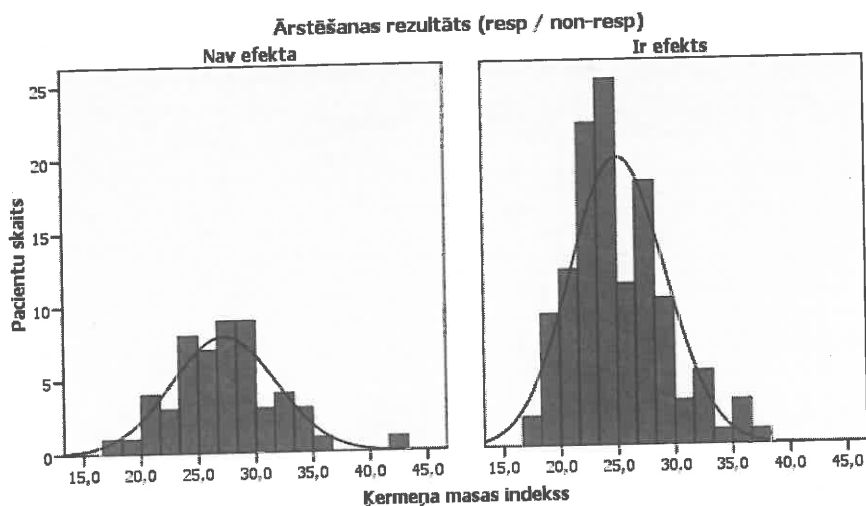
3.7.tabula

ANOVA tabula

Ķermeņa masas indekss Ārstēšanas rezultāts	Kvadrātu summa	df	Vidējais kvadrāts	F	p vērtība
Starp grupām	173,721	1	173,721	9,568	0,002
Grupas robežās	3159,082	174	18,156		
Kopā	3332,803	175			



3.5.att. ĶMI atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās



3.6.att. ĶMI atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (izkliede)

Izārstēto pacientu grupā novērots zemāks ĶMI, vidēji 25,09 ($\pm 4,13$) kg/m^2 , salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur tas ir vidēji 27,25 ($\pm 4,54$) kg/m^2 , un atšķirība ir statistiski nozīmīga, $p=0,002$, ANOVA (3.6., 3.7. tabulas, 3.5., 3.6. attēli).

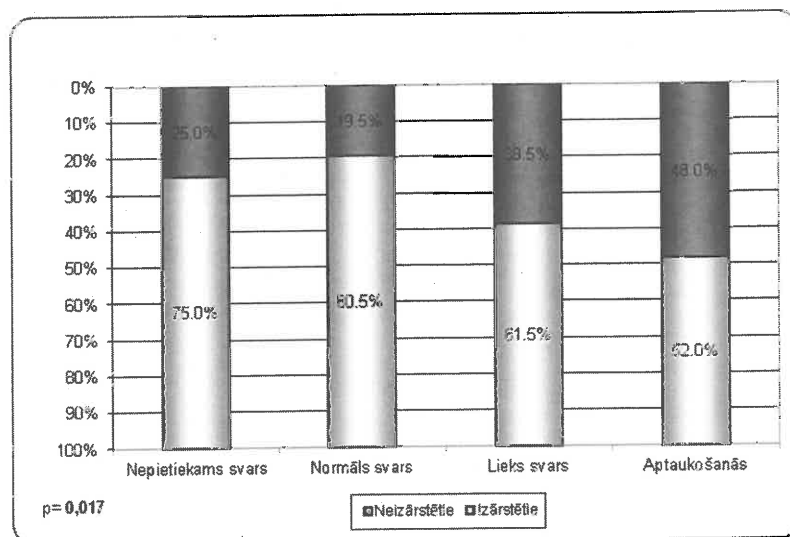
3.8.tabula

**ĶMI atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās
(sadalījums pa grupām pēc ĶMI)**

ĶMI		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
Nepietiekams svars	n	1	3	4
	% ĶMI	25,0%	75,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	1,9%	2,5%	2,3%
Normāls svars	n	16	66	82
	% ĶMI	19,5%	80,5%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	29,6%	54,1%	46,6%
Lieks svars	n	25	40	65
	% ĶMI	38,5%	61,5%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	46,3%	32,8%	36,9%
Aptaukošanās	n	12	13	25
	% ĶMI	48,0%	52,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	22,2%	10,7%	14,2%
Kopā	n	54	122	176
	% ĶMI	30,7%	69,3%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

Pīrsona hī-kvadrāta tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	10,246	3	0,017
n	176		



3.7.att. KMI atšķirības starp izārstētiem un neizārstētiem pacientiem (sadalījums pa grupām pēc KMI)

Analizējot datus, kad pacienti sadalīti pa grupām atkarībā no KMI un atbilstošā svara, redzams, ka visbiežāk pacienti izārstējas grupā ar normālu svaru – normālu KMI (80,5%), retāk – grupās ar nepietiekamu svaru – pazeminātu KMI (75%), lieko svaru – paaugstinātu KMI (61,5%) un aptaukošanos – izteikti paaugstinātu KMI (52%). Atšķirības ir statistiski nozīmīgas, $p=0,017$, Pīrsona hī-kvadrāta tests (3.8., 3.9. tabulas, 3.7. attēls).

3.1.4. Gamma glutamiltranspeptidāze

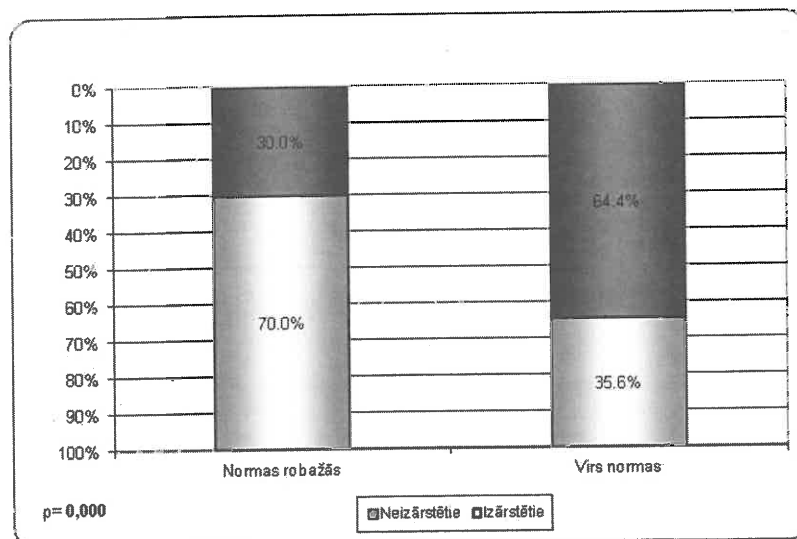
No visiem 264 iekļautajiem pacientiem 211 pacientiem (80%) pētījuma ietvaros noteikta GGT aktivitāte. 110 pacientiem (52,1%) pētījuma ietvaros konstatēta normāla GGT aktivitāte, 101 pacientam (47,9%) – paaugstināta. Tālāk GGT aktivitātes dati analizēti izārstēto un neizārstēto pacientu grupās un noteiktas atšķirības starp grupām.

GGT atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

GGT	Ārstēšanas rezultāts		Kopā	
	neizārstētie	izārstētie		
Normas robežās	n	33	77	110
	% GGT	30,0%	70,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	33,7%	68,1%	52,1%
Virsnormas	n	65	36	101
	% GGT	64,4%	35,6%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	66,3%	31,9%	47,9%
Kopā	n	98	113	211
	% GGT	46,4%	53,6%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

Fišera eksaktais tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	24,987(b)	1	0,000	0,000
Fišera eksaktais tests				
n	211			



3.8.att. GGT atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Pētījuma laikā konstatētas atšķirības pacientiem ar normālu vai paaugstinātu GGT aktivitāti. Grupā ar normālu GGT aktivitāti izārstējās 77 (70%) pacienti, turpretī, grupā ar paaugstinātu GGT aktivitāti – 36 (35,6%) pacienti, $p=0,000$, *Fišera eksaktais tests* (3.10., 3.11. tabulas, 3.8. attēls).

✓ GGT lineārie dati

3.12.tabula

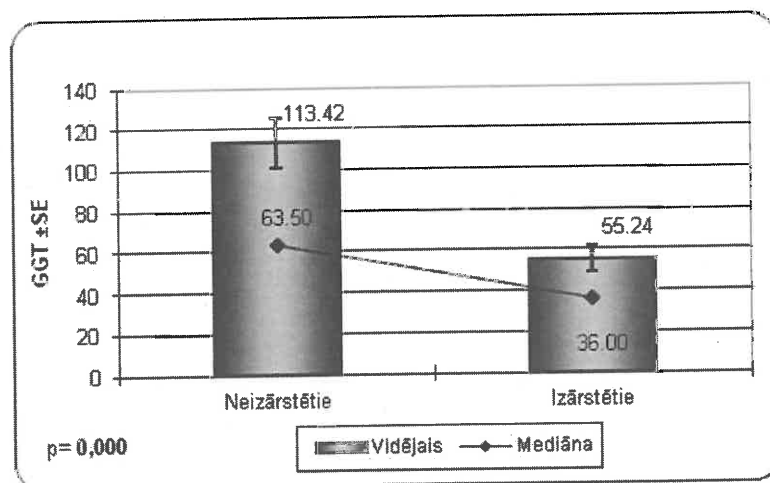
Vidējās GGT atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	113,4184	63,5000	12,18232	120,59884	6,00	797,00	98
Izārstētie	55,2389	36,0000	6,09517	64,79256	8,00	526,00	113
Kopā	82,2607	51,0000	6,81610	99,00959	6,00	797,00	211

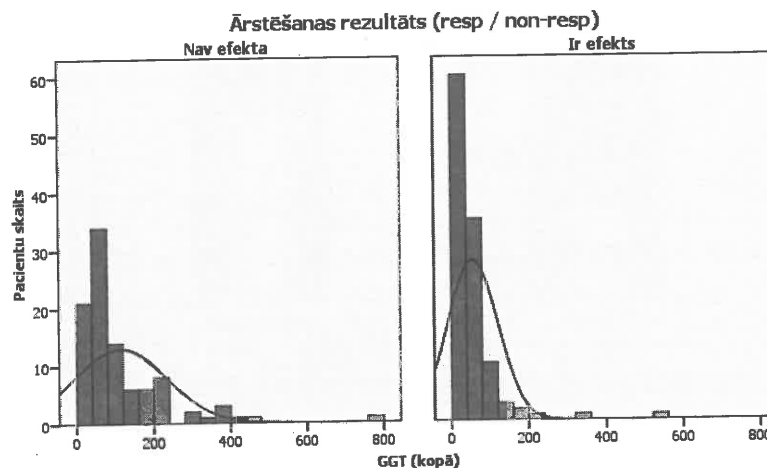
3.13.tabula

Manna-Vitnija U-tests

Tests	GGT (kopā)
Manna-Vitnija U tests	3317,000
Vilkoksona tests	9758,000
Z	-5,019
p vērtība	0,000



3.9.att. Vidējās atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās



3.10.att. Vidējās atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (izkliede)

Statistiski nozīmīga atšķirība novērota arī analizējot lineāros datus. Neizārstēto grupā vidējā GGT aktivitāte bija augstāka ($Me = 63,5$ V/l), salīdzinot ar izārstēto pacientu grupu ($Me = 36,0$ V/l), $p=0,000$, *Manna-Vitnija U tests* (3.12., 3.13. tabulas, 3.9., 3.10. attēli).

3.14.tabula

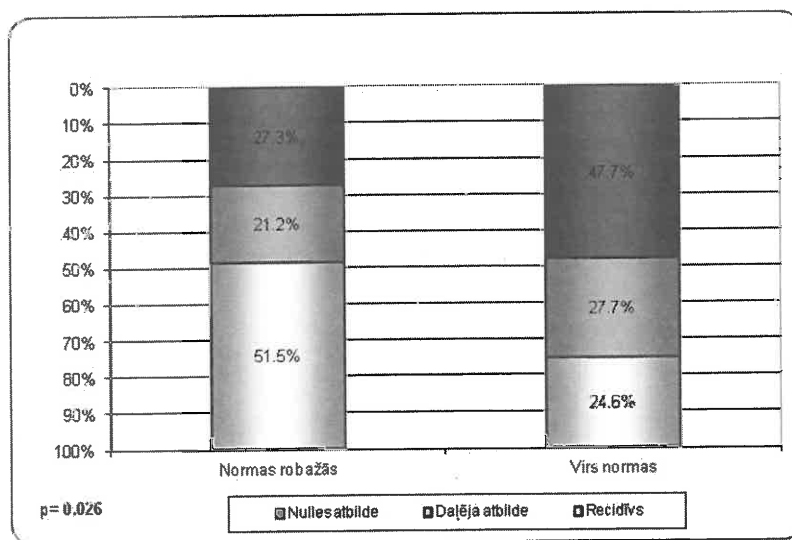
GGT aktivitātes atšķirības neizārstēto grupā

GGT		Ārstēšanas rezultāts			Kopā
		nulles atbilde	daļēja atbilde	recidīvs	
Normas robežās	n	9	7	17	33
	% GGT	27,3%	21,2%	51,5%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	22,5%	28,0%	51,5%	33,7%
Virsnormas	n	31	18	16	65
	% GGT	47,7%	27,7%	24,6%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	77,5%	72,0%	48,5%	66,3%
Kopā	n	40	25	33	98
	% GGT	40,8%	25,5%	33,7%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.15.tabula

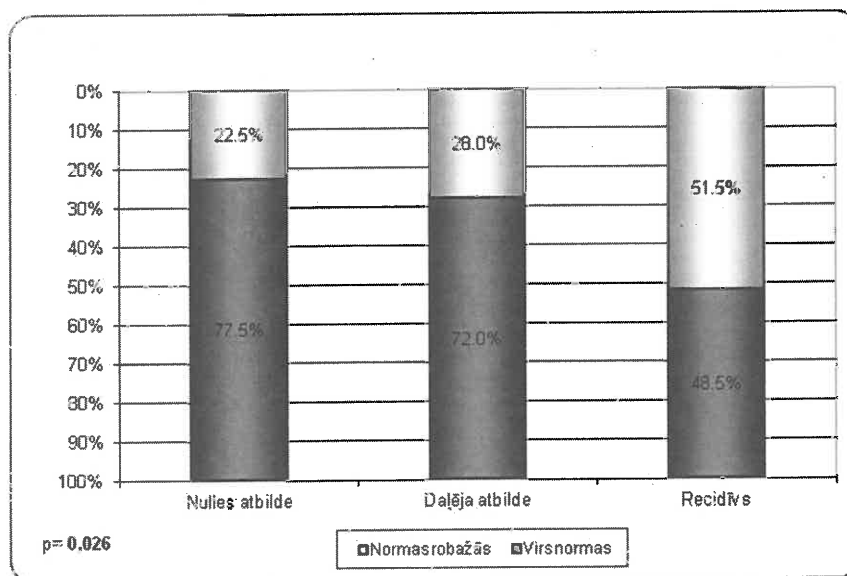
Pīrsona hī-kvadrāta tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	7,300	2	0,026
n	98		



3.11.att. GGT aktivitātes atšķirības neizārstēto grupā

Neizārstēto pacientu grupā vērojama statistiski nozīmīga atšķirība starp pacientiem ar nulles atbildi, daļēju atbildi un recidīvu. Pie GGT aktivitātes normas robežās mazāk pacientiem (n=9, 27,3%) bija nulles atbilde un vairāk – (n=17, 51,5%) recidīvs, salīdzinot ar pacientu grupu, kur GGT aktivitāte bija paaugstināta, šajā grupā nulles atbilde konstatēta 31 pacientam (47,7%), recidīvs – 16 pacientiem (24,6%), $p=0,026$, *Pīrsona hī-kvadrāta tests* (3.14., 3.15. tabulas, 3.11. attēls).



3.12.att. Terapijas rezultāts neizārstēto grupā saistībā ar GGT aktivitāti

Līdzīgu tendenci novēroja, apskatot pacientu grupas ar dažādu terapijas atbildi: nulles atbildes grupā biežāk pacientiem konstatēja paaugstinātu GGT aktivitāti (n=31, 77,5%) un retāk – normālu GGT aktivitāti (n=9, 22,5%), salīdzinot ar recidīva grupu, kur vēroja pretēju tendenci – biežāk – normālu GGT aktivitāti (n=17, 51,5%) un retāk – paaugstinātu (n=16, 48,5%), $p=0,026$, *Pīrsona hī-kvadrāta tests* (3.14., 3.15. tabulas, 3.12. attēls).

3.1.5. Insulīns

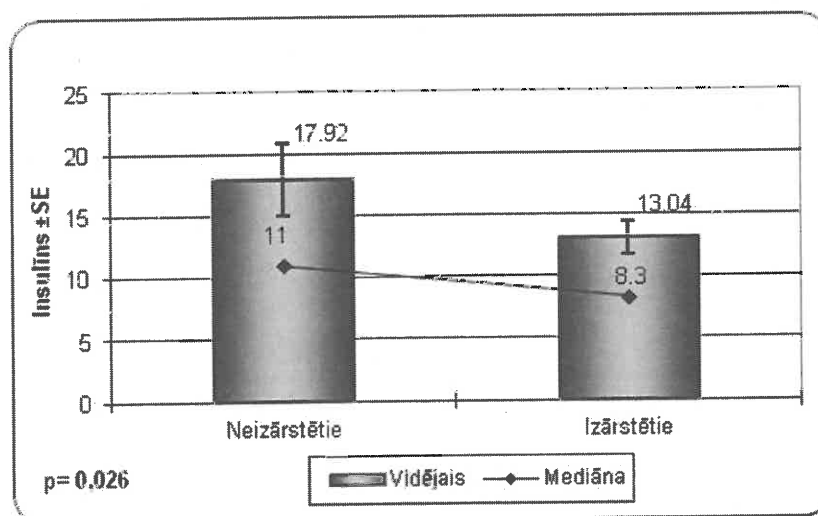
No visiem 264 iekļautajiem pacientiem 191 pacientam (72,3%) pētījuma ietvaros pirms terapijas uzsākšanas notekts insulīna līmenis asinīs. Vidējais insulīna līmenis pētījumā iekļautajiem pacientiem bija 9,5 $\mu\text{IU/ml}$ (mediāna), kas ir normas robežās. Tālāk aprēķināti dati atsevišķi izārstēto un neizārstēto grupās, lai izvērtētu atšķirības.

Vidējais insulīna līmenis izārstēto un neizārstēto grupās

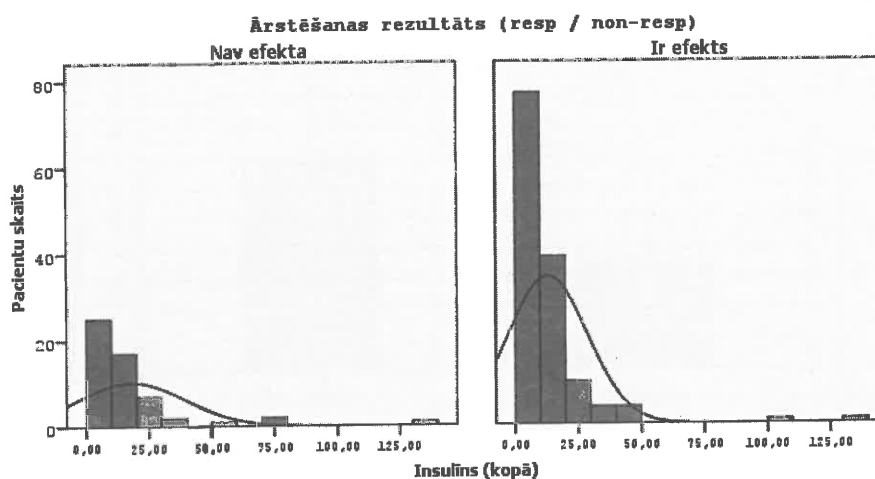
Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	17,9200	11,0000	2,90048	21,51050	3,20	130,10	55
Izārstētie	13,0404	8,3000	1,35731	15,82881	2,40	132,70	136
Kopā	14,4455	9,5000	1,28307	17,73233	2,40	132,70	191

Manna-Vitnija U-tests

Tests	Insulīns (kopā)
Manna-Vitnija U tests	2970,000
Vilkoksona tests	12286,000
Z	-2,226
p vērtība	0,026



3.13.att. Insulīna līmeņa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās



3.14.att. Insulīna līmeņa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (izkliede)

Analizējot insulīna līmeni abās pacientu grupās, tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība. Vidējais insulīna līmenis neizārstēto grupā bija augstāks – Me=11,0 μ IU/ml, salīdzinot ar vidējo insulīna līmeni izārstēto pacientu grupā Me=8,3 μ IU/ml, $p=0,026$, *Manna-Vitnija U tests* (3.16., 3.17. tabulas, 3.13., 3.14. attēli).

3.1.6. Insulīna rezistence (HOMA)

Mediānais insulīna rezistences rādītājs pētījumā iekļautajiem pacientiem bija 2,05, kas ir normas robežās. Atsevišķi analizēti dati izārstēto un neizārstēto pacientu grupās.

3.18.tabula

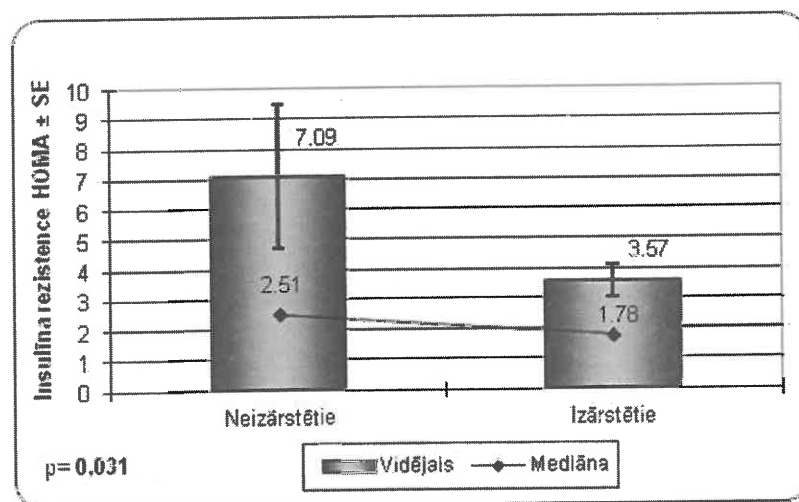
Insulīna rezistences rādītājs izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	7,0915	2,5100	2,39138	17,73498	0,66	107,20	55
Izārstētie	3,5691	1,7800	0,52753	6,15200	0,50	50,20	136
Kopā	4,5834	2,0500	0,78880	10,90144	0,50	107,20	191

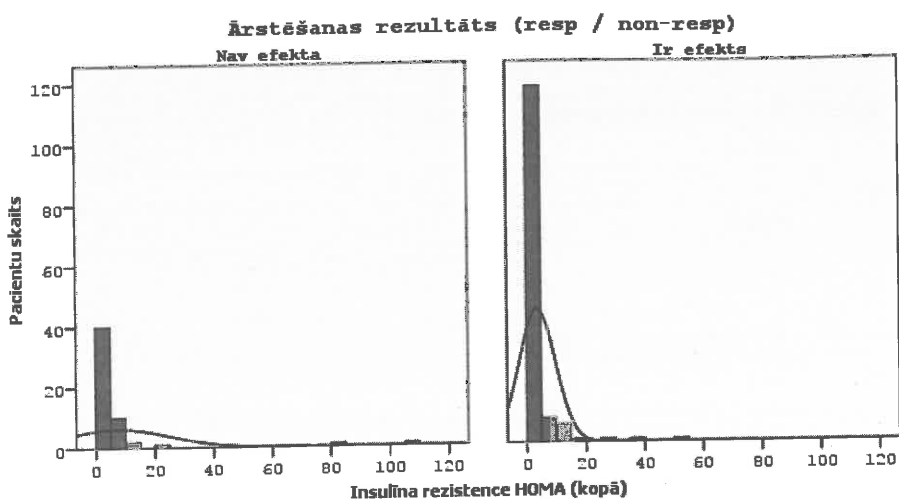
3.19. tabula

Manna-Vitnija U-tests

Tests	Insulīna rezistence HOMA (kopā)
Manna-Vitnija U tests	2992,500
Vilkoksona tests	12308,500
Z	-2,161
p vērtība	0,031



3.15. att. Insulīna rezistence (HOMA) izārstēto un neizārstēto pacientu grupās



3.16. att. Insulīna rezistence (HOMA) izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (izkliede)

Atšķirības starp grupām novērotas, salīdzinot vidējos insulīna rezistences rādītājus. Neizārstēto pacientu grupā IR HOMA bija 2,51, bet izārstēto grupā – 1,78, $p=0,031$, *Manna-Vitnija U tests* (3.18., 3.19. tabulas, 3.15., 3.16. attēli).

Pētījuma ietvaros 3 pacientiem kā blakusslimība bija cukura diabēts – no tiem 1 izārstējās, 2 – neizārstējās.

✓ **Insulīna rezistence saistībā ar ķermeņa masas indeksu**

3.20.tabula

Insulīna rezistence (IR) saistībā ar ĶMI

ĶMI	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
Nepietiekams svars	1,6005	1,4900	0,32089	0,64178	0,96	2,46	4
Normāls svars	2,8373	1,6050	0,41594	3,76646	0,50	25,75	82
Lieks svars	3,8389	2,0550	0,84035	6,61693	0,60	50,20	62
Aptaukošanās	5,6293	3,7000	1,77851	8,15017	1,79	39,81	21
Kopā	3,5224	1,9080	0,43215	5,61796	0,50	50,20	169

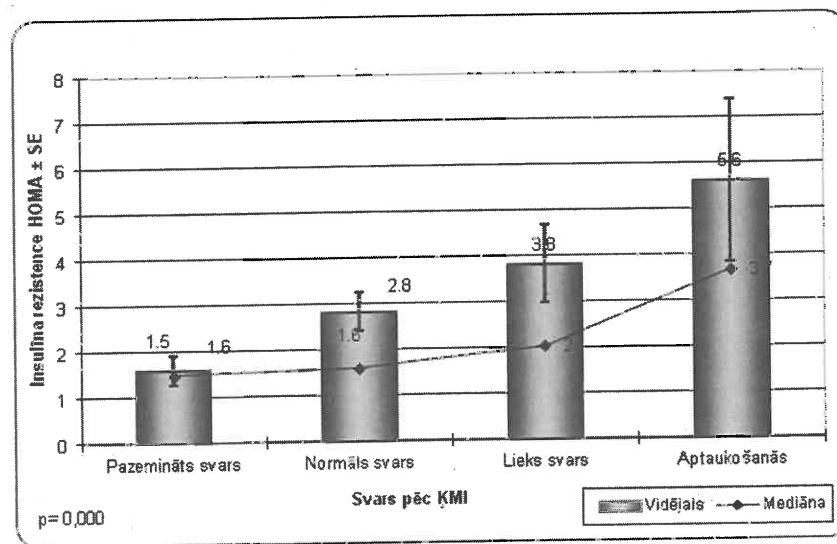
3.21.tabula

Korelācijas koeficients

Spirmena korelācijas koeficients		Insulīna rezistence HOMA (kopā)
Ķermeņa masas indekss	Korelācijas koeficients	0,296
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	0,000
	N	169

Pīrsona hī-kvadrāta tests

Tests	Insulīna rezistence HOMA (kopā)
Pīrsona hī kvadrāta tests	18,309
df	3
p vērtība	0,000



3.17.att. Insulīna rezistence (IR) saistībā ar KMI

Analizējot insulīna rezistences datus saistībā ar KMI, tika konstatēta vāja korelācija – jo lielāks KMI, jo augstāks insulīna rezistences rādītājs, *Spirmena* korelācijas koeficients 0,296, $p=0,000$, *Pīrsona hī-kvadrāta tests* (3.20., 3.21., 3.22. tabulas, 3.17. attēls).

3.1.7. Hemosiderīns

No visiem 1.grupas pacientiem 237 (89,7%) pētījuma ietvaros veikta morfoloģiskā izmeklēšana un noteikta hemosiderīna klātbūtne aknu audos. Kopumā hemosiderīns konstatēts 13 pacientiem morfoloģiskajā aknu audu izmeklēšanā. Atsevišķi analizēta hemosiderīna klātbūtne izārstēto un neizārstēto pacientu grupās.

3.23. tabula

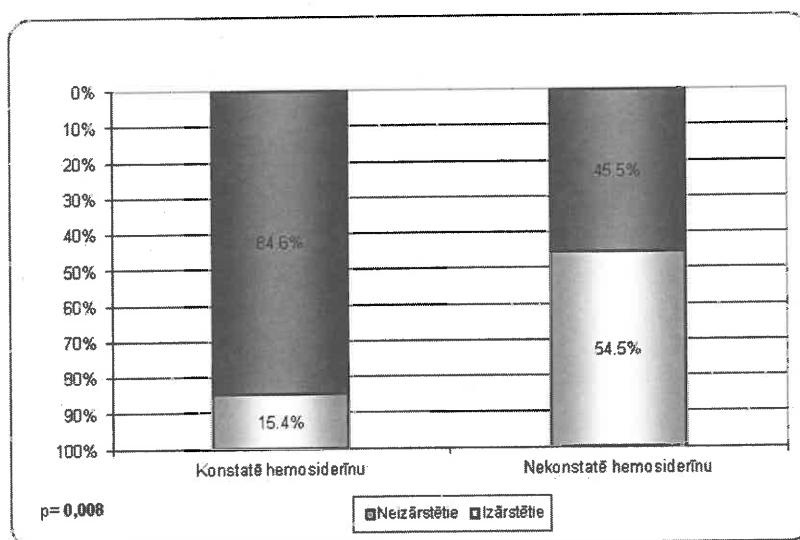
Hemosiderīna atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Hemosiderīns (kvalitatīvi, ir konstatēts/ nav konstatēts)		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
Konstatē	n	11	2	13
	% HCV genotips 2	84,6%	15,4%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	9,7%	1,6%	5,5%
Nekonstatē	n	102	122	224
	% HCV genotips 2	45,5%	54,5%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	90,3%	98,4%	94,5%
Kopā	n	113	124	237
	% HCV genotips 2	47,7%	52,3%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

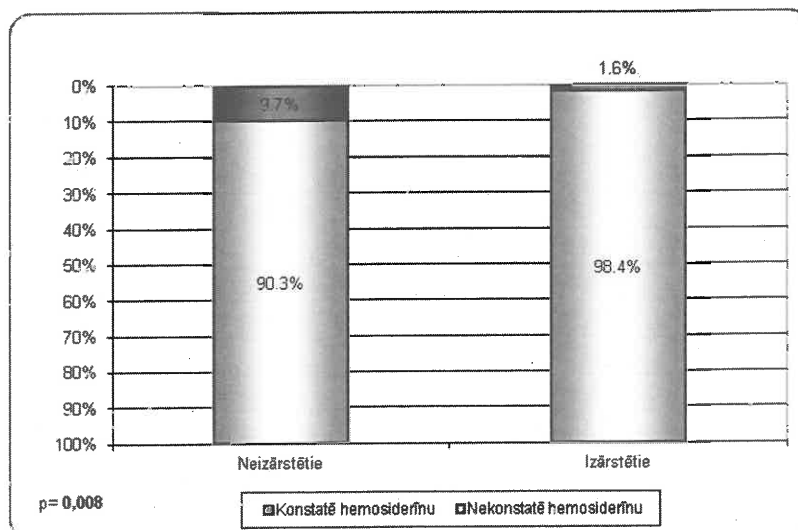
3.24.tabula

Fišera eksaktais tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	7,522(b)	1	0,006	
Fišera eksaktais tests				0,008
n	237			



3.18.att. Hemosiderīna klātbūtne aknu audos izārstēto un neizārstēto pacientu grupās



3.19.att. Ārstēšanas rezultāta atšķirības pacientiem ar vai bez hemosiderīna aknu audos

Analizējot hemosiderīna klātbūtni aknu audos, novērota atšķirība saistībā ar terapijas efektu. Pacientu grupā, kur konstatēja hemosiderīna klātbūtni aknu audos, proporcionāli vairāk pacientu neizārstējās – 11 pacienti (84,6%), salīdzinot ar grupu, kur hemosiderīnu nekonstatēja – neizārstējās 102 pacienti (45,5%). Turklāt, neizārstēto pacientu grupā biežāk – 11 pacientiem (9,7% gadījumu) konstatēja hemosiderīna klātbūtni aknu audos, salīdzinot ar izārstēto pacientu grupu kur to novēroja tikai 2 pacientiem (1,6% gadījumu), $p=0,008$, *Fišera eksaktais tests* (3.23., 3.24. tabulas, 3.18., 3.19. attēli).

3.1.8. IL 28B gēna polimorfisms

IL 28B gēna polimorfisms noteikts 126 no 1.pētījuma grupas pacientiem. 39 pacientiem (31%) konstatēts CC genotips, 65 pacientiem (51,6%) – CT/TC genotips un 22 pacientiem (17,5%) – TT genotips. Tālāk dati analizēti izārstēto un neizārstēto pacientu grupās.

3.25.tabula

IL28B genotipa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (CC, CT/TC, TT)

IL28B genotips		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
CC	n	4	35	39
	% IL28B genotips	10,3%	89,7%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	10,3%	40,2%	31,0%

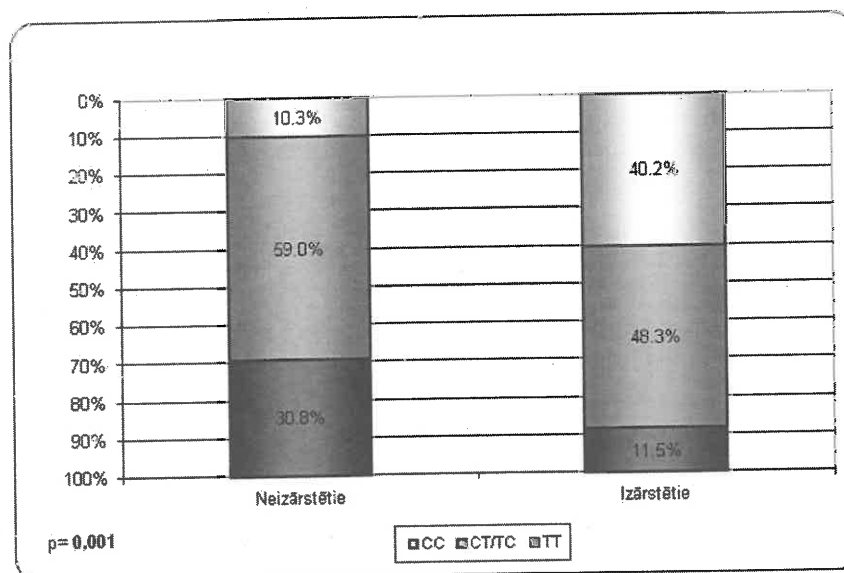
Tabulas nobeigums

IL28B genotips		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
CT/TC	n	23	42	65
	% IL28B genotips	35,4%	64,6%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	59,0%	48,3%	51,6%
TT	n	12	10	22
	% IL28B genotips	54,5%	45,5%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	30,8%	11,5%	17,5%
Kopā	n	39	87	126
	% IL28B genotips	31,0%	69,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

3.26. tabula

Pīrsona hī-kvadrāta tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	14,144	2	0,001
n	126		



3.20.att. IL 28B genotipa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (CC, CT/TC, TT)

Analizējot interleikīna 28B gēna polimorfismu rs12979860 lokusā, konstatētas labvēlīgākā (CC) un nelabvēlīgāko (CT/TC un TT) genotipu atšķirības neizārstēto un izārstēto pacientu starpā. Izārstēto pacientu grupā biežāk bija sastopams labvēlīgais IL 28B CC genotips – 35 pacientiem (40,2%), retāk – nelabvēlīgie CT/TC – 42 (48,3%) pacientiem un TT – 10 (11,5%) pacientiem, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur labvēlīgais CC genotips sastopamas retāk – 4 (10,3%) pacientiem un nelabvēlīgie CT/TC un TT genotipi biežāk – attiecīgi, 23 (59%) un 12 (30,8%) pacientiem, $p=0,001$, Pīrsona hī-kvadrāta tests (3.25., 3.26. tabulas, 3.20.attēls).

3.27. tabula

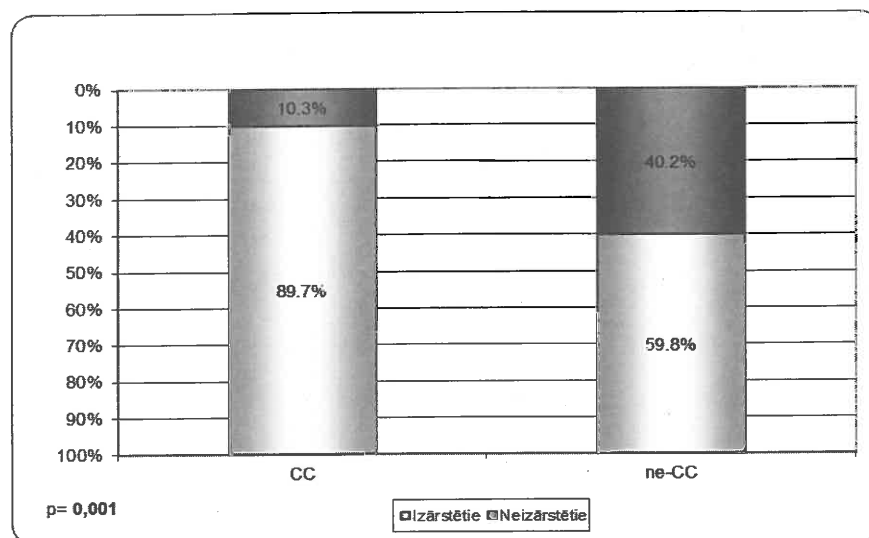
**IL28B genotipa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās
(CC, ne-CC)**

IL28B genotips		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		Neizārstētie	Izārstētie	
CC	n	4	35	39
	% IL28B genotips (3)	10,3%	89,7%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	10,3%	40,2%	31,0%
Ne-CC	n	35	52	87
	% IL28B genotips (3)	40,2%	59,8%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	89,7%	59,8%	69,0%
Kopā	n	39	87	126
	% IL28B genotips (3)	31,0%	69,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

3.28.tabula

Fišera eksaktais tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	11,320	1	0,001	
Fišera eksaktais tests				0,001
n	126			



**3.21. att. IL28B genotipa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās
(CC, ne-CC)**

Tāda pati tendence novērota, ja analizē labvēlīgo CC genotipu, salīdzinot ar nelabvēlīgajiem CT/TC un TT genotipiem, $p=0,001$, *Fišera eksaktais tests* (3.27., 3.28. tabulas, 3.21.attēls).

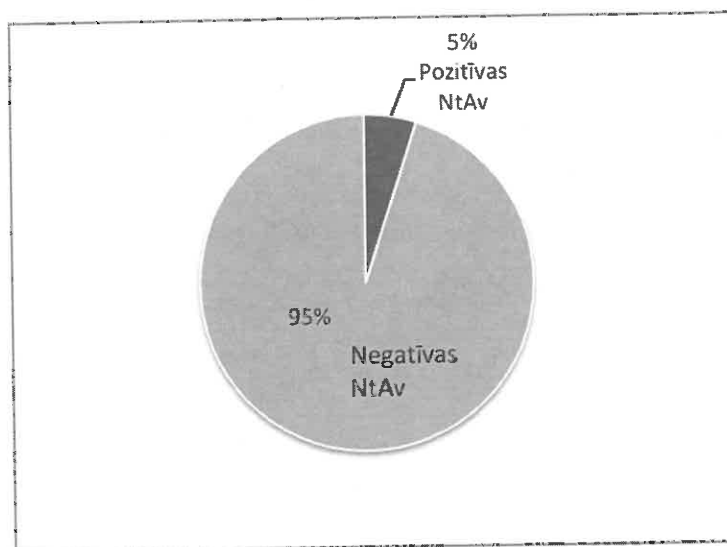
3.1.9. Neitralizējošo antivielu veidošanās pret alfa interferonu

No visiem pētījumā iekļautajiem 1.grupas pacientiem 121 tika noteiktas neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu. 21 pacientam noteiktas NtAv pirms terapijas uzsākšanas (kontroles grupa), 20 izārstētajiem un 80 neizārstētajiem hroniska VHC pacientiem noteiktas NtAv pēc terapijas pabeigšanas. Pozitīvas NtAv konstatētas 5 pacientiem (5%) no 100 pēc terapijas pabeigšanas – vienam pacientam (5%) no 20 izārstēto grupā un četriem pacientiem (5%) no 80, kuriem bija negatīvs ārstēšanās rezultāts (3.22.attēls). Neizārstēto pacientu grupā 3 pacienti ar konstatētām NtAv saņēma pilnu ārstēšanas kursu – 48 nedēļas un viņiem bija labs efekts 12. terapijas nedēļā. Visiem 3 pacientiem novēroja recidīvu pēc ārstēšanas pabeigšanas, 1 pacients pārtrauca ārstēšanos 12.nedēļā, jo nebija sasniegts nepieciešamais vīrusa slodzes pazeminājums — terapija tika uzskatīta par neefektīvu. Nevienam no kontroles grupas pacientiem nekonstatēja pozitīvas NtAv, 3.29.tabula, 3.22.attēls.

3.29.tabula

NtAv biežums ārstēto pacientu un kontroles grupās

Noteiktas NtAv, n=121		
pēc terapijas		pirms terapijas
Neizārstētie, n=80	Izārstētie, n=20	Kontroles grupa, n=21
NtAv, n=4 (5%)	NtAv, n=1 (5%)	NtAv, n=0



3.22.att. NtAv biežums ārstēto pacientu vidū, n=100

3.1.10. Citi pētījumā analizētie faktori

Netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās, analizējot šādus pacienta faktorus: pacienta dzimums, smēķēšana, alkohola lietošana, izlaisto medikamentu devu skaits, holesterīna un triglicerīdu līmenis, ANA klātbūtne, US atradne, steatozes esamība.

Tika konstatēts, ka kopumā 21 pacients (7,9%) izlaida medikamentu devu, bet ne vairāk kā 10 reizes terapijas kursa laikā. Neviens pacients neizlaida medikamentu vairāk kā 10 reizes. Taču statistiski nozīmīgas atšķirības starp izārstēto un neizārstēto grupām saistībā ar izlaisto medikamentu devu skaitu nenovēroja.

Pētījuma ietvaros 232 pacientiem (88%) tika noteikts HBs antigēns serumā. Vienam konstatēts pozitīvs HBs ag rezultāts. Šis pacients terapijas rezultātā izārstējās no C hepatīta vīrusa infekcijas.

Pētījuma ietvaros 191 (72%) pacientam tika veikts tests uz HIV infekciju, visiem rezultāts bija negatīvs.

3.2. Vīrusa faktoru nozīme

3.2.1. HCV genotips

No pētījumā iekļautajiem pacientiem HCV 1.genotips konstatēts 185 pacientiem (70,1%), 2. vai 3.genotips – 79 pacientiem (29,9%) – 2.genotips 5 pacientiem, 3.genotips – 72 pacientiem. Tā kā 2. un 3. genotipa gadījumā ir vienāda terapijas shēma un 2.genotipa pacientu skaits ir neliels, šo genotipu pacientu rezultāti analizēti kopā. Tālāk analizēta HCV genotipa atšķirības dažādās pacientu grupās.

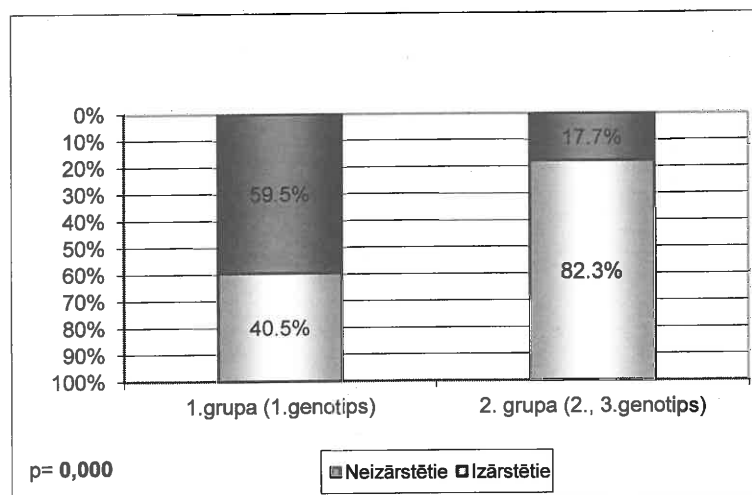
3.30.tabula

HCV genotipa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

HCV genotips		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
1.grupa (1.genotips)	n	110	75	185
	% HCV genotips	59,5%	40,5%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	88,7%	53,6%	70,1%
2. grupa (2., 3.genotips)	n	14	65	79
	% HCV genotips	17,7%	82,3%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	11,3%	46,4%	29,9%
Total	n	124	140	264
	% HCV genotips	47,0%	53,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

Fišera eksaktais tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	37,161	1	0,000	
Fišera eksaktais tests				0,000
n	264			



3.23.att. HCV genotipa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Pacienti ar HCV 2. vai 3. genotipu izārstējas biežāk – 82,3% (65 pacienti), salīdzinot ar 1. genotipa pacientiem, kuri izārstējās retāk – 40,5% (75 pacienti), $p=0,000$, *Fišera eksaktais tests* (3.30., 3.31. tabulas, 3.23. attēls).

Netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības, analizējot vīrusu slodzes rādītājus izārstēto un neizārstēto pacientu grupās.

3.3. Slimības stadijas – morfoloģisko izmaiņu izvērtējums

3.3.1. Fibroze

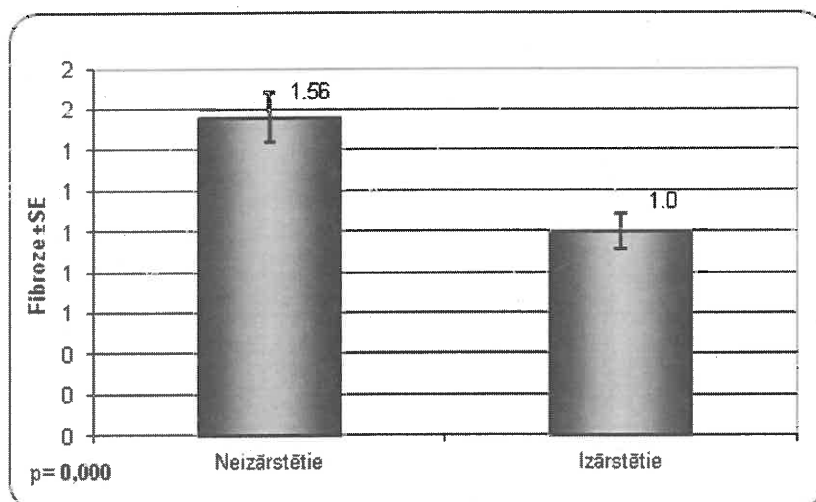
179 (68%) pētījumā iekļautajiem pacientiem konstatēta fibroze – 126 pacientiem konstatēti fibrozēti, paplašināti portālie lauki (HAI = 1 punkts), 38 pacientiem tiltveida fibroze (HAI = 3), 15 pacientiem – ciroze (HAI = 4). 58 pacientiem fibroze netika konstatēta (HAI = 0). 27 pacientiem trūkst datu par fibrozi. Jo augstāks HAI indekss, jo C hepatīta vīrusa izraisītais iekaisuma process aknās ir tālāk progresējis. Lai objektivizētu un analizētu datus kopumā, datu apstrādei izvēlēta metode lineārajiem datiem ar normālo sadalījumu – Stjudenta t-tests.

Fibrozes pakāpes atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

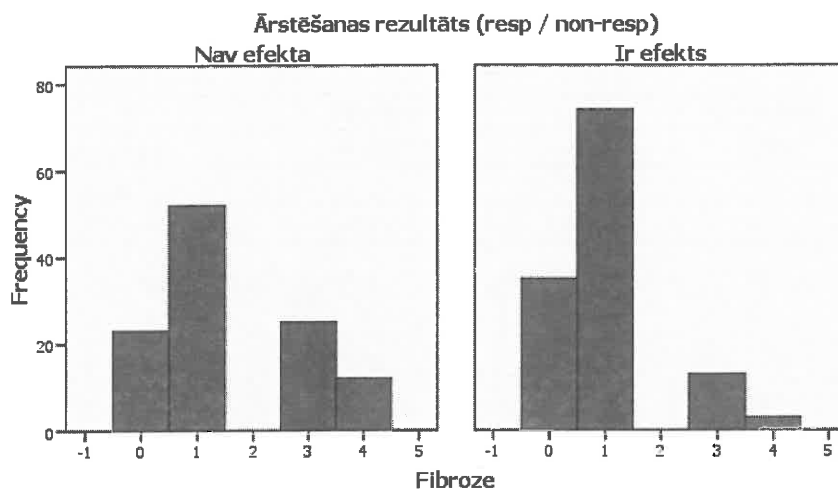
Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	1,56	1,00	0,125	1,327	0	4	112
Izārstētie	1,00	1,00	0,086	0,959	0	4	125
Kopā	1,27	1,00	0,077	1,179	0	4	237

ANOVA tabula

Fibroze/ Ārstēšanas rezultāts	Kvadrātu summa	df	Vidējais kvadrāts	F	p vērtība
Starp grupām	18,691	1	18,691	14,189	0,000
Grupu robežās	309,563	235	1,317		
Kopā	328,253	236			



3.24.att. Fibrozes pakāpes atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās



3.25.att. Fibrozes pakāpes atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (izkliede)

Analizējot fibrozes pakāpi, redzams, ka izārstēto pacientu grupā biežāk sastopama 0. (fibrozes nav) un 1.pakāpes fibroze (fibrozēti, paplašināti portālie lauki), savukārt, neizārstēto pacientu grupā biežāk novēro 3. (tiltveida fibroze) un 4. pakāpes (ciroze) fibrozi. Izārstēto pacientu grupā fibroze sastopama 90 (64,3%) pacientiem, neizārstēto grupā – 89 (72%) pacientiem, taču statistiski nozīmīga atšķirība starp šīm grupām netika konstatēta.

Ja šos datus analizē pēc lineārās metodes, konstatē statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām grupām. Izārstēto grupā vidējais fibrozes rādītājs ir 1,0, bet neizārstēto pacientu grupā – 1,56, $p=0,000$, ANOVA (3.32., 3.33. tabulas, 3.24., 3.25. attēli).

3.3.2. Ciroze

3.34.tabula

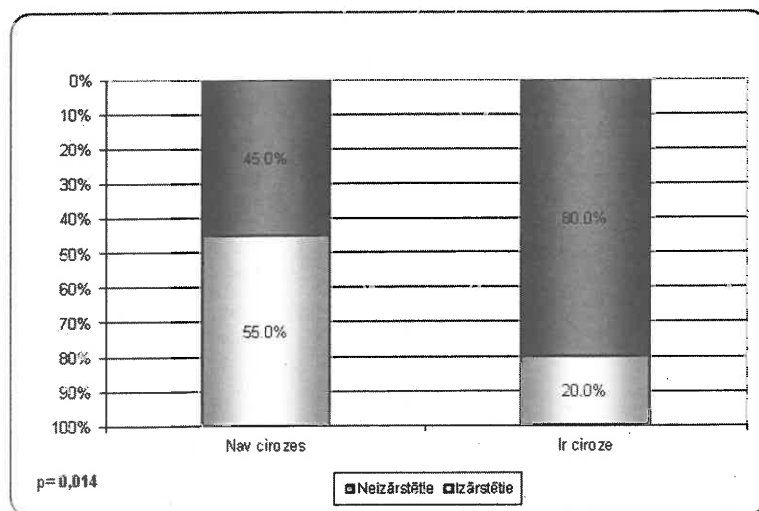
Cirozes esamība izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Cirozes esamība kvalitatīvi (ir/ nav)		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		neizārstētie	izārstētie	
Nav cirozes	n	100	122	222
	% Cirozes esamība	45,0%	55,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	89,3%	97,6%	93,7%
Ir ciroze	n	12	3	15
	% Cirozes esamība	80,0%	20,0%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	10,7%	2,4%	6,3%
Kopā	n	112	125	237
	% Cirozes esamība	47,3%	52,7%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

3.35.tabula

Pīrsona hī-kvadrāta tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	6,888	1	0,009	
Fišera eksaktais tests				0,014
n	237			



3.26.att. Cirozes esamība izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Fibrozes tālākā pakāpe ir ciroze. Analizējot cirozes biežumu izārstēto un neizārstēto pacientu grupās, konstatē statistiski nozīmīgu atšķirību. Izārstēto pacientu grupā ciroze sastopama 3 (2,4%) pacientiem, taču neizārstēto grupā – 12 (10,7%) pacientiem, $p=0,014$, *Fišera eksaktais tests*, savukārt, pacienti bez cirozes izārstējās biežāk ($n=122$, 55%), salīdzinot ar cirozes pacientiem, kuri izārstējās retāk ($n=3$, 20%), $p=0,014$, *Fišera eksaktais tests* (3.34., 3.35. tabulas, 3.26.attēls).

✓ **Fibrozes atšķirības dažādās pacientu vecuma grupās**

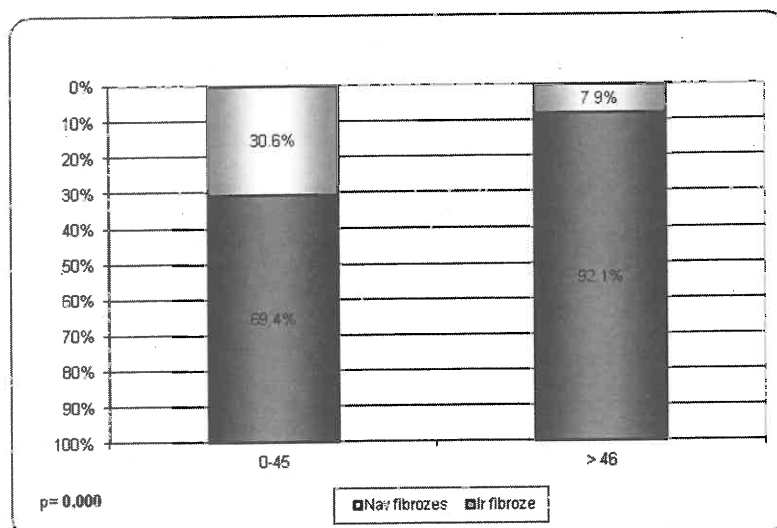
3.36.tabula

Fibrozes atšķirības dažādās pacientu vecuma grupās

Vecums sākot terapiju (< 45 >)		Fibroze		Kopā
		nav fibrozes	ir fibroze	
0-45	n	53	120	173
	% Vecums	30,6%	69,4%	100,0%
	% Fibroze	91,4%	67,4%	73,3%
> 46	n	5	58	63
	% Vecums	7,9%	92,1%	100,0%
	% Fibroze	8,6%	32,6%	26,7%
Kopā	n	58	178	236
	% Vecums	24,6%	75,4%	100,0%
	% Fibroze	100,0%	100,0%	100,0%

Fišera eksaktais tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	12,837(b)	1	0,000	
Fišera eksaktais tests				0,000
n	236			



3.27.att. Fibrozes atšķirības dažādās pacientu vecuma grupās

Analizējot fibrozes un cirozes esamību dažādās pacientu grupās, konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība – pacientiem līdz 45 gadu vecumam fibroze konstatēta retāk ($n=120$, 69,4%), salīdzinot ar grupu virs 46 gadiem, kur fibrozi konstatēja biežāk ($n=58$, 92,1%), $p=0,000$, *Fišera eksaktais tests* (3.36., 3.37. tabulas, 3.27. attēls).

✓ Lineārie dati

3.38.tabula

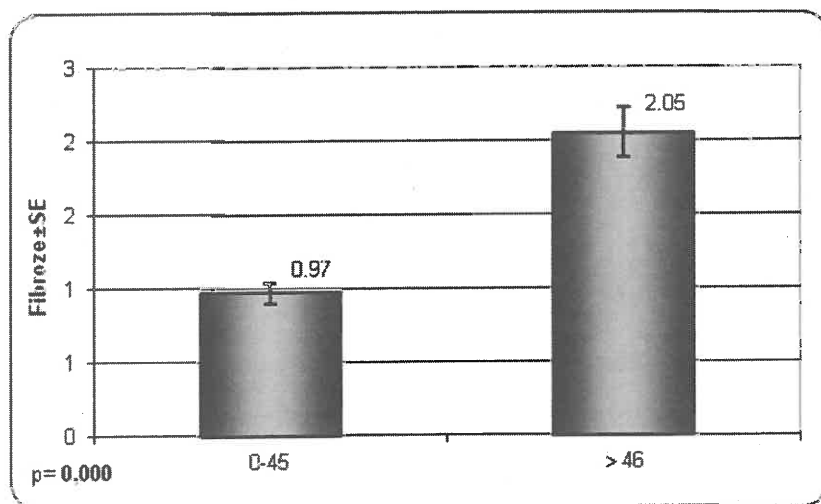
Vidējais fibrozes rādītājs dažādās vecuma grupās

Vecums sākot terapiju (<45>)	Vidējais	Mediāna	Standart-klūda	Standart-novirze	Minimums	Maksimums	N
0-45	0,97	1,00	0,072	0,952	0	4	173
>46	2,05	1,00	0,168	1,337	0	4	63
Kopā	1,25	1,00	0,076	1,168	0	4	236

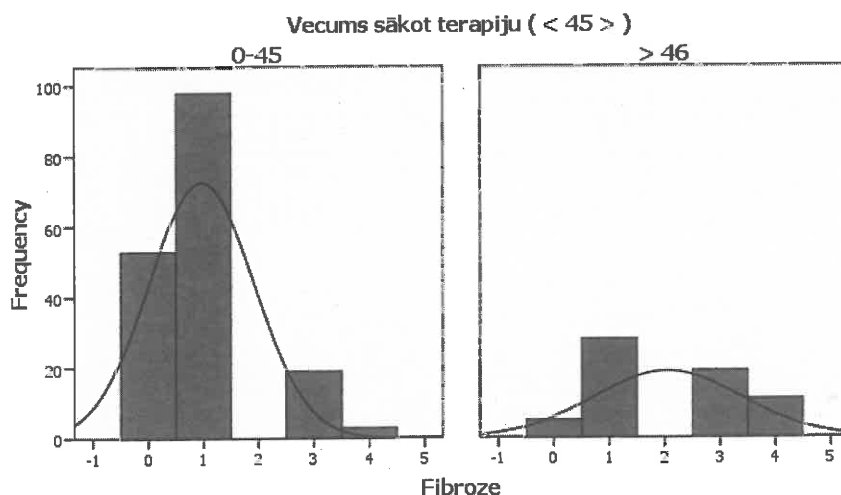
3.39.tabula

ANOVA tabula

Fibroze/ Vecums sākot terapiju (<45>)	Kvadrātu summa	df	Vidējais kvadrāts	F	p vērtība
Starp grupām	54,097	1	54,097	47,473	0,000
Grupas robežās	266,649	234	1,140		
Kopā	320,746	235			



3.28.att. Vidējais fibrozes rādītājs dažādās vecuma grupās



3.29.att. Vidējais fibrozes rādītājs dažādās vecuma grupās (izkliede)

Analizējot lineāros datus, arī tika iegūta statistiski nozīmīga atšķirība starp vecuma grupām – vidējais fibrozes rādītājs vecuma grupā līdz 45 gadiem bija 0,97, vecuma grupā virs 46 gadiem – 2,05, $p=0,000$, ANOVA (3.38., 3.39. tabula, 3.28., 3.29. attēli).

3.40.tabula

Korelācijas koeficients

Spirmena korelācijas koeficients		Fibroze
Vecums sākot terapiju	Korelācijas koeficients	0,423
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	0,000
	N	236

Konstatēta pozitīva korelācija – jo vecāks pacients, jo augstāks fibrozes rādītājs, *Spirmena* korelācijas koeficients 0,423 (3.40. tabula).

3.3.3. HAI indekss

27 pacientiem trūkst morfoloģiskie dati un HAI indekss nav noteikts. Pārējiem 237 pacientiem HAI indeksa analīzei izmantota lineārā metode un noteikts vidējais HAI indekss izārstēto un neizārstēto pacientu grupās.

3.41.tabula

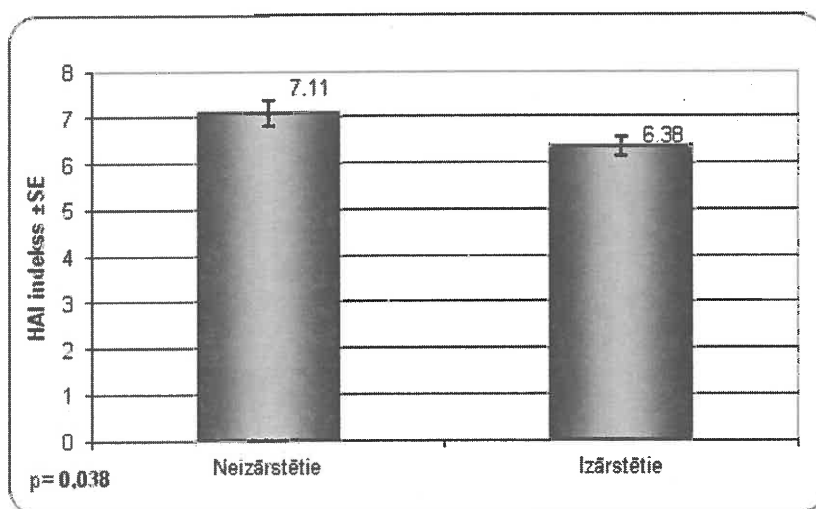
HAI indeksa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standart kļūda	Standart novirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	7,11	6,00	0,282	2,985	1	14	112
Izārstētie	6,38	6,00	0,208	2,327	1	12	125
Kopā	6,73	6,00	0,174	2,677	1	14	237

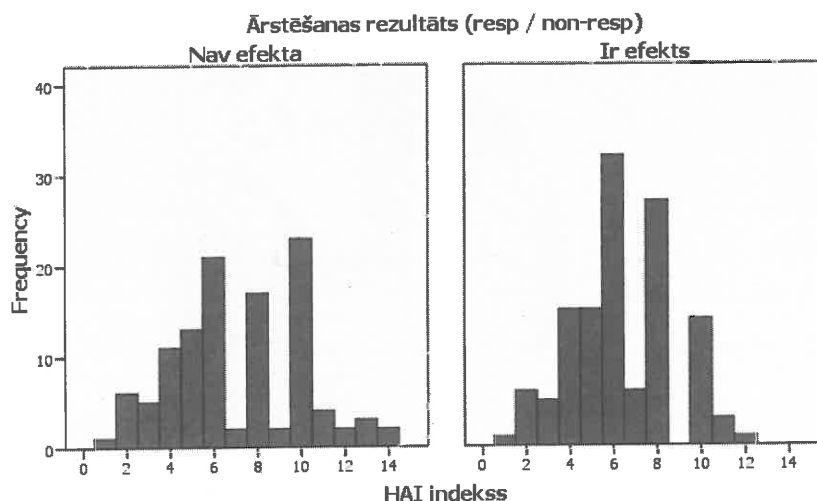
3.42.tabula

ANOVA tabula

HAI indekss/ Ārstēšanas rezultāts	Kvadrātu summa	df	Vidējais kvadrāts	F	p vērtība
Starp grupām	30,891	1	30,891	4,372	0,038
Grupas robežās		235	7,065		
Kopā		236			



3.30.att. HAI indeksa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

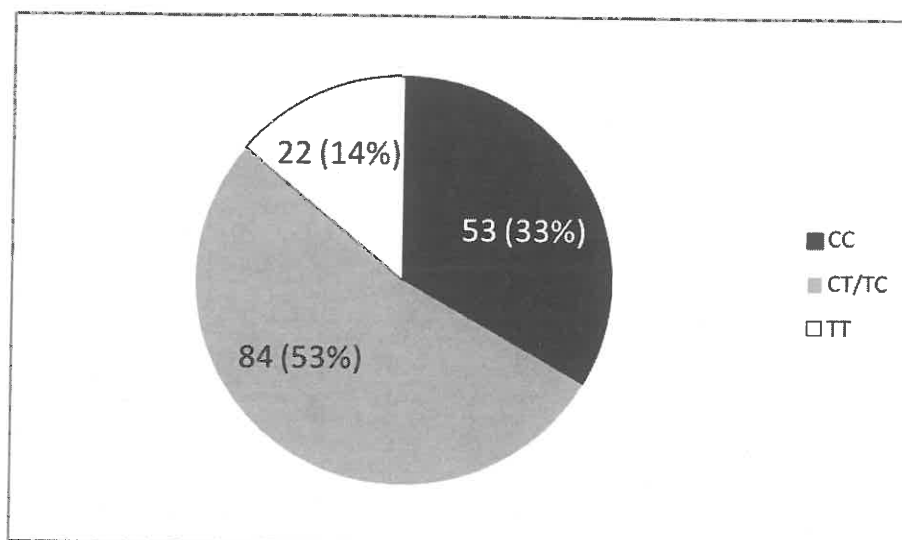


3.31.att. HAI indeksa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās (izkliede)

Pētījumā tika konstatētas HAI indeksa atšķirības saistībā ar terapijas rezultātu. Izklides grafikā redzams, ka neizārstēto grupā ir augstāki HAI indeksa rādītāji, nekā izārstēto grupā. Izmantojot ANOVu – metodi lineāriem datiem, konstatē statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām grupām. Izārstēto grupā vidējais HAI indekss ir 6,38, neizārstēto grupā – 7,11, $p=0,038$, ANOVA (3.41., 3.42. tabulas, 3.30., 3.31. attēli).

3.4. Interleikīna 28B gēna polimorfisms

No visiem pētījuma 2. grupā iekļautajiem C hepatīta pacientiem, kuriem tika noteikts IL 28B gēna polimorfisms, 53 pacientiem (33%, 95% CI 25,7-40%) konstatēja CC genotipu, 84 pacientiem (53%, 95% CI 45-61%) – CT (83 pacientiem) vai TC (1 pacientam) genotipu un 22 pacientiem (14%, 95% CI 8,6-20%) – TT genotipu (3.32.attēls).



3.32.att. Interleikīna 28B gēna polimorfisms

Tālāk analizēti ārstēšanas rezultāti 142 pacientiem saistībā ar IL 28B gēna polimorfismu, lai noskaidrotu, kurš IL 28B genotips ir vislabvēlīgākais.

3.43.tabula

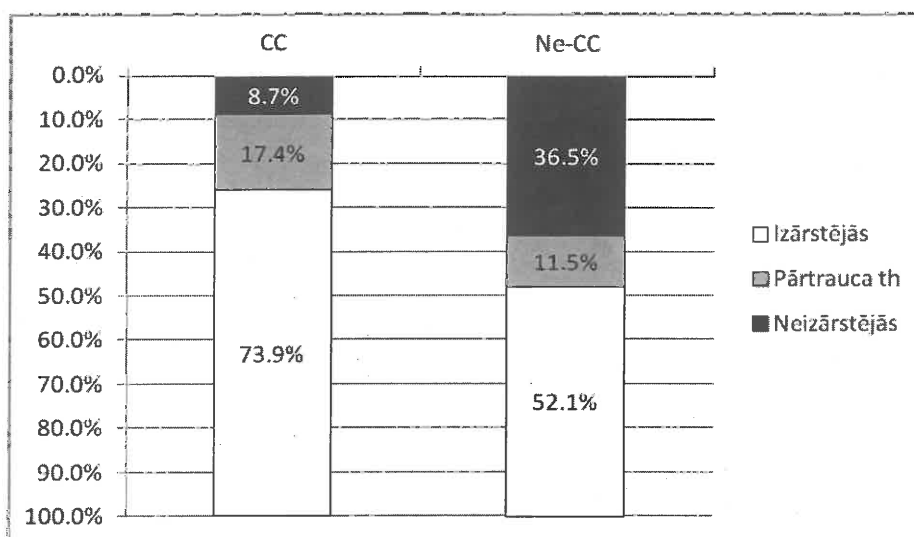
**Ārstēšanas rezultāta atšķirības pacientiem ar dažādiem IL28B genotipiem
(CC, ne-CC)**

Ārstēšanas rezultāts		IL28B genotips		Kopā
		CC	ne-CC	
Neizārstējās	n	4	35	39
	% IL28B	8,7%	36,5%	27,5%
Pārtraukta th / Nav rezultāta	n	8	11	19
	% IL28B	17,4%	11,5%	13,4%
Izārstējās	n	34	50	84
	% IL28B	73,9%	52,1%	59,2%
Kopā	n	46	96	142
	% IL28B	100,0%	100,0%	100,0%

3.44.tabula

Pīrsona hī-kvadrāta tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība
Pīrsona hī-kvadrāta tests	12,051	2	0,002
n	142		



3.33.att. Ārstēšanas rezultāta atšķirības pacientiem ar dažādiem IL28B genotipiem (CC/ ne-CC)

34 pacienti (73,9%) CC genotipa apakšgrupā sasniedza SVR (izārstējās), salīdzinot ar 50 pacientiem (52,1%) ne-CC apakšgrupā – 41 pacients ar CT/TC un 9 pacienti ar TT, $p=0,002$, *Pīrsona hī-kvadrāta tests* (3.43., 3.44. tabulas, 3.33.attēls).

CC apakšgrupā 4 pacienti (8,7%) neizārstējās (visi bija ar recidīvu: 3 no viņiem ar HCV 1.genotipu, 1 pacients – ar HCV 2. genotipu), salīdzinot ar 35 pacientiem (36,5%), kuri neizārstējās ne-CC apakšgrupā – 23 pacienti ar CT/TC, un 12 pacienti ar TT genotipu (7 pacientiem bija nulles atbilde – visi ar HCV 1.genotipu, 13 pacienti ar daļēju atbildi – 11 ar HCV 1. genotipu un 2 ar HCV 3. genotipu, un 15 pacienti ar recidīvu, visi ar HCV 1. genotipu).

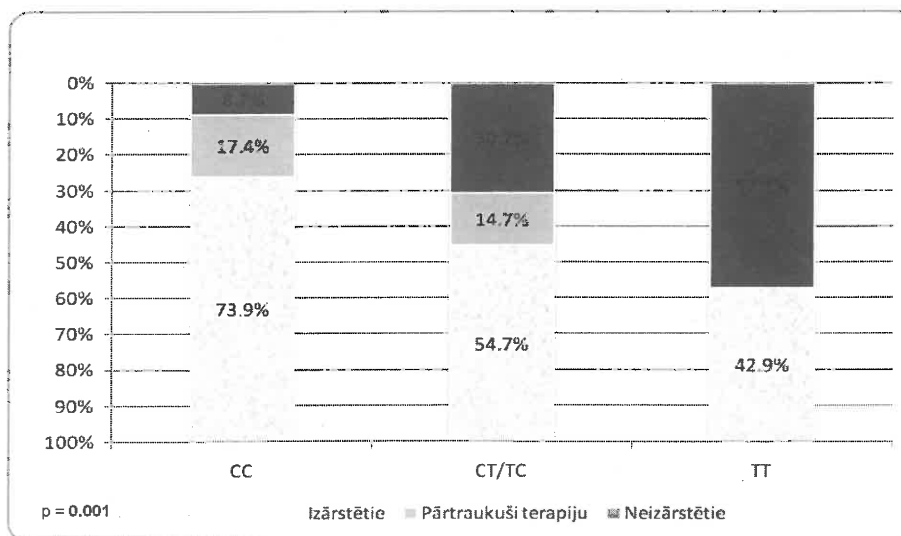
3.45.tabula

Ārstēšanas rezultāta atšķirības pacientiem ar dažādiem IL28B genotipiem (CC, CT/TC, TT)

Ārstēšanas rezultāts		IL28B genotips			Kopā
		CC	CT/TC	TT	
Neizārstējās	n	4	23	12	39
	% IL28B	8,7%	30,7%	57,1%	27,5%
Pārtraukta th / Nav rezultāta	n	8	11	0	19
	% IL28B	17,4%	14,7%	0,0%	13,4%
Izārstējās	n	34	41	9	84
	% IL28B	73,9%	54,7%	42,9%	59,2%
Kopā	n	46	75	21	142
	% IL28B	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pirsona hī-kvadrāta tests

Tests	Vērtība	df	p vērtība
Pirsona hī-kvadrāta tests	19,263	4	0,001
n	142		



3.34.att. Ārstēšanas rezultāta atšķirības pacientiem ar dažādiem IL28B genotipiem (CC, CT/TC, TT)

Ja analizē atsevišķi CC, CT/TC un TT apakšgrupas, konstatē, ka visretāk pacienti izārstējas TT apakšgrupā (n=9, 42,9%), nedaudz biežāk CT/TC apakšgrupā (n=41, 54,7%), vēl biežāk izārstējas CC apakšgrupā (n=34, 73,9%), atšķirības ir statistiski nozīmīgas, $p=0,001$, Pirsona hī-kvadrāta tests (3.45., 3.46. tabulas, 3.34. attēls).

Ārstēšanas rezultāta atšķirības HCV 1. genotipa pacientiem ar dažādu IL 28B gēna polimorfismu

		IL28B genotips		Kopā	p vērtība	
		CC	ne-CC			
Terapijas rezultāts	Neizārstētie	n	3	33	36	
		% IL28B	15,79%	52,38%	43,90%	
	Izārstētie	n	16	30	46	0.007367
		% IL28B	84,21%	47,62%	56,10%	
Kopā	n	19	63	82		
	% IL28B	100%	100%	100%		

Jau agrāk ir pierādīts, ka attiecībā uz ārstēšanas rezultātu, nelabvēlīgākais ir HCV 1. genotips. Papildus analizēts ārstēšanas rezultāts saistībā ar IL 28B gēna polimorfismu HCV 1. genotipa pacientiem. Tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp IL 28B genotipu apakšgrupām. CC apakšgrupā pacienti ar HCV 1. genotipu izārstējās biežāk – 16 pacienti (84,2%), salīdzinot ar ne-CC apakšgrupu, kur izārstējās 30 pacienti (47,6%), $p=0,007$, *Fišera eksaktais tests* (3.47. tabula).

3.5. Hroniska VHC izārstēšanās prognozes modelis

Veicot atšķirības analīzi, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības ($p<0,05$) 11 mainīgajiem. Šie mainīgie izvēlēti regresijas modelim kā iespējamie ietekmējošie faktori (neatkarīgie mainīgie), kā arī HAI indekss, kura p-vērtība ir tuvu 5% robežai (3.48. tabula).

3.48.tabula

Neatkarīgie mainīgie (iespējamie ārstēšanas rezultātu ietekmējošie faktori)

Nr	Neatkarīgais mainīgais	P-vērtība	Skala	Trūkstošie dati (%)
1.	HCV genotips (1-1.grupa; 2-2.grupa)	0,000	Dihotomiskais mainīgais	0,8%
2.	GGT	0,000	Lineārā skala	20,1%
3.	IL28B genotips (1-CC; 2-ne-CC)	0,001	Rangu skala	52,3%
4.	Ķermeņa masas indekss	0,002	Lineārā skala	33,3%
5.	Fibroze	0,002	Rangu skala	10,2%
6.	Svars	0,005	Lineārā skala	31,4%
7.	Vecuma grupa (1-<45 gadi; 2->45 g.)	0,005	Dihotomiskais mainīgais	0,4%
8.	Hemosiderīns (1-konstatē; 2-nekonstatē)	0,008	Dihotomiskais mainīgais	10,2%
9.	Cirozes esamība (1-nav; 2-ir)	0,014	Dihotomiskais mainīgais	10,2%
10.	Insulīns	0,026	Lineārā skala	27,7%
11.	Insulīna rezistence HOMA	0,031	Lineārā skala	27,7%
12.	HAI indekss	0,085	Rangu skala	10,2%

3.48. tabulā ailē „trūkstošie dati” norādīts, cik procentiem pacientu nav veikts šis izmeklējums pētījuma ietvaros. Šajā gadījumā no 264 pacientiem modelī ņemti 94 pacienti vai 35,6% no kopēja pacientu skaita, kuriem nav neviena trūkstoša mainīgā.

Tā kā regresijas modeļa aprēķins un uzbūve atšķiras no klasiskās atšķirību analīzes, iekļaujot neatkarīgos mainīgos, var ņemt arī tos parametrus, kuriem p vērtība pārsniedz klasisko 0,05, ja tā ir tuvu tai. Tāpēc arī HAI indekss tiek iekļauts turpmākajos aprēķinos.

3.49.tabula

Neatkarīgā mainīgā ietekme uz ārstēšanas rezultātu

Nr	Neatkarīgais mainīgais	Izredžu attiecība (OR)	95% TI	P-vērtība
1	HCV genotipa 1. grupa	6,60	3,45 – 12,63	0,000
2	Konstatē hemosiderīnu	6,58	1,43 – 30,36	0,016
3	Genotips Ne-CC	5,89	1,92 – 18,05	0,002
4	ĶMI lieks svars un aptaukošanās	2,83	1,44 – 5,57	0,003
5	Ir ciroze	4,88	1,34 – 17,77	0,016
6	GGT virs normas	4,21	2,37 – 7,50	0,000
7	Vecums > 46 gadiem	2,23	1,28 – 3,88	0,005
8	HAI indekss 8-12	1,60	0,95 – 2,69	0,078
9	Insulīns virs normas	1,57	0,83 – 2,94	0,163
10	Insulīna rezistence HOMA virs normas	1,68	0,89 – 3,15	0,109

Izredžu attiecība (OR) parāda (3.49. tabula), par cik palielinās izredzes neizārstēties pie atbilstoša neatkarīgā mainīgā.

Pielietojot Spirmena korelācijas testu, konstatēts, ka pastāv stipra saistība starp Insulīna rezistenci HOMA un Insulīnu ($r_s=0,987$, $p=0,000$), ĶMI un svaru ($r_s=0,859$, $p=0,000$), kā arī starp HAI indeksu, cirozes esamību un fibrozi ($r_s=0,731$, $r_s=0,463$, $p=0,000$), tādējādi regresijas analīzei tika atstāts viens nozīmīgākais vai precīzākais mainīgais no diviem katrā pāri. (3.50. tabula).

Regresijas aprēķināšanai izmantotas 3 vienādojuma izveides metodes – *Enter* (Iekļaušanas), *Forward* (Tiešā) un *Backward* (Pretējā).

Neatkarīgo mainīgo korelācijas analīze

Spīrmena korelācijas koeficients	Insulīns (kopā)	Insulīna rez. HOMA	Svars	ĶMI	HCV genotips 2	Hemosiderīns	IL28B genotips	Vecums sākot ter.	GGT (kopā)	Fibroze	Cirozes esamība
Insulīna rezistence HOMA	Korelācijas koeficients	,987									
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,000									
	N	191									
Svars (izņemts)	Korelācijas koeficients	,238	,242								
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,002	,001								
	N	174	174								
Ķermeņa masas indekss	Korelācijas koeficients	,284	,296	,859							
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,000	,000	,000							
	N	169	169	176							
HCV genotips 2	Korelācijas koeficients	-,004	-,003	-,120	-,203						
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,957	,972	,108	,007						
	N	189	189	179	174						
Hemosiderīns	Korelācijas koeficients	-,009	-,003	,035	,007	,161					
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,905	,964	,659	,934	,014					
	N	173	173	163	160	235					
IL28B genotips	Korelācijas koeficients	,090	,097	,005	,075	-,242	-,022				
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,321	,282	,959	,419	,006	,810				
	N	124	124	120	117	126	118				

Tabulas nobeigums

Spīrmena korelācijas koeficients		Insulīns (kopā)	Insulīna rez. HOMA	Svars	KMI	HCV genotips 2	Hemo-siderīns	IL28B genotips	Vecums sākot ter.	GGT (kopā)	Fibroze	Cirozes esamība
Vecums sākot terapiju (< 45 >)	Korelācijas koeficients	,172	,192	,023	,144	-,174	-,109	,024				
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,017	,008	,758	,057	,005	,095	,792				
GGT (kopā)	N	190	190	180	175	261	236	126				
	Korelācijas koeficients	,152	,160	,368	,354	-,140	-,198	,181	,122			
Fibroze (izņemts)	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,057	,045	,000	,000	,043	,006	,059	,076			
	N	158	158	154	151	209	193	110	211			
Cirozes esamība (izņemts)	Korelācijas koeficients	,194	,20	,175	,180	-,047	-,078	,014	,382	,279		
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,011	,008	,026	,024	,473	,236	,885	,000	,000		
HAI indekss	N	172	172	161	158	235	233	116	236	191		
	Korelācijas koeficients	,168	,155	,168	,160	-,096	-,133	,140	,294	,252	,463	
Cirozes esamība (izņemts)	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,028	,042	,033	,044	,142	,042	,135	,000	,000	,000	
	N	172	172	161	158	235	233	116	236	191	237	
HAI indekss	Korelācijas koeficients	,173	,188	,179	,233	-,025	-,066	-,030	,269	,254	,731	,285
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,023	,013	,023	,003	,706	,314	,747	,000	,000	,000	,000
HAI indekss	N	172	172	161	158	235	233	116	236	191	237	237

✓ *Enter* (Iekļaušanas) metodes rezultāts

Metodē *Enter* modeļa vienādojumā iekļauj visus neatkarīgus mainīgos, neskatoties uz to ietekmes stiprumu uz atkarīgo, tādējādi modelis tika izveidots ar vienu soli.

Šis modelis ņem tikai tos pacientus, kur atkarīgajos mainīgajos nav neviena trūkstoša mainīgā, 3.48. tabulā ar visiem neatkarīgajiem sarēķināti trūkstošo datu procenti. Šajā gadījumā no 264 pacientiem modelī ņemti 94 pacienti vai 35,6% no kopēja pacientu skaita, kuriem nav neviena trūkstoša mainīgā.

3.51.tabula

Modeļa koeficientu aprēķins *Omnibus* tests

Soļi		HĪ-kvadrāts	df	p vērtība
Solis 1	Solis	28,356	8	0,000
	Bloks	28,356	8	0,000
	Modelis	28,356	8	0,000

HĪ-kvadrāta tabula (3.51.tabula) norāda uz to, vai soļa (step), bloka (block) un modeļa (model) neatkarīgo mainīgo ietekme uz atkarīgo mainīgo ir statistiski nozīmīga.

3.52.tabula

Modeļa kopsavilkums

Solis	-2 Log iespēja	Koksa & Snella R ² vērtība	Neidželkerka R ² vērtība
1	86,145	0,260	0,370

Modeļa kopsavilkums satur informāciju par R² vērtībām pēc divām metodēm – Koksa & Snella, ko lieto retāk, kā arī Neidželkerka R², ko pielieto biežāk. Šie rādītāji parāda izveidotā modeļa neatkarīgo mainīgo ietekmes daļu uz atkarīgā mainīga izkliedi. Šajā gadījumā tie ir 37%, tas ir vidējais rezultāts (3.52. tabula).

3.53.tabula

Klasifikācijas tabula *Enter* modelim

Novērots			Prognozēts		
			ārstēšanas rezultāts		pareizā prognoze (%)
		neizārstētie	izārstētie		
Solis 1	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4 %
		Izārstētie	8	58	87,9 %
Kopā (%)					75,5 %

Klasifikācijas tabulā (3.53. tabula) ir apkopota informācija par regresijas precizitāti un norādīts pareizo prognožu īpatsvars – 75,5%. Šajā tabulā parādīts arī, cik ir pareizi prognozēto (ar pelēko krāsu) un cik ir nepareizi prognozēto pacientu skaits.

3.54.tabula

Mainīgie vienādojumā *Enter* modelim

Solis 1	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,610	1	,435	,961
ĶMI	-,118	,071	2,775	1	,096	,889
HCV genotips	2,128	,858	6,146	1	,013	8,394
Hemosiderīns	-,058	1,523	,001	1	,969	,943
IL28B genotips	-1,106	,774	2,042	1	,153	,331
Vecuma grupa	,004	,643	,000	1	,995	1,004
GGT	-,001	,003	,079	1	,779	,999
HAI indekss	-,196	,127	2,363	1	,124	,822
Konstante	4,919	4,269	1,327	1	,249	136,832

3.54. tabulā Mainīgie vienādojumā apkopota informācija par ietekmējošajiem mainīgajiem un to nozīmīgumu.

Kolonnā B ir regresijas vienādojuma koeficienti, kuri atspoguļo katra neatkarīgā mainīgā ietekmi uz atkarīgo.

S.E – standartklūda – parāda B koeficienta mainīgumu.

Wald – Valda svarīguma kritērijs, jo tas augstāks, jo augstāka neatkarīgā mainīgā nozīme, bet šo kritēriju bieži neizmanto.

Sig. – nozīmīgums pēc Valda kritērija. Parāda, vai neatkarīgajam mainīgajam ietekme ir statistiski nozīmīga.

Exp(B) – koeficients e^B vai OR (izredžu attiecība) rādītājs.

Tādējādi, spriežot pēc 3.54. tabulas, vislielākā ietekme ir mainīgajam HCV genotips, to apliecina gan B koeficients, gan Sig, gan Exp(B). Pārējiem neatkarīgajiem mainīgajiem ietekmes loma nav statistiski nozīmīga.

Pēc šī modeļa regresijas vienādojums izskatīsies šādi, formula 3.1. –

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (3.1.)$$

$z = \text{HOMA} \times (-0,039) + \text{KMI} \times (-0,118) + \text{HCV genotips} \times 2,128 + \text{Hemosiderīns} \times (-0,058) + \text{IL28B genotips} \times (-1,106) + \text{Vecuma grupa} \times 0,004 + \text{GGT} \times (-0,001) + \text{HAI indekss} \times (-0,196) + 4,919.$

Piemēram, pacients ar sekojošiem neatkarīgajiem mainīgajiem:

HOMA – 1,36

KMI – 24,032

HCV genotips – 2 (grupa)

Hemosiderīns – 2 (nekonstatē)

IL28B – 2 (non-CC)

Vecuma grupa – 1 (< 45 gadiem)

GGT – 54

HAI indekss – 5

$z = 1,36 \times (-0,039) + 24,032 \times (-0,118) + 2 \times 2,128 + 2 \times (-0,058) + 2 \times (-1,106) + 1 \times 0,004 + 54 \times (-0,001) + 5 \times (-0,196) + 4,919 = 2,92818.$

Ievietojot formulā, $p = 1 / (1 + e^{-2,92818}) = 1 / (1 + 0,0534) = 1 / 1,0534 = 0,9493$ vai **94,93% iespēja, ka pacients izārstēsies.**

✓ *Backward Stepwise* (Pretējā) metodes rezultāts

Modelis izveidots pēc 6 soļiem – ar katru soli hī-kvadrāta vērtība samazinājās, taču tā izmaiņas nav statistiski nozīmīgas. 6. modeļa statistiskais nozīmīgums ir ļoti augsts, tādēļ modelis var būt praktiski pielietojams.

3.55.tabula

Modeļa 6 soļi

Solis	-2 Log varbūtība	Koksa & Snella R ²	Neidželkerka R ²
1	86,145	,260	,370
2	86,145	,260	,370
3	86,147	,260	,370
4	86,226	,260	,369
5	86,696	,256	,364
6	89,125	,237	,336

R² rādītājs ir nedaudz zemāks, salīdzinot ar iepriekšējo modeli – 0,336, tomēr atšķirība ir neliela (3.55. tabula).

3.56.tabula

Klasifikācijas tabula *Backward* modelim

	Novērots		Prognozēts		
			ārstēšanas rezultāts		pareizā prognoze (%)
			neizārstētie	izārstētie	
Solis 1	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	8	58	87,9
	Kopā (%)				
Solis 2	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	8	58	87,9
	Kopā (%)				
Solis 3	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	8	58	87,9
	Kopā (%)				
Solis 4	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	6	60	90,9
	Kopā (%)				
Solis 5	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	7	59	89,4
	Kopā (%)				
Solis 6	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	14	14	50,0
		Izārstētie	6	60	90,9
	Kopā (%)				

3.56. tabulā attēlota katra modeļa precizitāte pa soļiem. 6. solī modelim ir visaugstākā precizitāte – 78,7%.

Mainīgie vienādojumā *Backward* modelim

Soļi		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Solis 1	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,610	1	,435	,961
	ḲMI	-,118	,071	2,775	1	,096	,889
	HCV genotips	2,128	,858	6,146	1	,013	8,394
	Hemosiderīns	-,058	1,523	,001	1	,969	,943
	IL28B genotips	-1,106	,774	2,042	1	,153	,331
	Vecuma grupa	,004	,643	,000	1	,995	1,004
	GGT	-,001	,003	,079	1	,779	,999
	HAI indekss	-,196	,127	2,363	1	,124	,822
	Konstante	4,919	4,269	1,327	1	,249	136,83 2
Solis 2	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,624	1	,429	,961
	ḲMI	-,118	,071	2,777	1	,096	,889
	HCV genotips	2,127	,853	6,223	1	,013	8,389
	Hemosiderīns	-,057	1,512	,001	1	,970	,944
	IL28B genotips	-1,106	,774	2,044	1	,153	,331
	GGT	-,001	,003	,079	1	,779	,999
	HAI indekss	-,195	,122	2,554	1	,110	,822
	Konstante	4,920	4,264	1,332	1	,249	137,02 8
Solis 3	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,622	1	,430	,962
	ḲMI	-,118	,071	2,785	1	,095	,889
	HCV genotips	2,125	,850	6,242	1	,012	8,370
	IL28B genotips	-1,104	,772	2,046	1	,153	,331
	GGT	-,001	,003	,079	1	,779	,999
	HAI indekss	-,196	,122	2,566	1	,109	,822
	Konstante	4,802	2,909	2,725	1	,099	121,80 7
Solis 4	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,596	1	,440	,962
	ḲMI	-,122	,069	3,067	1	,080	,885
	HCV genotips	2,154	,843	6,524	1	,011	8,620
	IL28B genotips	-1,142	,761	2,251	1	,133	,319
	HAI indekss	-,208	,115	3,298	1	,069	,812
	Konstante	4,953	2,868	2,982	1	,084	141,57 6

Tabulas nobeigums

Soļi		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Solis 5	ḲMI	-,127	,068	3,492	1	,062	,880
	HCV genotips	2,056	,808	6,480	1	,011	7,817
	IL28B genotips	-1,113	,752	2,188	1	,139	,329
	HAI indekss	-,215	,114	3,557	1	,059	,807
	Konstante	5,089	2,822	3,252	1	,071	162,259
Solis 6	ḲMI	-,126	,067	3,569	1	,059	,882
	HCV genotips	2,377	,793	8,994	1	,003	10,774
	HAI indekss	-,191	,107	3,173	1	,075	,826
	Konstante	2,502	2,094	1,428	1	,232	12,210

Modeļa pēdējā 6. solī regresija atstāja tikai 3 mainīgos – pašu svarīgāko HCV genotipu, ḲMI un HAI indeksu. Pēdējais izņemtais mainīgais ir IL28B genotips, kura nozīmīgums ir 0,139. Palielinot atlases robežu no 0,1 līdz 0,14, šis neatkarīgais mainīgais paliek vienādojumā, taču tad samazinās modeļa precizitāte (3.57. tabula).

3.58.tabula

Mainīgie, kuri tiek izņemti no vienādojuma

Soļi		Svarīgums	df	Nozīmīgums	
Solis 2	Mainīgie	Vecuma grupa	,000	1	,995
		Kopējā statistika		1	,995
Solis 3	Mainīgie	Hemosiderīns	,001	1	,970
		Vecuma grupa	,000	1	,998
		Kopējā statistika		2	,999
Solis 4	Mainīgie	Hemosiderīns	,001	1	,970
		Vecuma grupa	,000	1	,989
		GGT	,079	1	,778
		Kopējā statistika		3	,994
Solis 5	Mainīgie	Insulīna rezistence HOMA	,659	1	,417
		Hemosiderīns	,001	1	,980
		Vecuma grupa	,002	1	,963
		GGT	,060	1	,807
		Kopējā statistika		4	,944
Solis 6	Mainīgie	Insulīna rezistence HOMA	,502	1	,479
		Hemosiderīns	,017	1	,895
		IL28B genotips	2,316	1	,128
		Vecuma grupa	,011	1	,915
		GGT	,281	1	,596
		Kopējā statistika		5	,717

3.58. tabulā var redzēt pa soļiem, kuri neatkarīgie mainīgie tiek izņemti no modeļa un vienādojuma. Tie ir mainīgie, kuri katrā modelī bija ar vismazāko statistisko nozīmīgumu – viszemākais Valda svarīguma kritērijs 3.54.tabulā (ailē Wald).

Pēc šī modeļa regresijas vienādojums izskatīties šādi, 3.2. formula –

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (3.2.)$$

$$z = \text{KMI} \times (-0,126) + \text{HCV genotips} \times 2,377 + \text{HAI indekss} \times (-0,191) + 2,502.$$

Ja ņemsim to pašu pacientu ar sekojošiem neatkarīgajiem mainīgajiem:

KMI – 24,032

HCV genotips – 2 (grupa)

HAI indekss – 5

$$z = 24,032 \times (-0,126) + 2 \times 2,377 + 5 \times (-0,191) + 2,502 = 3,272968.$$

Ievietojot formulā, $p = 1 / (1 + e^{-3,272968}) = 1 / (1 + 0,03789) = 1 / 1,03789 = 0,9635$ vai **96,35% iespēja, ka pacients izārstēsies.**

✓ *Forward* (Tiešā) metodes rezultāts

Modelim pēc šīs metodes *Forward* R^2 (0,296) un precizitātes (74,5%) rādītāji bija zemāki, tāpēc tā netiek tālāk analizēta. Pēc šī modeļa regresijas vienādojumā bija iekļauti tikai divi neatkarīgie mainīgie – HCV genotips un KMI.

✓ Izvēlētā metode: *Backward* (Pretējā)

Ņemot vērā visu 3 modeļu rezultātus, visprecīzāk hroniska C vīrushepatīta prognozi iespējams paredzēt, izmantojot metodi *Backward*, kurā ņemti vērā 3 klīniskie parametri (neatkarīgie mainīgie) – KMI, HAI indekss, HCV genotips. Šī modeļa prognozes precizitāte sasniedz 78,7%. Formulu iespējams ievietot Excel failā, tā atvieglojot prognozes aprēķināšanu.

Hroniska VHC izārstēšanās prognozes modelis Excel failā

	KMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
Reizināt ar koeficientu			
z-vērtība			
z-vērtība * -1			
e	2,718281828		
e ^{-z}			
e ^{-z + 1}			
Izārstēšanās varbūtība			

3.59. tabulā redzama Excelī ievietota aprēķinu formula. Ietonētajos tabulas lodziņos ievieto pacienta klīniskos parametrus (neatkarīgos mainīgos) – KMI, HCV genotipu un HAI indeksu un iegūst izārstēšanās varbūtību procentos.

3.60. un 3.61. tabulās redzams, kā mainās izārstēšanās varbūtība HCV 3.genotipa pacientam ar HAI 7,11 un KMI normas robežās, salīdzinot ar aptaukošanos. Pacientam ar aptaukošanos izārstēšanās iespēja samazinās no 94,65% uz 86,6%.

Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (1)

	KMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	24	2	7,11
Reizināt ar koeficientu	-3,024	4,754	-1,35801
z-vērtība	2,87399		
z-vērtība * -1	-2,87399		
e	2,718281828		
e ^{-z}	0,056473149		
e ^{-z + 1}	1,056473149		
Izārstēšanās varbūtība	94,65%		

3.61.tabula

Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (2)

	KMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	32	2	7,11
Reizināt ar koeficientu	-4,032	4,754	-1,35801
z-vērtība	1,86599		
z-vērtība * -1	-1,86599		
e	2,718281828		
e ^{-z}	0,15474294		
e ^{-z + 1}	1,15474294		
Izārstēšanās varbūtība	86,60%		

3.62. un 3.63. tabulās redzams, kā mainās izārstēšanās varbūtība pacientam ar HCV 1.genotipu un HAI indeksu 7,11. Ja ir pacients ar normālu KMI, viņa izārstēšanās iespēja ir 62%, taču pacientam ar aptaukošanos izārstēšanās iespēja ievērojami samazinās – līdz 37,5%.

3.62.tabula

Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (3)

	KMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	24	1	7,11
Reizināt ar koeficientu	-3,024	2,377	-1,35801
z-vērtība	0,49699		
z-vērtība * -1	-0,49699		
e	2,718281828		
e ^{-z}	0,60835907		
e ^{-z + 1}	1,60835907		
Izārstēšanās varbūtība	62,18%		

3.63.tabula

Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (4)

	KMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	32	1	7,11
Reizināt ar koeficientu	-4,032	2,377	-1,35801
z-vērtība	-0,51101		
z-vērtība * -1	0,51101		
e	2,718281828		
e ^{-z}	1,66697399		
e ^{-z + 1}	2,66697399		
Izārstēšanās varbūtība	37,50%		

3.64.tabula

Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (5)

	KMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	32	1	14
Reizināt ar koeficientu	-4,032	2,377	-2,674
z-vērtība	-1,827		
z-vērtība * -1	1,827		
e	2,718281828		
e ^{-z}	6,21521302		
e ^{-z + 1}	7,21521302		
Izārstēšanās varbūtība	13,86%		

3.64. tabulā redzams, ka pacientam ar aptaukošanos, HCV 1.genotipu un izteiktu iekaisuma aktivitāti/ fibrozi, izārstēšanās iespēja ir neliela – tikai 13,86%.

Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (6)

	KMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	24	1	2
Reizināt ar koeficientu	-3,024	2,377	-0,382
z-vērtība	1,473		
z-vērtība * -1	-1,473		
e	2,718281828		
e ^{-z}	0,22923674		
e ^{-z + 1}	1,22923674		
Izārstēšanās varbūtība	81,35%		

3.65. tabulā redzams, ka pacientam ar HCV 1.genotipu, bet normālu KMI un minimālu iekaisuma aktivitāti (HAI = 2), izārstēšanās iespēja ir augsta – 81,35%. Šis rezultāts pamato terapijas uzsākšanu pat pie nelielām izmaiņām aknās, negaidot, kamēr slimība progresēs un pazemināsies izārstēšanās iespēja.

Izmantojot šo modeli, katram konkrētam hroniska VHC pacientam iespējams paredzēt izārstēšanās iespēju.

4. DISKUSIJA

Darba mērķis bija analizēt hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus. Darbā tika noteikti faktori, kuri ietekmē ārstēšanas rezultātu – pacienta vecums, svars, KMI , GGT aktivitāte, insulīna līmenis, insulīna rezistence, hemosiderīna klātbūtne aknu audos, HCV genotips, IL 28B genotips, fibrozes pakāpe, HAI indekss un neitralizējošo antivielu veidošanās pret alfa interferonu.

Darba rezultāti liecina, ka ir faktori, kurus var noskaidrot pirms hroniska VHC terapijas uzsākšanas vai pirms atkārtota ārstēšanas kursa un iespēju robežās tos koriģēt, lai maksimāli palielinātu izārstēšanās iespēju un uzlabotu ārstēšanas rezultātu, piemēram, ķermeņa svars un ķermeņa masas indekss. Taču ir arī faktori, kurus var noskaidrot pirms terapijas, bet nevar ietekmēt, piemēram, pacienta vecums, HCV genotips vai IL 28B genotips. Tomēr visus šos faktorus var izmantot, lai prognozētu izārstēšanās iespēju.

Darba rezultātiem ir svarīga klīniska nozīme, jo tie ļaus ieviest pamatotas izmaiņas terapijas taktikā.

Pēdējo gadu laikā ievērojami uzlabojusies hroniska C vīrushepatīta pacientu aprūpe un ārstēšana, tomēr 1.genotipa pacientiem, ārstējot ar standarta terapiju (PEG IFN kombinācijā ar RBV), SVR izdodas sasniegt tikai pusē gadījumā, neatkarīgi no pegilētā interferona – $\alpha 2a$ vai $\alpha 2b$ un tā devas [144, 222, 223]. Faktori, kas ietekmē ārstēšanas rezultātu ir ļoti daudz un dažādi, nereti ir grūti noteikt – kurš faktors vai vairāku kombinācija, ir svarīgākais.

Darbā tika konstatēts, ka no visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem izārstējušies 53%, nav izārstējušies 47% pacientu. Salīdzinot ar citu pētījumu datiem, kur izārstēšanās svārstās no 54 – 63 procentiem [29], šie dati ir līdzīgi. Tā kā izārstēšanos ietekmē ļoti daudzi un dažādi faktori, tad nav iespējams tieši salīdzināt 2 pētījumu datus, jo pacientu profils ir atšķirīgs.

Šī darba ietvaros pirmo reizi Latvijā pētīts interleikīna 28B gēna polimorfisms un tā ietekme uz hroniska VHC ārstēšanas rezultātu.

Pētījumā visbiežāk pacientiem konstatēja IL 28B gēna CT genotipu 53% gadījumu (95% CI 45-61%), CC genotipu – 33% gadījumu (95% CI 25,7-40%), visretāk – TT genotipu 14% pacientu (95% CI 8,6-20%). Tā kā pacienti pētījumā iekļauti no LIC

Hepatoloģijas centra, kur tiek nosūtīti aknu slimnieki no visas Latvijas, tad līdzīga varētu būt IL 28B gēna dažādu genotipu prevalence Latvijā.

Biežāk izārstējās pacienti ar CC genotipu – 74%, salīdzinot ar ne-CC genotipa apakšgrupu, kur izārstējās 52,1% pacientu. HCV 1.genotipa pacienti ar IL 28B gēna CC genotipu izārstējās pat līdz 84% pacientu. Izārstēto pacientu grupā biežāk bija sastopams labvēlīgais CC genotips un retāk – nelabvēlīgie CT/TC un TT genotipi, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur novēroja pretēju tendenci.

Pēdējos gados vairākās publikācijās uzsvērta IL28B gēna polimorfisma nozīme C hepatīta ārstēšanā. *Thompson AJ* dati [224], kas publicēti 2010.gadā, parāda, ka IL28B gēna polimorfisms baltās rases indivīdiem sadalās sekojoši: CC 37%, CT 51%, TT 12%. Latvijā lielākā daļa iedzīvotāju ir baltās rases un rezultāti Latvijā ir līdzīgi: CC33%, CT 53% un TT 14%. SVR rādītāji *Thompson* pētījumā ir: 69% CC grupā, 33% CT grupā un 27% TT grupā [224]. Mūsu pētījumā dati atšķiras: attiecīgi 74%, 55% un 43%. Rezultātu atšķirību, iespējams, nosaka atšķirīgs iekļauto pacientu profils – mūsu pētījumā bija 61% 1.genotipa pacientu, bet *Thompson* pētījumā – visi bija pacienti ar 1.genotipu. Turklāt, ir zināms, ka 2. un 3. genotipa gadījumā ārstēšanas rezultāti ir labāki.

Par A [225] publicējis datus, kur CC genotipa pacienti starp hroniska VHC pacientiem bija ievērojami mazāk, salīdzinot ar kontroles grupu – veseliem cilvēkiem (79/281, 28.11% pret 54/104, 51.92%), kas var liecināt par CC genotipa protektīvo lomu C hepatīta vīrusa gadījumā. Tāpat pacienti, kurus ārstēja ar pegilēto interferonu un ribavirīnu, pacienti ar CC genotipu SVR sasniedza ievērojami biežāk, salīdzinot ar TT genotipu (25/46, 54.34% pret 7/24, 29.16%).

Analizējot tikai 1.genotipa hroniska VHC pacientu ārstēšanas rezultātu saistībā ar IL28B gēna polimorfismu, Latvijas dati ir nedaudz labāki, salīdzinot ar *Thompson* un *Par* rezultātiem. CC apakšgrupā SVR tika sasniegts 69% (*Thompson*), 54.34% (*Par*) un 84% Latvijā. Tomēr jāņem vērā arī atšķirības iekļauto pacientu raksturojumā. Mūsu pētījumā pacienti bija gados jaunāki un ar zemāku KMI, tomēr ar augstāku fibrozes un steatozes pakāpi. Šie faktori ietekmē SVR iespēju, līdz ar to tie varēja noteikt arī atšķirības pētījumu rezultātos. Mūsu pētījumā tika analizēti arī citi faktori, kas var ietekmēt terapijas rezultātu, piemēram, izlaisto devu skaits. 80% pacientu Latvijā nav izlaiduši nevienu medikamenta devu ārstēšanas kursa laikā. Jāpiemin, ka pacientiem Latvijā valsts kompensē tikai 75% no

ārstēšanās izdevumiem, atšķirībā no lielākās daļas Eiropas valstu un ASV, 25% izmaksu pacients maksā pats. Iespējams, šis moments motivē pacientus rūpīgi sekot ārsta norādījumiem saistībā ar relatīvi "dārgu" zāļu lietošanu. Arī aptaukošanās un paaugstināts KMI samazina izārstēšanās iespēju. Iespējams, šis faktors ir nozīmīgs *Thompson* pētījumā [224], kas veikts ASV, un ir zināms, ka ASV ir vairāk pacientu ar aptaukošanos, salīdzinot ar Eiropu.

Šis darbs ir pirmais Latvijā, kur pētīts IL28B gēna polimorfisma ietekme uz hroniska VHC ārstēšanas rezultātu. Kopumā pētījuma rezultāti ir līdzīgi citos pētījumos iegūtajiem datiem.

Literatūrā nav pieejami plaši pētījumi par neitralizējošo antivielu veidošanos pret pegilētajiem alfa interferonu preparātiem. Šis ir pirmais pētījums Latvijā, kura ietvaros tika noteikta NtAv veidošanās pret medikamentu, ar kuru ārstē hronisku VHC.

Pētījumā neitralizējošās antivielas pret medikamentu – alfa interferonu tika konstatētas 5% no neizārstētajiem pacientiem, taču arī izārstēto pacientu grupā NtAv biežums bija 5%. Kontroles grupā, nosakot NtAv pirms terapijas, tās netika konstatētas. Pēc literatūras datiem NtAv veidošanās biežums samazinās, ienākot jaunākiem medikamentiem, tomēr tās joprojām ir nozīmīgs neefektivitātes iemesls ne tikai, lietojot alfa IFN preparātus, bet arī citus bioloģiskos preparātus [209, 210, 20]. Šī pētījuma ierobežojumi attiecībā uz NtAv veidošanos – izārstēto pacientu grupā bija salīdzinoši maz pacientu – 20, un vienam noteiktas NtAv, kas ir 5% – tikpat, cik neizārstēto grupā, tāpat – nav noteiktas NtAv terapijas gaitā un pēc terapijas, līdz ar to nav skaidrs, kurā brīdī tās veidojas un cik ilgi saglabājas organismā pēc terapijas pārtraukšanas. Tomēr, tā kā C hepatīta izārstēšanos ietekmē ļoti daudzi faktori, tad katrs no tiem ir nozīmīgs, īpaši gadījumos, kad viens terapijas kurss nav bijis efektīvs un jāplāno atkārtota ārstēšana. Šajā gadījumā – pacientiem, kuriem ir izveidojušās NtAv pret alfa interferonu, nebūtu lietderīgi un pamatoti atkārtoti izvēlēties terapijas kursu ar līdzīgu preparātu. Izvēles variants varētu būt naturālais interferons kombinācijā ar RBV un/ vai proteāžu inhibitoriem.

Darbā konstatēts, ka gados jaunāki pacienti (līdz 45 gadu vecumam) izārstējās biežāk (58,6%), salīdzinot ar gados vecākiem (virs 46 gadiem) pacientiem, kuri izārstējās retāk (38,9%). Šādi rezultāti konstatēti arī vairāku pētījumu apkopojumā [11], kur kā izārstēšanos ietekmējošā vecuma robeža noteikta 40 – 45 gadi. Iespējams, ka gados jauni

cilvēki izārstējas biežāk, jo viņiem C hepatīts var nebūt tik ilgi, kā vecākiem pacientiem, viņiem ir mazāk blakus slimību. Darbā konstatēta arī korelācija starp vecumu un fibrozes rādītāju, tas nozīmē, ka jo vecāks pacients, jo izteiktāka fibroze, kas varētu mazināt izārstēšanās iespēju.

Vidējais ķermeņa svars izārstēto pacientu grupā bija zemāks 76,78 kg, salīdzinot ar neizārstētajiem pacientiem, kur tas bija 83,5 kg. Arī vidējais KMI izārstēto grupā bija zemāks 25,09, salīdzinot ar neizārstētajiem, kur tas bija 27,24. Darbā konstatēts, ka visbiežāk izārstējas pacienti ar normālu svaru – 80,5%, retāk – ar pazeminātu vai lieko svaru, visretāk – ar aptaukošanos 52% gadījumu. Pēc literatūras datiem aptaukošanās veicina fibrozes progresēšanu [161], kas arī var pazemināt izārstēšanās iespēju. Arī šajā darbā konstatēta pozitīva korelācija starp KMI un fibrozes rādītāju. *Bressler BL* publicētie dati 2003.gadā parāda, ka aptaukošanās ir neatkarīgs negatīvs izārstēšanos ietekmējošs faktors [162].

Vidējā gamma glutamiltranspeptidāzes aktivitāte izārstēto pacientu grupā bija zemāka (36 V/l), salīdzinot ar neizārstētajiem (63,5 V/l). Pacienti ar normālu GGT aktivitāti izārstējās biežāk – 70% gadījumu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija paaugstināta GGT aktivitāte – šajā pacientu grupā izārstējās gandrīz 2 reizes mazāk pacientu 35,6%. Pacientu grupā ar paaugstinātu GGT aktivitāti biežāk novēroja nulles atbildi, retāk – recidīvu, salīdzinot ar pacientiem ar normālu GGT, kur novēroja pretēju tendenci. Līdzīgi rezultāti jau bija ziņoti 2010.gada RSU Zinātniskajā konference Rīgā, kur arī konstatēta augstāka GGT aktivitāte neizārstēto pacientu vidū gan ārstēšanas sākumā (94,4 V/l), gan beigās (47,3 V/l), salīdzinot ar izārstēto pacientu grupu (attiecīgi, 40,5 V/l un 15,5 V/l, p attiecīgi 0,004 un 0,024). Pēc literatūras datiem GGT tiek uzskatīts par nozīmīgu izārstēšanos ietekmējošu faktoru [15], taču tā patoģenētiskais pamatojums līdz šim pilnībā nav noskaidrots.

Darbā noskaidrots, ka vidējais insulīna līmenis izārstēto pacientu grupā bija zemāks (8,3 $\mu\text{IU/ml}$), salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu (11 $\mu\text{IU/ml}$), turklāt, izārstēto pacientu grupā tas bija normas robežās, bet neizārstētajiem – paaugstināts. Vidējais insulīna rezistences rādītājs izārstēto pacientu grupā bija normas robežās (1,78) un zemāks, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur tas bija paaugstināts virs normas (2,51). Konstatēta arī pozitīva korelācija starp KMI un insulīna rezistenci – jo augstāks KMI , jo

augstāks IR rādītājs, korelācijas koeficients 0,296. Tātad šie faktori korelē savstarpēji un negatīvi ietekmē izārstēšanos. Ir zināms, ka palielinātam ķermeņa svaram un IR var būt viens attīstības mehānisms, kas, stāvoklim progresējot, var novest pie metabolā sindroma. Taču literatūrā ir ziņojumi, ka arī pats C hepatīta vīruss ietekmē insulīna signālsistēmu un traucē normālu lipīdu vielmaiņas regulāciju, tādējādi veicinot IR veidošanos [164]. Tas liek domāt, ka IR attīstība ir multifaktoriāla C hepatīta pacientiem un tā negatīvi ietekmē izārstēšanos. Cukura diabēta ietekmi uz ārstēšanas rezultātu nebija iespējams izvērtēt nelielā cukura diabēta pacientu skaita dēļ.

Hemosiderīna klātbūtne aknu audos liecina par pastiprinātu dzelzs uzkrāšanos. Ir ziņojumi, ka pats C hepatīta vīruss var veicināt sekundāras hemohromatozes attīstību. Arī hereditārās hemohromatozes noteicošā gēna polimorfisms var ietekmēt C hepatīta ārstēšanas rezultātu [14, 151, 152]. Šajā darbā hemosiderīna klātbūtne aknu audos tika konstatēta salīdzinoši reti – 5,5% pacientu, tomēr neizārstēto pacientu grupā to novēroja biežāk (9,7% gadījumu), salīdzinot ar izārstētajiem (1,6% gadījumu), un atšķirība bija statistiski nozīmīga. Pēc literatūras datiem citos pētījumos šādas atšķirības netika novērotas un tiek uzskatīts, ka dzelzs uzkrāšanās aknās nenosaka terapijas rezultātu [11]. Iespējams, nākotnē nepieciešami papildus pētījumi, lai izvērtētu dzelzs uzkrāšanās ietekmi uz terapijas rezultātu.

Darbā netika konstatētas atšķirības starp dzimumiem, ALAT aktivitāti, asinsainas rādītājiem (leikocītiem, trombocītiem, hemoglobīna līmeni) saistībā ar terapijas efektu. Pēc literatūras datiem šāda saistība nav pierādīta arī citos pētījumos. Ir novērojumi par lipīdu spektra izmaiņām C hepatīta pacientiem, tomēr holesterīna ietekme uz terapijas rezultātu netika novērota ne šajā darbā, ne literatūrā aprakstītajos pētījumos.

Agrāk veiktajos pētījumos pierādīja, ka sievietes izārstējas biežāk, salīdzinot ar vīriešiem, tomēr, uzsākot lietot pegilētos interferonu, šādas atšķirības starp dzimumiem vairs netika novērotas [23, 12, 15].

Alkohola lietošanai un smēķēšanai pēc literatūras datiem ir negatīva ietekme uz aknu funkciju, fibrozes progresēšanu un, iespējams, arī uz terapijas rezultātu. Šajā darbā netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp izārstētajiem un neizārstētajiem pacientiem saistībā ar alkohola lietošanu un smēķēšanu. Tomēr, jāņem vērā, ka dati par alkohola lietošanu un smēķēšanu tika apkopoti, izmantojot pacientu aizpildītu anketu, tātad

tie ir subjektīvi un nav pārbaudāmi. Iespējams, ka, saņemot valsts finansētu ārstēšanu, pacienti nevēlas atklāt, ka lieto veselībai kaitīgas vielas. Turklāt, saskaņā ar LIC vadlīnijām, pacients rakstiski apliecina, ka ir informēts, ka terapijas laikā nav atļauta alkohola un narkotisko vielu lietošana. No otras puses, joprojām nav skaidrs, vai nelielas alkohola devas ietekmē aknu funkciju, un vai vispār ir kāda droša alkohola devas robeža, kura nav kaitīga. Visticamāk, ka katram pacientam šī robeža ir atšķirīga un kopā visiem tā svārstās plašā diapazonā.

Izmantojot pacientu aptaujas anketu tika mēģināts noskaidrot, kā pacientu līdzestība terapijai ietekmē izārstēšanos no C hepatīta. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp izārstēto un neizārstēto pacientu grupām netika konstatētas saistībā ar medikamentu precīzu lietošanu – tika analizēts izlaisto devu skaits. Literatūrā ir pētījumi, kur skaidri pierādīts, ka mazinot vai izlaižot RBV devas, mazinās terapijas efekts [197, 19]. Šajā darbā tikai 7,9% pacientu atzīmēja, ka izlaiduši medikamentu devu, bet ne vairāk kā 10 reizes terapijas kursa laikā. Vairāk kā 10 izlaistas medikamentu devas neatzīmēja neviens no respondentiem. Šie dati jāvērtē, kā augsta līdzestība pētījuma laikā. Iespējams, ka tas saistīts ar pacienta līdzmaksājumu 25% apjomā, atšķirībā no daudzām citām Eiropas valstīm un ASV, kur C hepatīta ārstēšana pacientam 100% tiek kompensēta. Ja pats pacients zāles pērk, tad, iespējams, rūpīgāk ievēro lietošanas režīmu.

Darbā netika konstatēta atšķirība starp izārstēto un neizārstēto pacientu grupām saistībā ar steatozi, lai gan literatūrā ir norādījumi, ka steatoze veicina fibrozes veidošanos un ietekmē izārstēšanos. Tomēr jāuzsver, ka izārstēšanos ietekmē daudzi faktori un steatoze varētu būt tikai viens no tiem, taču šajā darbā tas neapstiprinājās.

Ar HCV 2. vai 3.genotipu pacienti izārstējās biežāk – līdz 82%, salīdzinot ar HCV 1.genotipu, kas izārstējās vidēji 40,5% gadījumu. Šie rezultāti atbilst literatūras datiem, kur konstatēti SVR rādītāji 1.genotipa gadījumā 40 – 50%, 2. un 3.genotipa gadījumā – 80%.

Darbā netika konstatēta atšķirība starp izārstēto un neizārstēto pacientu grupām saistībā ar vīrusa slodzi. Iespējams, ka atšķirības nenovēroja, jo netika atsevišķi analizētas vīrusa slodzes atšķirības 1.genotipa un 2., 3. genotipu gadījumos, bet visi genotipi kopā.

Darbā konstatētas morfoloģiskās atšķirības starp grupām. Izārstēto pacientu grupā bija zemāki fibrozes (1,0) un HAI indeksa (6,38) vidējie rādītāji, salīdzinot ar neizārstētajiem (attiecīgi 1,56 un 7,11). Cirozes pacienti izārstējās retāk – 20% gadījumu,

salīdzinot ar tiem hroniska VHC pacientiem, kuriem cirozes nebija, šajā grupā izārstējās 55% pacientu. Darbā iegūtie rezultāti ir līdzīgi citos pētījumos iegūtajiem datiem. Pēc literatūras datiem noskaidrots, ka izteikta fibroze un ciroze negatīvi ietekmē terapijas rezultātu [24], savukārt, pacientiem, kuriem nav cirozes, SVR rādītāji ir augstāki kā pacientiem ar cirozi [219].

Analizējot fibrozes un cirozes esamību dažādās pacientu vecumu grupās, konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība – pacientiem līdz 45 gadu vecumam fibroze konstatēta retāk (n=120, 69,4%), salīdzinot ar grupu virs 46 gadiem, kur fibrozi konstatēja biežāk (n=58, 92,1%). Tā kā nav iespējas noteikt, kad pacients ir inficējies ar C hepatītu, iespējams, ka gados vecākiem pacientiem slimība noritējusi ilgāk un ir tālāk progresējusi, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem.

Iegūtie dati norāda, ka praktiski visi cilvēki būtu jātestē uz anti-HCV, lai sekojoši diagnosticētu hronisku C vīrushepatītu. To visvienkāršāk būtu veikt pie ģimenes ārsta. Laicīgi atklājot hronisku VHC, zemāks būs HAI, līdz ar to – augstāka izārstēšanās iespēja, jo diagnosticēšanas brīdī mēs HAI vairs nevaram ietekmēt. Iespējams, lai nebūtu ielaistu hroniska C vīrushepatīta gadījumu, un samazinātu cirozes un HCC attīstību, visi pacienti būtu regulāri (piemēram, ik pēc 5 gadiem) jātestē uz C hepatīta vīrusu, lai maksimāli agrīni atklātu slimību, kad ārstēšanās rezultāti ir labāki.

Vadošajos Eiropas un pasaules hepatoloģijas literatūras avotos nav izdevies atrast hroniska C vīrushepatīta izārstēšanās prognozes modeli, kas ietver vairākus klīniskos parametrus. Pētījumos ir pierādīta vairāku atsevišķu faktoru ietekme uz ārstēšanas rezultātu. Tomēr ir zināms, ka terapijas rezultātu ietekmē daudzi faktori, taču to kopējā ietekme uz ārstēšanas rezultātu un izārstēšanās prognozes paredzēšana literatūrā nav aprakstīta.

Balstoties uz šī pētījuma rezultātiem, tika izveidots C hepatīta izārstēšanās prognozes modelis. Modeļa prognozes precizitāte sasniedz 78,7%. Prognozei tiek izmantoti 3 visnozīmīgākie klīniskie parametri – HCV genotips, ҠMI un HAI. Šie trīs parametri atlasīti, izmantojot Binārās loģistiskās regresijas metodi *Backward*, kuras laikā veikti 6 soļi. Katrā solī modelis izslēdz vienu klīnisko parametru (neatkarīgo mainīgo), kurš ir ar visvājāko ietekmi. Atstājot 3 klīniskos parametrus tika sasniegta visaugstākā precizitāte. Viens no nozīmīgākajiem terapijas efektu ietekmējošiem faktoriem – IL 28B genotips tika

izslēgts pēdējais. To atstājot modeli, prognozes precizitāte samazinās par dažiem procentiem.

Izmantojot Excel programmu, modelis ir ērti lietojams ikdienas praksē un pārbaudāms katram konkrētam pacientam. Tomēr pagaidām modelis ir izveidots, balstoties uz šī konkrētā pētījuma retrospektīviem rezultātiem. Lai pilnībā spriestu par tā precizitāti, nepieciešams prospektīvs pētījums, kur paredzētā prognoze tiktu parbaudīta, iepriekš nosakot izārstēšanās iespēju un pēc tam pārbaudot, cik pacienti reāli atbilst prognozei.

Vēl jāņem vērā, ka modelis derīgs pacientiem ar normālu vai paaugstinātu ķermeņa masu, bet neder pacientiem ar pazeminātu KMI. Šādi pacienti pētījumā bija relatīvi maz ($n=4$), tāpēc nebija iespējams izdarīt secinājumus par konkrēto grupu.

Izmantojot prognozes modeli, redzams, ka izārstēšanās atkarīga no 3 galvenajiem klīniskajiem parametriem – HCV genotipa, HAI un KMI. HCV genotipu un HAI pirms terapijas nav iespējams mainīt, taču KMI ir iespējams mazināt pirms ārstēšanas uzsākšanas. Šāda pieeja būtu racionāla no finanšu aspekta, jo netiktu veltīgi tērēti finanšu līdzekļi, ja izārstēšanās prognoze ir zema. Taču, samazinot svaru, izārstēšanās iespēja pieaug, tādējādi arī vairāk attaisnotos finanšu līdzekļu novirzīšana C hepatīta terapijai. Savukārt, ja prognozētā izārstēšanās iespēja joprojām ir zema, piemēram pacientam ar HCV 1.genotipu un augstu HAI, jālemj par nogaidošu taktiku vai jaunās trīs preparātu kombinācijas pielietošanu ārstēšanā.

Diskusijas kopsavilkums

Šis ir pētījums, kura ietvaros analizēti gandrīz visi šobrīd zināmie terapijas rezultātu ietekmējošie faktori un noteikta to ietekme uz ārstēšanas rezultātu. Balstoties uz ārstēšanas rezultātu ietekmējošiem faktoriem, pirmo reizi izveidots C hepatīta izārstēšanās prognozes modelis. Pirms terapijas ir ļoti būtiski koriģēt tos faktorus, kas varētu uzlabot terapijas rezultātu, savukārt, pēc neveiksmīga viena ārstēšanas kursa ir kritiski svarīgi atklāt jebkuru faktoru, kas negatīvi ietekmējis rezultātu un iespēju robežās to koriģēt, un ņemt vērā, izvēloties atkārtotu terapijas kursu.

Hroniska C hepatīta ārstēšana ir relatīvi ilgstoša (24 līdz 48, līdz pat 72 nedēļas), relatīvi dārga (aptuveni 600 latu mēnesī, turklāt 75% no šīs summas apmaksā valsts, bet

25% – pacients apmaksā pats) un dažkārt ar nopietnām, grūti panesamām blaknēm (depresija, nogurums, ādas izmaiņas, izmaiņas asins ainā u.c.). Tāpēc ir svarīgi izvērtēt, cik liela ir izārstēšanās iespēja katram konkrētam pacientam, kuram pacientam nepieciešams uzsākt ārstēšanu uzreiz, un kuram atlikt, lai koriģētu citus, ārstēšanas rezultātu negatīvi ietekmējošus faktorus. Tādos gadījumos C hepatīta terapiju varētu uzsākt nedaudz vēlāk, bet rezultāts varētu būt labāks. Pretējā gadījumā tiks iztērēti gan valsts, gan pacienta līdzekļi, iztērēts laiks, pazemināta pacienta dzīves kvalitāte (blakņu dēļ), bet rezultāts var būt neapmierinošs. Savukārt, ja jau pirms ārstēšanas ir zināms, ka ar standarta terapiju izārstēšanās iespēja ir ļoti neliela, vēlams uzsākt terapiju uzreiz ar trīs preparātu (standarta terapija kombinācijā ar proteāžu inhibitoru) kombināciju, kas ir dārgāka, bet pierādīta kā efektīvāka. Ja prognostiski arī ar trīs preparātu shēmu izārstēšanās iespēja ir neliela, tad var lemt par nogaidošu taktiku un simptomātisku terapiju. Ja attīstās un dekompensējas ciroze, jālemj par aknu transplantāciju. Šie ir jautājumi, kurus ārstējošajam ārstam vēlams apspriest ar katru pacientu individuāli un jāpieņem lēmums kopā ar pacientu.

Svarīgs etaps primārajā veselības aprūpē ir – pacientu mērķtiecīga izmeklēšana uz HCV infekciju, lai pēc iespējas samazinātu ieilguši, ielaistu hronisku C vīrushepatītu, aknu cirozes un HCC gadījumu skaitu. Hepatologu praksē nereti ir pacienti, kuri ārstu redzeslokā nonāk un papildus tiek izmeklēti tādēļ, ka US nejauši tiek atklāti „aizdomīgi” perēkļi aknās. Tad arī pirmo reizi pacienta mūžā konstatē HCC, cirozi un C hepatīta vīrusa antigēnu vai HCV-RNS asinīs. Šādos gadījumos bieži prognoze nav labvēlīga. Tāpēc svarīgi – pēc iespējas agrāk diagnosticēt hronisku VHC un to ārstēt.

Darba rezultātiem ir svarīga klīniska nozīme, jo tie ļaus ieviest pamatotas izmaiņas terapijas taktikā:

1. Pirms hroniska C hepatīta ārstēšanas uzsākšanas noteikt terapijas rezultātu ietekmējošos faktorus – KMI , vīrusa genotipu un HAI.
2. Ņemot vērā ārstēšanas rezultātus ietekmējošos faktorus, prognozēt izārstēšanās iespēju, izmantojot izveidoto hroniska C hepatīta izārstēšanās prognozes modeli.
3. Saistībā ar prognozes rezultātu, izvēlēties taktiku:
 - 3.1. Pirms hroniska C hepatīta terapijas uzsākšanas koriģēt faktorus, kurus iespējams ietekmēt (svars, KMI).
 - 3.2. Agrīni ārstēt pacientus ar nelielām HAI izmaiņām un normālu KMI .

3.3. Izvērtēt ārstēšanas lietderību ar standarta terapiju 1.genotipa pacientiem ar fibrozi/ cirozi un aptaukošanos. Apsvērt iespēju terapijā pievienot proteāžu inhibitoru preparātu.

4. Visus pacientus, kuri apmeklē ģimenes ārstu, izmeklēt uz iespējamu C vīrus-hepatītu (noteikt anti-HCV), lai maksimāli agrīni atklātu slimību. Negatīva rezultāta gadījumā atkārtot izmeklējumu dzīves laikā ik pēc 5 gadiem.

SECINĀJUMI

1. Ir noskaidroti pacienta faktori, kuri ietekmē hroniska C hepatīta izārstēšanās iespēju:
 - 1.1. IL 28B gēna polimorfisms – izārstēto pacientu grupā biežāk bija sastopams labvēlīgais CC genotips un retāk – nelabvēlīgie CT/TC un TT genotipi, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur novēroja pretēju tendenci.
 - 1.2. Vecums – gados jaunāki pacienti (līdz 45 gadu vecumam) izārstējas biežāk (58,6%), salīdzinot ar gados vecākiem (virs 46 gadiem) pacientiem (38,9%).
 - 1.3. KMI – pacienti ar normālu KMI izārstējās biežāk – 80,5%, salīdzinot ar pacientiem ar paaugstinātu KMI (lieko svaru) – izārstējās 61,5% vai izteikti paaugstinātu KMI (aptaukošanos) – izārstējās 52%.
 - 1.4. Pacienti ar normālu GGT aktivitāti izārstējās biežāk – 70% gadījumu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija paaugstināta GGT aktivitāte – šajā pacientu grupā izārstējās gandrīz 2 reizes mazāk pacientu 35,6%. Pacientu grupā ar paaugstinātu GGT aktivitāti biežāk novēroja nulles atbildi, retāk – recidīvu, salīdzinot ar pacientiem ar normālu GGT, kur novēroja pretēju tendenci.
 - 1.5. Izārstēto pacientu grupā bija zemāks vidējais insulīna līmenis (8,3) un insulīna rezistences rādītājs (1,78), salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, attiecīgi 11,0 un 2,51.
 - 1.6. Hemosiderīna klātbūtne aknu audos tika konstatēta salīdzinoši reti – 5,5% pacientu, tomēr neizārstēto pacientu grupā to novēroja biežāk (9,7%), salīdzinot ar izārstētajiem (1,6%).
 - 1.7. Neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu konstatēja 5% ārstēto pacientu – līdzīgi abās grupās (neizārstēto un izārstēto).
2. Vīrusa faktors, kas ietekmē izārstēšanās iespēju ir vīrusa genotips – ar HCV 2. vai 3.genotipu pacienti izārstējās biežāk – līdz 82%, salīdzinot ar HCV 1.genotipu, kas izārstējās vidēji 40,5% gadījumu.

3. Izārstēšanās iespēju nosaka arī slimības stadija (morfoloģiskās izmaiņas) un cirozes esamība:

3.1. Izārstēto pacientu grupā bija zemāki fibrozes (1,0) un HAI indeksa vidējie rādītāji (6,38), salīdzinot ar neizārstētajiem, attiecīgi 1,56 un 7,11.

3.2. Cirozes pacienti izārstējās retāk (20%), salīdzinot ar tiem hroniska VHC pacientiem, kuriem cirozes nebija (izārstējās 55%).

4. Pētījumā visbiežāk pacientiem konstatēja IL 28B gēna CT genotipu 53% gadījumu (n=84), CC genotipu – 33% gadījumu (n=53), visretāk – TT genotipu 14% pacientu (n=22). Biežāk izārstējās pacienti ar CC genotipu – 74%, salīdzinot ar ne-CC genotipa apakšgrupu, kur izārstējās 52,1% pacientu. HCV 1.genotipa pacienti ar IL 28B gēna CC genotipu izārstējās pat līdz 84% pacientu.

5. Balstoties uz 3 nozīmīgākajiem ārstēšanu ietekmējošiem faktoriem (HCV genotips, KMI un HAI), iespējams prognozēt izārstēšanās iespēju katram konkrētam pacientam pēc vienādojuma:

$$p=1/(1+e^{-z}),$$

$$\text{kur } z = \text{KMI} \times (-0,126) + \text{HCV genotips} \times 2,377 + \text{HAI indekss} \times (-0,191) + 2,502.$$

HCV genotips:

1.genotips – 1,

2., 3.genotips – 2.

Izmantojot šo formulu, izārstēšanās prognoze aprēķināma ar 78,7% precizitāti.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pirms hroniska C hepatīta ārstēšanas uzsākšanas noteikt terapijas rezultātu ietekmējošos faktorus – KMI, vīrusa genotipu un HAI.
2. Ņemot vērā ārstēšanas rezultātus ietekmējošos faktorus, prognozēt izārstēšanās iespēju, izmantojot izveidoto hroniska C hepatīta izārstēšanās prognozes modeli.
3. Saistībā ar prognozes rezultātu, izvēlēties taktiku:
 - 3.1. Pirms hroniska C hepatīta terapijas uzsākšanas korigēt faktorus, kurus iespējams ietekmēt (svars, KMI).
 - 3.2. Agrīni ārstēt pacientus ar nelielām HAI izmaiņām un normālu KMI.
 - 3.3. Izvērtēt ārstēšanas lietderību ar standarta terapiju 1.genotipa pacientiem ar fibrozi/ cirozi un aptaukošanos. Apsvērt iespēju terapijā pievienot proteāžu inhibitoru preparātu.
4. Visus pacientus, kuri apmeklē ģimenes ārstu, izmeklēt uz iespējamu C vīrushepatītu (noteikt anti-HCV), lai maksimāli agrīni atklātu slimību. Negatīva rezultāta gadījumā atkārtot izmeklējumu dzīves laikā ik pēc 5 gadiem.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Chen W, Wong T, Tomlinson G, *et al.* Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic *J Hepatol* 2008;49(5):711-717.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74-81
3. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C Virus: Epidemiology and Transmission. *Hepatology* 1997;26(3):521-526.
4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264
6. Vingre I, Rozentāle B, Keiņš J, u.c. C vīrushepatīta pacientu etiotropās ārstēšanas vadlīnijas, VA Latvijas Infektoloģijas centrs, 2005, 2.red.
7. Tolmane I, Rozentale B, Keiss J, *et al.* Prevalence of viral hepatitis C in Latvia: a population based study. *Medicina (Kaunas)* 2011;47(10):532-5
8. *Pegasys* zāļu apraksts, www.zva.gov.lv
9. *Ribavirīna* zāļu apraksts, www.zva.gov.lv
10. *Pegintron* zāļu apraksts, www.zva.gov.lv
11. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49(4):634-651
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965
13. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004;350:2265
14. Bonkovsky HL, Naishadham D, Lambrecht RW, *et al.* Roles of iron and HFE mutations on severity and response to therapy during retreatment of advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;131:1440-1451

15. Berg T, von Wagner M, Nasser S, *et al.* Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterol* 2006;130:1086-1097
16. Dai CY, Chuang WL, Ho CK, *et al.* Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: A community-based study. *J Hepatol* 2008;49(1):9-16
17. Khan KN, Yatsunami H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol* 2000;35:286-295
18. Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48(4):657-665
19. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, *et al.* Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132:103
20. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, *et al.* Individual medicine in inflammatory bowel disease: Monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol* 2009;44: 774-781
21. Jēruma A. Hronisks vīrushepatīts C: bioķīmiskie un imūngenētiskie diagnostiskie marķieri etioloģiskās terapijas efektivitātes prognozēšanai. Promocijas darbs. Rīga 2012
22. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49:634
23. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, *et al.* Is an 'a la carte' combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatol* 2000;31:211-218
24. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, *et al.* Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006;44:1675-1684

25. Vīksna L. Vīrushepatīts C: norise, ārstēšana, prognoze, profilakse. Rīga: SIA Nacionālais apgāds, 2003. 26.-36.lpp.
26. Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008;48(1):20-27.
27. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633
28. Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, et al. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:860-865
29. Lettmeier B, Muhlberger N, Schwarzer R, et al. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2008;49(4):528-536.
30. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26:34S.
31. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, et al. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132:296.
32. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593
33. Backus L, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV genotype in a large real-world cohort: The US Department of Veterans Affairs' experience. *Hepatology* 2010;52:428A
34. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008;49:175-183
35. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-8
36. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823.
37. Thompson CJ, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1-206

38. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448–458
39. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, *et al.* Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009;51:810–820
40. O'Grady JO, Lake JR, Howdle PD. Comprehensive clinical hepatology. Mosby 2000. 6.1.-14. lpp.
41. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–162.
42. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008;47:1371–1383.
43. Rozentāle B. Hepatīts C Latvijā: Fakti un problēmas. Promocijas darbs. Rīga 1995.
44. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359.
45. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;25:1527.
46. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, *et al.* Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992;258:135.
47. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(2):159-182
48. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995;21:570.
49. Lau JY, Davis GL, Prescott LE, *et al.* Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann Intern Med* 1996;124:868.
50. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, *et al.* Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994;19:13.
51. González-Peralta RP, Qian K, She JY, *et al.* Clinical implications of viral quasispecies heterogeneity in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1996;49:242.

52. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, *et al.* Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833
53. Alter MJ. Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 2008;48(1):2-4.
54. Ciancio A, Manzini P, Castagno F, *et al.* Digestive endoscopy is not a major risk factor for transmitting hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2005;142:903-909.
55. Wenzel RP, Edmond MB. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2005;142:940-941.
56. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007>, 12.02.2012.
57. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS* 2004;15:7-16.
58. Schreiber GB, Busch MP, Kleinmann SH, *et al.* The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-1690.
59. Flora K, Schiele M, Benner K, *et al.* An outbreak of acute hepatitis C among recipients of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:160-162
60. Healey CJ, Sabharwal NK, Daub J, *et al.* Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus-screened intravenous immunoglobulin therapy. *Gastroenterology* 1996;110:1120-1126
61. Yu MY, Mason BL, Tanmokersley DL. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in immune globulines. *Transfusion* 1994;34:596-602
62. Sīmanis R. Vīrushepatīts C hemofilijas slimniekiem: norise, ārstēšana, prognoze. Promocijas darbs. Rīga 2007.
63. Kurauchi O, Furui T, Itakura A, *et al.* Studies on transmission of hepatitis C virus from mother-to-child in the perinatal period. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 253: 121-126

64. Silverman AL, Puccio JE, Kulesza GW, *et al.* HCV RNA is present in the menstrual blood of women with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1201–1202
65. Silverman NS, Snyder M, Hodinka RL, *et al.* Detection of hepatitis C virus antibodies and specific hepatitis C virus ribonucleic acid sequences in cord bloods from a heterogeneous prenatal population. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1396–1400
66. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, *et al.* Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 1995; 49: 59–64
67. Paccagnini S, Principi N, Massironi E, *et al.* Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 195–199
68. Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, *et al.* Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in HIV-seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 1993; 17: 772–777
69. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on vertical HCV transmission. *Lancet* 1995; 345: 289–291
70. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, *et al.* Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126: 589–591
71. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, *et al.* Interrelationship of blood transfusion, Non-A, Non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671–675
72. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. *Am J Infect Control* 1995; 23: 273–277
73. Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, *et al.* Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1849–1851
74. Soto B, Rodrigo L, Garcia-Bengoechea M, *et al.* Heterosexual transmission of hepatitis C virus and the possible role of coexistent human immunodeficiency

- virus infection in the index case. A multicentre study of 423 pairings. *J Intern Med* 1994; 236: 515–519
75. Fried MW, Shindo M, Fong T-S, *et al.* Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1992; 102: 1306–1308
 76. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, *et al.* Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 1992; 36: 28–31
 77. Hyams KC, Phillips IA, Tejada A, *et al.* Three-year incidence study of retroviral and viral hepatitis transmission in a Peruvian prostitute population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1353–1357
 78. Lissen E, Alter HJ, Abad MA, *et al.* Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 827–831
 79. Woodfield DG, Harness M, Rix-Trott K. Hepatitis C virus infections in oral and injectable drug users. *N Z Med J* 1993; 106: 332–334
 80. Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, Van Drimmelen AA, *et al.* Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol* 1995; 45: 241–246
 81. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, *et al.* A multicenter study of viral hepatitis in an United States hemophiliac population. *Blood* 1993; 81: 412–418
 82. Wagner N, Rotthauwe HW. Hepatitis C contributes to liver disease in children and adolescents with hemophilia. *Klin Padiatr* 1994; 206: 40–44
 83. Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, *et al.* and the Copenhagen Dialysis HCV Study Group. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis* 1993; 168: 1343–1348
 84. Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, *et al.* Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995; 23: 28–31

85. Gladziwa U, Schlipkoter U, Lorbeer B, *et al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients on peritoneal dialysis—a multicenter study. *Clin Nephrol* 1993; 40: 46–52
86. Ban BK, Yang CW, Yoon SA, *et al.* Prevalence and clinical course of hepatitis B and hepatitis C liver disease in ciclosporintreated renal allograft recipients. *Nephron* 1995; 70: 397–401
87. Ilako FM, McLigeyo SO, Riyat MS, *et al.* The prevalence of hepatitis C virus antibodies in renal patients, blood donors and patients with chronic liver disease in Kenya. *East Afr Med J* 1995; 72: 362–364
88. Coelho-Little M, Jeffers LJ, Bernstein DE, *et al.* Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1173–1176.
89. Zignego AL, Foschi M, Laffi G, *et al.* “Inapparent” hepatitis B virus infection and hepatitis C virus replication in alcoholic subjects with and without liver disease. *Hepatology* 1994; 19: 577–582
90. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, *et al.* Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 1115–1120
91. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48:418.
92. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, *et al.* Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463.
93. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, *et al.* Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240.
94. Yano M, Kumada H, Kage M, *et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334.
95. Amin J, Law MG, Bartlett M, *et al.* Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006; 368:938.

96. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:1228.
97. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, *et al.* Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828.
98. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825.
99. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:21S.
100. Marabita F, Aghemo A, De Nicola S, *et al.* Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection. *Hepatology* 2011; 54:1127.
101. Vogt M, Lang T, Frösner G, *et al.* Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;341:866.
102. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, *et al.* Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29:1215.
103. Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM, *et al.* Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. *J Hepatol* 2001; 34:314.
104. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358.
105. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, *et al.* Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009; 137:549.
106. Kallwitz ER, Layden-Almer J, Dhamija M, *et al.* Ethnicity and body mass index are associated with hepatitis C presentation and progression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:72.
107. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, *et al.* Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42:63.

108. Ishida JH, Peters MG, Jin C, *et al.* Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:69.
109. Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, *et al.* Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 134:432.
110. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, *et al.* Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50:1360.
111. Modi AA, Feld JJ, Park Y, *et al.* Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010; 51:201.
112. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, *et al.* Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998; 27:1730.
113. Pessione F, Degos F, Marcellin P, *et al.* Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27:1717.
114. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, *et al.* Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20:1115.
115. Benvegnù L, Pontisso P, Cavalletto D, *et al.* Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25:211.
116. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, *et al.* Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;26:485.
117. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, *et al.* Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22.
118. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D, *et al.* Iron levels in hepatocytes and portal tract cells predict progression and outcomes of patients with advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1490.

119. Fattovich G, Giustina G, Degos F, *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463
120. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999;29:1311
121. García-Suárez J, Burgaleta C, Hernanz N, *et al.* HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol* 2000;110:98
122. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, *et al.* Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001;113:590
123. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, *et al.* Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46:1350.
124. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, *et al.* Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009;51:810–820
125. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, *et al.* Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355
126. Kompensējamo zāļu saraksts.
127. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:923
128. Russo MW. Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:535
129. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, *et al.* Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:652

130. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, *et al.* Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677
131. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, *et al.* Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349
132. Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, *et al.* Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy* 2008;28:522
133. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med* 2010;152:36
134. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, *et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335
135. Bakerman S. Bakerman's ABC's of interpretive laboratory data. 4th ed. 255.-256.lpp.
136. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, *et al.* Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroent Hepatol* 2010;8:877-883
137. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997;112:1017.
138. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967
139. Tai AW, Chung RT. Treatment failure in hepatitis C: Mechanisms of non-response. *J Hepatol* 2009;50(2):412-420
140. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, *et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-379
141. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-1359
142. www.clinicaloptions.com/hep, 25.02.2012.
143. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, *et al.* Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011;54:415-421

144. Fried MV, Shiffman ML, Reddy KR, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
145. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, *et al.* Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006;131:470
146. Chen L, Borozan I, Feld J, *et al.* Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2005;128:1437-1444
147. Feld JJ, Nanda S, Huang Y, *et al.* Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* 2007;46:1548-1563
148. Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, *et al.* Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7034-7039
149. Gerotto M, Dal Pero F, Bortoletto G, *et al.* PKR gene expression and response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2004;9:763-770
150. Taylor MW, Tsukahara T, Brodsky L, *et al.* Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from nonresponders to antiviral therapy. *J Virol* 2007;81:3391-3401
151. Distante S, Bjoro K, Hellum KB, *et al.* Raised serum ferritin predicts non-response to interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection. *Liver* 2002;22:269-275
152. Lebray P, Zylberberg H, Hue S, *et al.* Influence of HFE gene polymorphism on the progression and treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11:175-182
153. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, *et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139:120-129
154. Langhans B, Kupfer B, Braunschweiger I, *et al.* Interferon-lambda serum levels in hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54(5):859-865

155. Chen W, Wong T, Tomlinson G *et al.* Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *J Hepatol* 2008;49(5):711-717
156. Schmalings KB, Fiedelak JI, Bader J, *et al.* A longitudinal study of physical activity and body mass index among persons with unexplained chronic fatigue. *J Psychosom Res* 2005;58:375-381
157. Angelopoulos N, Goula A, Tolis G. Current knowledge in the neurophysiologic modulation of obesity. *Metabolism* 2005;54:1202-1217
158. Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlles JA, Cruz M, Nogales MC, *et al.* Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1135-1141
159. Piche T, Vandebos F, Abakar-Mahamat A, *et al.* The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11:91-96
160. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, *et al.* Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840-848
161. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, *et al.* Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408-2414
162. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, *et al.* High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatol* 2003;38:639-644
163. Dentlere P, Louvet A, Lemoine M, *et al.* Impact of insulin resistance on sustained response in HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Hepatol* 2011;55(6):1187-1194
164. Bernsmeier C, Duong FHT, Christen V, *et al.* Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;49(3):429-440
165. Vachon MLC, Factor SH, Branch AD, *et al.* Insulin resistance predicts retreatment failure in an efficacy study of peginterferon- α -2a and ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2011;54(1):41-47.

166. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, *et al.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133(8):592-9
167. El-Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, *et al.* Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol* 1998;19(4):141-4
168. Aytug S, Reich D, Sapiro L, *et al.* Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38(6):1384-92
169. Masini M, Campani D, Boggi U, *et al.* Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* 2005;28(4):940-1
170. Anil KS, Raman BS. An intriguing relationship between type 2 diabetes mellitus and hepatitis C virus infection: the renal perspective. *Hepatitis Monthly* 2009;9(2):89-91
171. Simo R, Harnandez C, Genesca J, *et al.* High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19(9):998-1000
172. Ozyilkan E, Erbas T, Simsek H, *et al.* Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994;235(3):283-4
173. Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R, *et al.* Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;48(2):147-51
174. Descamps-Latscha B, Jungers P, Witko-Sarsat V. Immune system dysregulation in uremia: role of oxidative stress. *Blood Purif* 2002;20(5):481-4
175. Kalantar-Zadeh K, Ikizler T, Block G, *et al.* Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2002;42(5):864-81
176. Reddy KR, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, *et al.* Induction pegylated interferon alfa-2a and high dose ribavirin do not increase SVR in heavy patients with HCV genotype 1 and high viral loads. *Gastroenterology* 2010;139:1972
177. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982
178. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134

179. Silva IS, Ferraz ML, Perez RM, *et al.* Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:314–318
180. Jorquera F, Monte MJ, Guerra J, *et al.* Usefulness of combined measurement of serum bile acids and ferritin as additional prognostic markers to predict failure to reach sustained response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:547–554
181. Cobbold JFL, Patel JH, Goldin RD, *et al.* Hepatic lipid profiling in chronic hepatitis C: An *in vitro* and *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol* 2010;52(1):16-24
182. Bassedine MF, Sheridan DA, Felmler DJ, *et al.* HCV and the hepatic lipid pathway as a potential treatment target. *J Hepatol* 2011;55(6):1428-1440
183. Nkontchou G, Bastard JP, Ziolk M, *et al.* Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(5):827-833
184. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol – interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:242–252
185. Pessione F, Degos F, Marcellin P, *et al.* Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717–1722
186. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–832
187. Mehta SH, Genberg BL, Astemborski J, *et al.* Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *J Community Health* 2008;33:126–133
188. Stooze MA, Gifford SM, Dore GJ. The impact of injecting drug use status on hepatitis C-related referral and treatment. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:81–86
189. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960–967
190. Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, *et al.* A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology* 1999;29:590–596

191. McCartney EM, Beard MR. Impact of alcohol on hepatitis C virus replication and interferon signaling. *World J Gastroenterol* 2010;16:1337–1343
192. Seronello S, Ito C, Wakita T, *et al.* Ethanol enhances hepatitis C virus replication through lipid metabolism and elevated NADH/NAD⁺. *J Biol Chem* 2010;285:845–854
193. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:761–772
194. Hahn JA, Page-Shafer K, Ford J, *et al.* Traveling young injection drug users at high risk for acquisition and transmission of viral infections. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:43–50
195. Drumright LD, Hagan H, Thomas DL, *et al.* Predictors and effects of alcohol use on liver function among young HCV-infected injection drug users in a behavioral intervention. *J Hepatol* 2011;55(1):45–52
196. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, *et al.* Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1961
197. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, *et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061–1069
198. McHutchison JG, Manns M, Patel K, *et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061
199. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054–1058
200. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, *et al.* Host- and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:198–206
201. Hui JM, Kench J, Farrell GC, *et al.* Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:873–881

202. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, *et al.* Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75–85
203. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358–1364
204. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, *et al.* The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998;4:1065-1067
205. Farinati F, Cardin R, De Maria N, *et al.* Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:449-456
206. Lee KS, Buck M, Houghlum K, *et al.* Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995;96:2461-2468
207. Paradis V, Mathurin P, Kollinger M, *et al.* In situ detection of lipid peroxidation in chronic hepatitis C: correlation with pathological features. *J Clin Pathol* 1997;50:401-406
208. Antonelli G. Biological basis for a proper clinical application of alpha interferons. *New Microbiologica* 2008; 31:305-318
209. Antonelli G, Gianelli G, Currenti M, *et al.* Antibodies to interferon (IFN) in hepatitis C patients relapsing while continuing recombinant IFN- α 2 therapy. *Clin Exp Immunol* 1996;104:384-387
210. Hou C, Chuang WL, Yu ML, *et al.* Incidence and associated factors of neutralizing anti-interferon antibodies among chronic hepatitis C patients treated with interferon in Taiwan. *Scan J Gastroenterol* 2000;12:1288-1293
211. Zeuzem S, Fried MW, Reddy KR, *et al.* Improving the clinical relevance of pretreatment viral load as a predictor of sustained virological response (SVR) in patients infected with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS (R)) plus ribavirin (COPEGUS (R)). *Hepatology* 2006;44(Suppl. 1):267A–268A

212. Salmeron J, Casado J, Rueda PM, *et al.* Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin. *J Clin Virol* 2008;41:264–269
213. Farci P, Strazzera R, Alter HJ, *et al.* Early changes in hepatitis C viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3081–3086
214. Moribe T, Hayashi N, Kanazawa Y, *et al.* Hepatitis C viral complexity detected by single-strand conformation polymorphism and response to interferon therapy. *Gastroenterology* 1995;108:789–795
215. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, *et al.* Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334:77–81
216. Sarrazin C, Berg T, Lee JH, *et al.* Improved correlation between multiple mutations within the NS5A region and virological response in European patients chronically infected with hepatitis C virus type 1b undergoing combination therapy. *J Hepatol* 1999;30:1004–1013
217. Pascu M, Martus P, Hohne M, *et al.* Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences. *Gut* 2004;53:1345–1351
218. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, *et al.* Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730–739
219. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, *et al.* Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971–981
220. Knodell RG, *et al.* Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431–435
221. Бююль А, Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. СПб. *ДиасофтЮП*, 2005:257

222. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965
223. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355
224. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, *et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterol* 2010;139:120-129
225. Par A, Kisfali P, Melegh B, *et al.* Cytokine (IL-10, IL-28B and LT-A) gene polymorphisms in chronic hepatitis C virus infection. *Clin and Exp Med J* 2011;5(1):9-19
226. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, *et al.* Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217
227. *Victrelis* zāļu apraksts, www.zva.gov.lv
228. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428
229. *Incivo* zāļu apraksts, www.zva.gov.lv
230. Thompson AJ, Fellay J, Patel K, *et al.* Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction *Gastroenterol* 2010;139(4):1181-1189

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas starptautiskos recenzējamos izdevumos

1) I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, F.Arsa, G.Brigis, A.Zvaigzne „Prevalence of Viral Hepatitis C in Latvia: Population Based Study” *Medicina (Kaunas)* 2011;47(10):532-535

2) I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, L.Ivančenko, Z.Reinholde, N.Šubņikova, Ņ.Sumļāņinova, I.Kozlovska, S.Laivacuma, and R.Sīmanis „Interleukin 28B gene polymorphism and association with chronic hepatitis C therapy results in Latvia” *Hepatitis Research and Treatment* Volume 2012, Article ID 324090, 4 pages doi:10.1155/2012/324090, www.hindawi.com

3) I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, V.Putniņš „Liver damage after breast plastic surgery – clinical case report” *Acta Chirurgica Latviensis* 2011(11):159-160

4) I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, L.Guseva, J.Storoženko, L.Ivančenko, Z.Reinholde, N.Šubņikova, Ņ.Sumļāņinova, R.Sīmanis, I.Reinholde, S.Laivacuma „The role of neutralizing antibodies to human interferon alpha in chronic viral hepatitis C non responders” – publikācija iesniegta žurnālam *Medicina*

Publikācijas RSU Zinātnisko rakstu krājumā

1) I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, F.Arša, G.Briģis „C vīrushepatīta izplatība Latvijā: populācijas pētījuma rezultāti”, RSU Zinātniskie raksti 2009:100-105

2) I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, L.Ivančenko, Z.Reinholde, N.Šubņikova, Ņ.Sumļāņinova, I.Reinholde, R.Sīmanis „Patient’s Perception: Hepatitis C Virus Can Be Transmitted During Medical Manipulations” RSU Zinātnisko rakstu krājums 2011

Tēžu publikācijas starptautiskos izdevumos un stenda referāti starptautiskās konferencēs

1) I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, F.Arsa „Prevalence of viral hepatitis in Latvia” *Hepatol Int* 2009;3(1):172

2) I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, A.Jeruma, L.Ivancenko, Z.Reinholde, N.Shubnikova, N.Sumlaninova, R.Simanis „Chronic Hepatitis C Patient’s Perception on Routes of Transmission of Hepatitis C Virus” *Hepatol Int* 2010;4(1):170

3) I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, F.Arsa „Different prevalence of viral hepatitis C between men and women in Latvia” APASL STC „Non Responders: Chronic Viral Hepatitis B, C, D, Liver Cirrhosis, HCC”, Istanbul, Turkey, May 17-20, 2009.

4) I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, L.Guseva, J.Storoženko, A.Jēruma, L.Ivančenko, N.Šubņikova, Z.Reinholde, N.Sumļāņinova, I.Reinholde, G.Sīpola, R.Sīmanis „Neitralizējošo antivielu nozīme C hepatīta neizārstēšanās gadījumā” – stenda referāts, tēzes publicētas PLZK tēžu grāmatā, Rīgā, 24.27.10.2011.

5) I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, A.Ivanovs, R.Sīmanis „New tool to prognosticate hepatitis C treatment result”, EASL/ AASLD Special conference „Clinical drug development for hepatitis C”, Prague, Czech Republic, September 14-16, 2012.

6) I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, R.Sīmanis „Adiposity and insulin resistance affects treatment result in patients with chronic viral hepatitis C”, EASL/ AASLD Special conference „Clinical drug development for hepatitis C”, Prague, Czech Republic, September 14-16, 2012.

Mutiski ziņojumi starptautiskās konferencēs

The role of neutralizing antibodies to human interferon alpha in chronic viral hepatitis C non responders – Lietuvas Infektologu asociācijas sēdē, Palangā 10.06.2011.

Mutiski ziņojumi konferencēs Latvijā

1) Pacientu viedoklis: ar C hepatītu var inficēties medicīnisku manipulāciju laikā. RSU Zinātniskā konference 18.-19.03.2010.

2) Neitralizējošo antivielu nozīme C hepatīta neizārstēšanās gadījumā. RSU Zinātniskā konference, Rīgā 14.-15.04.2011.

3) IL28B polimorfisms Latvijas C hepatīta pacientiem. Jaunākais C hepatīta terapijā. Latvijas Infektologu un Hepatologu asociācijas sēde, Rīgā, 12.10.2011.

Stenda referāti konferencēs Latvijā

1) J.Keišs, I.Tolmane, B.Rozentāle, V.Ķūse, I.Štrumfa. „Knodela histoloģiskās aktivitātes indeksa analīze hroniska C hepatīta slimniekiem” Stenda referāts RSU Zinātniskā konferencē 18.-19.03.2010.

2) I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, A.Jērums, L.Ivančenko, Z.Reinholde, N.Šubņikova, Ņ.Sumļaiņova, M.Zālīte, I.Ekšteina, R.Sīmanis „Aptaukošanās un insulīna rezistences ietekme uz hroniska C hepatīta ārstēšanas rezultātiem”. Stenda referāts RSU Zinātniskā konferencē 29.-30.03.2012.

Raksti nerecenzējamās izdevumos Latvijā

I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, A.Jērums, L.Ivančenko, Z.Reinholde, N.Šubņikova, Ņ.Sumļaiņova, R.Sīmanis „Kā var inficēties ar C hepatīta vīrusu un ko par to domā pacienti? Pacientu aptaujas rezultāti”. „Latvijas Ārsts” 02.11.2010.

Grāmatas

„Klīniskā medicīna” Profesora A.Lejnieka redakcijā, Aknu slimību nodaļas līdzautore.

PATEICĪBAS

Autore pateicas promocijas darba vadītājiem – profesorei *Baibai Rozentālei* par atbalstu, uzticēšanos un padomiem, un docentam *Raimondam Sīmanim* par praktiskiem padomiem visā darba tapšanas gaitā.

Paldies recenzentiem – profesorei *Ludmilai Vīksnai*, profesoram *Paulam Pumpēnam* un profesorei *Riīnai Saluperei* par vērtīgiem ieteikumiem un rosinošo kritiku un *Andrejam Ivanovam* par konsultācijām datu statistiskajā apstrādē un prognozes modeļa izveidē.

Liels ir LIC un tā darbinieku nopelns, īpaši Ambulatorās nodaļas ārstu un medmāsu ieguldījums dažādos darba etapos.

Īpaši autore vēlas pateikties savam skolotājam hepatologijā – profesoram *Jāzepam Keišam* par atbalstu un iedrošinājumu ikdienas darbā.

Paldies tiem nenosauktajiem kolēģiem, kuri deva padomus darba plānošanas un veikšanas procesā. Nenovērtējams iedvesmotājs un balsts darba procesā autorei bija ģimene, paldies maniem mīļajiem par izturību un sapratni!

Liels paldies!

PIELIKUMI

ĒTIKAS KOMITEJAS ATĻAUJA

NEATKARĪGĀ ZĀĻU UN FARMACEITISKO PRODUKTU KLĪNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMITEJA

A. Briāna iela 2, Rīga LV - 1001, Latvija
tāl. 7272814, fakss: 7313988

Neatkarīgās zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejas Atļauja Nr.231208-178

- | | |
|--|---|
| 1. Pētījuma nosaukums un
protokola kods | Hroniska vīrushepatīta C
ārstēšanas rezultātu ietekmējošo
faktory izpēte.
Pētījuma kods: CNR |
| 2. Pētāma ārstniecības līdzekļa
patentētais nosaukums | ----- |
| 3. Klīniskā pētījuma sponsors | V/A „Latvijas infektoloģijas
centrs” |
| 4. Klīniskā pētījuma centrs(i) | V/A „Latvijas infektoloģijas
centrs” |
| 5. Klīniskā pētījuma
atbildīgais(ie) pētnieks(i) | Prof. Baiba Rozentāle |

6. Iesniegtā un izskatītā dokumentācija:

- Pieteikums
- Informācija pacientam (atsevišķi katrai pētījuma grupai – A, B, C, D) latviešu un krievu valodā.
- Pacienta piekrišanas apliecinājums latviešu un krievu valodā
- Pacienta piekrišanas forma datu reģistrācijai latviešu un krievu valodā
- Pētījumā iesaīlīto ārstu saraksts

8. Neatkarīgās zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejas atzinums

pozitīvs
ar ieteikumu veikt labojumus vai papildinājumus
negatīvs

Atzinams pieņemts Ētikas
komitejas sēdē

Datums: 23.12.08.

Protokols Nr. 178

Ētikas komitejas sastāvs:

Priekšsēdētājs:

Locekļi:

Ingmārs Mikažāns

(ārsts) I. Mikažāns

Dace Galviņa

(ārste) D. Galviņa

Iona Hartmane

(ārste) I. Hartmane

Andris Egle

(uzņēmējs) A. Egle

Jānis Zeltiņš

(ārsts) J. Zeltiņš

Valdis Mikažāns V. Mikažāns

(farmakologs)

Sandra Ivanova (Krievija)

(psihologs) S. Ivanova

Staņislavs Jankovskis S. Jankovskis

(farmakologs)

Haralds Voskis

(pensionārs) H. Voskis

Jānis Spalva

(jurists) J. Spalva

Anrijs Matīss

(ierēdnis) A. Matīss

Juris Bikšus

(saimniecības

pārzinis) J. Bikšus

The Independent Ethics Committee for clinical investigation of
drugs and pharmaceutical products perform its functions according to
GCP and applicable regulatory requirements.

INFORMĀCIJA PACIENTAM

Kods: CNR-A

INFORMĀCIJA PACIENTAM (VECĀKIEM, AIZBILDNIM)

Pētījuma nosaukums:

Hroniska vīrushepatīta C ārstēšanas rezultātu ietekmējošo faktoru izpēte

Šī informācija var saturēt vārdus, kurus Jūs nesaprotat. Lūdziet pētījuma ārstam vai pētījuma personālam izskaidrot neskaidros jēdzienus vai informāciju, kuru Jūs neizprotat.

Godājamais pacients!

Vīrushepatīts C (VHC) gan izplatības, gan klīniskās norises dēļ ir kļuvis par vienu no aktuālākajām infekcijas slimībām pasaulē. Patlaban inficēto skaits pasaulē ir aptuveni 170 miljoni, bet Eiropā pārsniedz 9 miljonus. Ar VHC vīrusu inficēto skaits ir 3-4 reizes lielāks par HIV inficēto skaitu. VHC ir galvenais aknu cirozes un aknu vēža iemesls.

VHC izraisītāji - vīrusi izplatās, galvenokārt, ar asinīm. Pēc 3-12 nedēļu inkubācijas perioda apmēram $\frac{3}{4}$ VHC saslimušo akūtā infekcijas periodā nav nekādu klīniski izteiktu hepatītam raksturīgu simptomu. Apmēram 80% slimnieku akūtais hepatīts pāriet hroniskā formā, kas var progresēt - $\frac{1}{4}$ hroniska VHC slimnieku 15-20 gadu laikā attīstās aknu ciroze vai vēzis. Vakcīna pret VHC nav izstrādāta.

Hroniska vīrushepatīta C ārstēšanai izmanto alfa interferonu preparātus kombinācijā ar ribavīrīnu. Tomēr, tāpat kā citur pasaulē, arī Latvijā daļa pacientu, kas saņēmuši ārstēšanu, nenasniedz ārstēšanas mērķi. Šajos gadījumos ārstēšana tiek uzskatīta par neefektīvu.

Ir vairāki iemesli, kas ietekmē hroniska vīrushepatīta C ārstēšanas rezultātu. Pirmkārt, tie ir paša pacienta faktori un blakusslimības – vecums, dzimums, aptaukošanās, cukura diabēts, autoimūnas slimības un to ārstēšana ar prednizolonu, paaugstināts asinsspiediens, smēķēšana, alkohola lietošana u.c., otrkārt, aknu slimības stadija terapijas uzsākšanas brīdī, treškārt, tā ir katra individuālā organisma reakcija, izstrādājot neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu, līdz ar to, mazinot tā efektivitāti.

Tāpēc svarīgi ir noteikt un analizēt hroniska VHC norisi un ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus, lai maksimāli novērstu negatīvo ietekmi jau pirms terapijas uzsākšanas un uzlabotu ārstēšanās rezultātus. Savukārt pacientiem, kuriem ārstēšana bijusi neefektīva, svarīgi mazināt negatīvos faktorus pirms atkārtota ārstēšanas kursa uzsākšanas.

Jūs tiek aicināts piedalīties pētījumā, kura mērķis ir noteikt hroniska vīrushepatīta C ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus. Pētījumā iegūtie rezultāti būs nozīmīgi Jums personīgi – Jūs uzzināsiet, vai ir faktori, kas ietekmējuši ārstēšanas rezultātu konkrēti Jums. Apkopoti rezultāti būs noderīgi arī citiem VHC pacientiem un Latvijas medicīnai kopumā, lai pēc iespējas veiksmīgāk ārstētu VHC pacientus.

Pētījuma laikā Jums tiks ņemti asiņu paraugi, kurus izmantos analīžu veikšanai, lai sasniegtu pētījuma mērķi.

Visas manipulācijas tiks veiktas ar sterilām, vienreizējas lietošanas adatām. Infekciju pārnesšanas risks tiks pilnīgi izslēgts. Visi analīžu rezultāti Jums tiks paskaidroti. Pētījuma ietvaros Jūs nesaņemsiet nekādu papildus ārstēšanu.

Lai mazinātu paņemtā bioloģiskā materiāla (asinis) sabojāšanās risku, katrā vizītē tiks ņemtas asinis divos identiskos stobriņu komplektos, no kuriem viens tiks glabāts Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijā un otrs - E. Gulbja laboratorijā.

Pētījums tiks veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju. Pētījumu ir apstiprinājusi Ētikas komiteja, un tas tiks veikts stingri saskaņojot darbību ar starptautiskiem un Latvijas Republikas likumiem.

Jūs tiksiet informēti par detaļām saistītām ar pētījumu un īpaši par nepieciešamiem izmeklējumiem.

Pētījuma gaita

Pēc pētījuma būtības izskaidrošanas un atbildēm uz visiem Jūsu jautājumiem, Jums lūgs parakstīt piekrišanas formu (Pacienta piekrišanas apliecinājums) piedalīties šajā pētījumā.

Vizītes pie pētījuma ārsta

Saruna ar pētījuma ārstu (informācija par pētījumu), informācija par Jūsu veselības stāvokli, asiņu paraugu nodošana, vēdera dobuma orgānu ultrasonoskopiska izmeklēšana, ja nepieciešams.

Konfidencialitāte

Tiks veikti jebkādi pasākumi, lai saglabātu Jūsu medicīnisko datu konfidencialitāti. Jūsu vārds netiks uzrādīts nevienā ziņojumā un publikācijā par šo pētījumu.

Parakstot Pacienta piekrišanas apliecinājumu, Jūs piekrītat, ka īpašos gadījumos personīgos datus var pārbaudīt pilnvarotas Valsts iestādes un Jūsu ārstējošais ārsts, taču tie netiks atklāti kādai citai pusei.

Brīvprātības princips/ izstāšanās

Jūsu piedalīšanās pētījumā ir pilnīgi brīvprātīga. Jūs varat izstāties vai pārtraukt pētījumu jebkurā laikā bez riska un turpmākās vai esošās veselības aprūpes draudiem.

Bez tam, pētījuma ārsts var izslēgt Jūs no piedalīšanās pētījumā medicīnisku vai citu iemeslu dēļ jebkurā laikā, gadījumā, ja tas ir nepieciešams. Par to Jūs tiksiet informēti.

Lai sekmētu medicīnas zinātnes attīstību un progresīvu ārstēšanas metožu izstrādi, persona, kura nodod savu bioloģisko materiālu testēšanai, ar šo piekrīt sava bioloģiskā materiāla visa veida izmeklēšanai, uzglabāšanai un apstrādei tagad un nākotnē.

Zinātniskā darba / pētījuma izstrādātājs (pētījuma ārsts)

Dr. Ieva Tolmane, tālr.: 67014500, mob. tālr.: 29266740

Zinātniskā darba vadītāji

Profesore Baiba Rozentāle

Docents Raimonds Sīmanis

PACIENTA PIEKRIŠANAS APLIECINĀJUMS

Kods:

PACIENTA (VECĀKU, AIZBILDŅA) PIEKRIŠANAS APLIECINĀJUMS

Ar šo es, p.k.,

(vārds, uzvārds)

dzīvojošs

apstiprinu, ka esmu lasījis pētījuma

Hroniska vīrushepatīta C ārstēšanas rezultātu ietekmējošo faktoru izpēte

pacienta informācijas lapu "INFORMĀCIJA PACIENTAM (VECĀKIEM, AIZBILDŅIM)".

Es saprotu šī pētījuma mērķus un piedalīšanās iespējamo labumu un risku. Man ir bijusi iespēja apspriest pētījumu ar pētījuma ārstu un uzdot viņam mani interesējošus jautājumus. Atbildes uz visiem jautājumiem man ir sniegtas, tās mani apmierina. Esmu saņēmis arī rakstisku informāciju. Es saprotu, ka varu uzdot jaunus jautājumus jebkurā laikā. Man tika dots pietiekoši daudz laika izlemt par piedalīšanos pētījumā.

Pētījuma ārsts un pētījuma vadītājs vai kādi citi ārsti nav ietekmējuši manu lēmumu par piedalīšanos pētījumā.

1. Es piekrītu piedalīties (mana bērna, aizbilstamā dalībai) pētījumā.
2. Pētījuma ārsts mani ir personīgi informējis par pētījuma nozīmi, iespējām, raksturu un to, ka es varu brīvi izstāties no pētījuma jebkurā laikā un tas neietekmēs manu tagadējo un turpmāko medicīnas aprūpi.
3. Šis dokuments un visi paskaidrojumi ir sniegti man saprotamā valodā.
4. Es saprotu, ka mana (mana bērna, aizbilstamā) personīgā informācija (identitāte) netiks atklāta. Ierakstus par piedalīšanos pētījumā visi iesaistītie speciālisti glabās slepenībā. Es piekrītu, ka nepieciešamības gadījumā sertificēts audita personāls pārbaudīs ierakstus pētījuma dokumentos.

Vienu eksemplāru esmu saņēmis. Otrs eksemplārs paliek pie pētījuma ārsta.

.....
Pacienta (vecāku, aizbildņa) paraksts

20 __. gada

Pētījuma ārstam:

Es apstiprinu, ka pacienta piekrišanas dokuments ir saņemts manā klātbūtnē pēc tam, kad esmu pacientu (vecākus, aizbildni) pilnībā informējis.

.....
Pētījuma ārsta paraksts un zīmogs

20 __. gada

PACIENTA PIEKRIŠANA DATU REGISTRĀCIJAI

Kods:

PACIENTA (VECĀKU, AIZBILDŅA) PIEKRIŠANAS FORMA DATU REGISTRĀCIJAI

Zinātniskā darba/ pētījuma **“Hroniska vīrushepatīta C ārstēšanas rezultātu ietekmējošo faktoru izpēte”** rezultātā var tikt veikti jauni nozīmīgi gan zinātniskas, gan praktiskas nozīmes atklājumi, kurus tālāk varētu izmantot gan Latvijā, gan ārzemēs jaunu atklājumu veikšanai un pacientu ārstēšanas rezultātu uzlabošanai.

Pētījumā pacienta dati tiek reģistrēti speciālās formās. Katram pacientam tiek dots kods. Tālāk pacienta pilns vārds un uzvārds netiek izpausts, bet pētniekiem, kas lūdz informāciju par šo pētījumu, tiek sniegti dati par slimību, slimības stadiju, laboratorisko un citu analīžu rezultātiem. Tiek ievērota Eiropas Savienības direktīva 95/46/EU, kas nosaka, ka indivīdam ir tiesības izlemt par viņa personīgās informācijas lietošanu. Tādēļ pacientiem (vecākiem, aizbildņiem) tiek lūgta atļauja viņu datus neidentificējamā veidā nodot citiem pētniekiem un neidentificējamā veidā šos datus izmantot pētījumos ārpus Eiropas Savienības, saglabājot tādu pašu drošības līmeni. Piekrītot Jūsu datu analīzei, Jūs sekmējiet nākotnes panākumus vīrushepatīta C un citu slimību ārstēšanas procesa uzlabošanai.

Es (vārds, uzvārds)

Personas kods

dzīvojošs

piekrītu, ka mani (mana bērna, aizbilstamā) personīgie dati, kas iegūti zinātniskā darba/ pētījuma **“Hroniska vīrushepatīta C ārstēšanas rezultātu ietekmējošo faktoru izpēte”** ietvaros, tiek apkopoti un

- neidentificējamā veidā nodoti citiem pētniekiem,
- neidentificējamā veidā izmantoti pētījumos ārpus Eiropas Savienības, saglabājot tādu pašu drošības līmeni un privāto datu aizsardzību.

Paraksts: (.....)
(paraksts) (atšifrējums)

Datums: 20 __. gada

Ārsts: (.....)
(paraksts) (atšifrējums)

Liecinieks: (.....)
(paraksts) (atšifrējums)

ANKETA

ANKETA CNR-A, B, C2 (pēc terapijas)

Kods (aizpilda ārsts) CNR _____

Vēdera apkārtmērs _____ cm, AT _____ mmHg (aizpilda ārsts)

1.	Vecums	_____ gadi		
	Jūsu augums (cm)	Jūsu svars (kg)		
2.	Dzimums	Sieviete <input type="checkbox"/>	Vīrietis <input type="checkbox"/>	
3.	Vai Jūs regulāri lietojat kādus medikamentus?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	
4.	Ja Jā, lūdzu, nosauciet, kādus			
5.	Vai Jūs smēķējat (pīpējat)?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	
6.	Ja Jā, cik cigaretes dienā	1-9 <input type="checkbox"/>	10-20 <input type="checkbox"/>	>20 <input type="checkbox"/>
	Ja pīpējat cik pīpes dienā?	1-2 <input type="checkbox"/>	3-4 <input type="checkbox"/>	>4 <input type="checkbox"/>
7.	Vai Jūs lietojat alkoholu?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē, nelietoju nemaz <input type="checkbox"/>	
8.	Ja Jā, lūdzu, nosauciet, kādus dzērienus, cik bieži un cik daudz lietojat?	Dzēriens 1. _____ 2. _____ Daudzums vienā reizē _____ Cik reizes nedēļā _____		
9.	Vai Jums ir bijušas asins pārliešanas?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	
10.	Ja Jā, pirms cik gadiem (aptuveni)?			
11.	Vai Jums ir bijušas operācijas?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	
12.	Ja Jā, pirms cik gadiem (aptuveni)?			
13.	Vai regulāri apmeklējat zobārstu, higiēnistu?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	Reti <input type="checkbox"/>
14.	Vai regulāri apmeklējat manikīru, pedikīru?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	Reti <input type="checkbox"/>
15.	Vai Jums ir veikti tetovējumi, pīrsingi (izņemot, ausīs)?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	
16.	Cik dzimumpartneri Jums ir bijuši?	<5 <input type="checkbox"/>	5-10 <input type="checkbox"/>	>10 <input type="checkbox"/>
17.	Vai esat lietojis narkotiskās vielas?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	Tikai smēķējis „zāli” <input type="checkbox"/>

18.	Kā Jūs domājat, kur Jūs inficējāties ar C hepatītu?	Nezinu <input type="checkbox"/>	Operācijas laikā <input type="checkbox"/>	Pie zobārsta, higiēnista <input type="checkbox"/>
		Pie manikīra, pedikīra <input type="checkbox"/>	Asinspārliešanas laikā <input type="checkbox"/>	Dzimumkontakta ceļā <input type="checkbox"/>
		Cits iemesls <input type="checkbox"/> , kāds _____		
19.	Kā Jūs domājat, pirms cik gadiem Jūs inficējāties ar C hepatītu?			
20.	Jūsu vērtējums – kā Jūs panesāt C hepatīta ārstēšanu?	Labi <input type="checkbox"/>	Apmierinoši <input type="checkbox"/>	Slikti <input type="checkbox"/>
21.	Cik reizes C hepatīta ārstēšanas laikā Jūs izlaidāt kādu zāļu devu?	Nevienu <input type="checkbox"/>	Līdz 10 reizēm <input type="checkbox"/>	10-50 reizes <input type="checkbox"/>
		Vairāk kā 50 reizes <input type="checkbox"/>		
22.	Kāds bija iemesls zāļu devas izlaišanai?	Jutos slikti, lietojot zāles <input type="checkbox"/>	Aizmirsu <input type="checkbox"/>	Ārsts rekomendēja <input type="checkbox"/>
23.	Vai C hepatīta ārstēšanas laikā ārsts Jums rekomendēja samazināt zāļu devu?	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input type="checkbox"/>	

Vai Jūs piekrītat, ka neskaidrību gadījumā ārsts Jums piezvana un precīzē atbildes uz jautājumiem?

Ja *Jā*, lūdzu, norādiet savu telefona numuru _____

**LŪDZU NODOT AIZPILDĪTU ANKETU
PROCEDŪRU KABINETĀ MEDMĀSAI,
KAS JUMS ŅEMS ANALĪZES**

PALDIES!

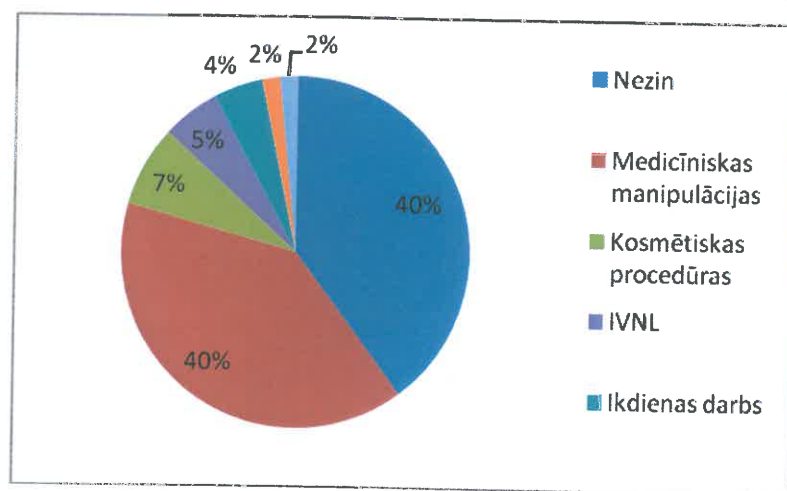
PACIENTU APTAUJAS REZULTĀTI

Mērķis: Noteikt un analizēt pacientu viedokli – kur viņi inficējušies ar C hepatīta vīrusu.

Materiāls un metodes: Aptaujāti 224 hroniska C hepatīta pacienti, kuri apmeklējuši Latvijas Infektoloģijas centra ambulatoro nodaļu. No visiem pacientiem 113 (42%) vīriešu, 87 (39%) sievietes, 24 nebija norādījuši dzimumu. Vidējais vecums 37 gadi (19 – 68 gadi). Aptaujai izmantota vienota aptaujas anketa ar 23 jautājumiem, no kuriem liela daļa bija vērsta uz pacientu ieradumiem un dzīvesveidu (smēķēšana, alkohola lietošana, medikamentu lietošana, operācijas, asinspārliešanas anamnēzē, narkotiku lietošana, tetovējumi u.c.), aptaujā bija iekļauti arī jautājumi – kā pacients domā – kur un kad varētu būt inficējies ar C hepatīta vīrusu. Dati analizēti, izmantojot Microsoft Excel programmu.

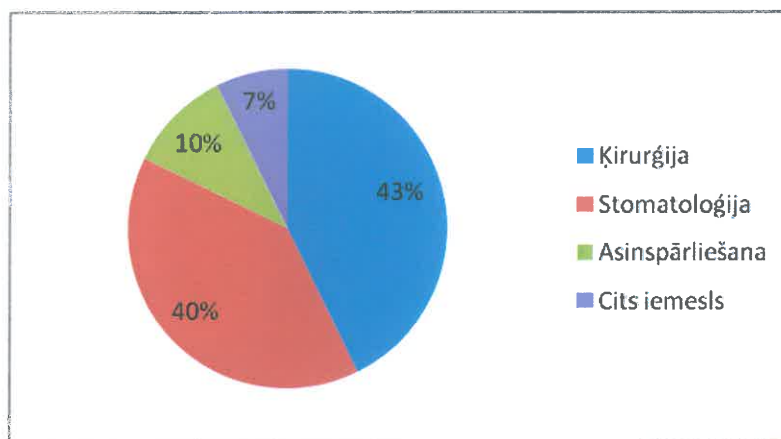
Rezultāti: Lielākā daļa respondentu – 96 (40%) uzskata, ka ir inficējušies dažādu medicīnisku manipulāciju laikā, 18 (7%) – kosmētiskajos salonos (manikīrs, pedikīrs, tetovējumi), 4 (2%) – seksuālā ceļā, 13 (5%) – intravenozo narkotiku lietošanas laikā un 11 (4%) – veicot ikdienas darba pienākumus. Tomēr liela daļa pacientu – 96 (40%) norāda, ka viņi nezin iespējamo inficēšanās ceļu (1.att.).

1.att. Pacientu viedoklis par iespējamo inficēšanos ar C hepatīta vīrusu.



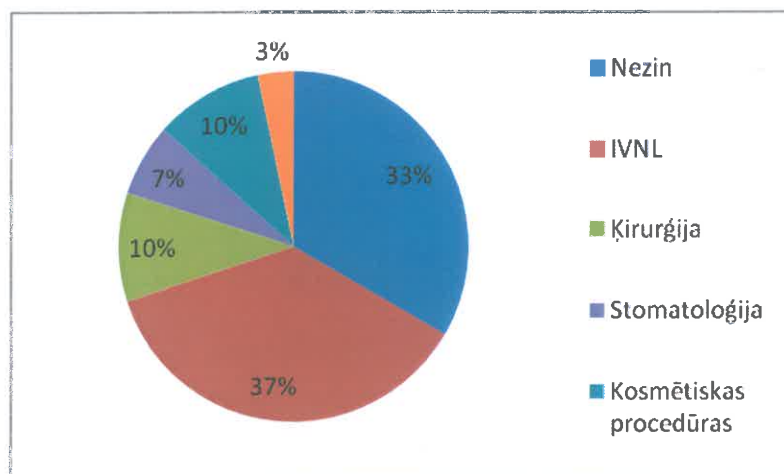
Analizējot to pacientu rezultātus, kuri uzskata, ka inficējušies medicīnisku manipulāciju laikā, 41 (43%) atzīmē, ka inficēšanās notikusi operācijas laikā, 38 (40%) – stomatoloģisku pakalpojumu saņemšanas laikā, 10 (10%) – asinspārliešanas laikā un 7 (7%) – citu medicīnisku manipulāciju laikā. (2.att.).

2.att. Pacientu viedoklis par iespējamo inficēšanos ar C hepatīta vīrusu medicīnisko manipulāciju laikā.



30 pacienti norādīja, ka ir lietojuši narkotiskās vielas intravenozi, bet tikai 11 (37%) no viņiem atzīst narkotiku lietošanu kā iespējamo inficēšanās ceļu, 10 pacienti atzīmējuši, ka nezina, kur varētu būt inficējušies ar C hepatīta vīrusu (3.att.).

3.att. Intravenozo narkotiku lietotāju viedoklis par iespējamo inficēšanos ar C hepatīta vīrusu.



Vidējais ilgums no inficēšanās līdz anketas aizpildīšanai pēc pacientu domām ir 8,7 gadi (robežās no 1 – 35 gadiem).

Secinājumi: Vairāk kā trešdaļa hroniska C vīrushepatīta pacientu uzskata, ka inficējušies dažādu medicīnisku manipulāciju veikšanas laikā. Starp tiem, kuri pagātnē lietojuši narkotikas intravenozi, tikai aptuveni trešdaļa pieļauj inficēšanos ar C hepatīta vīrusu, lietojot narkotikas.