RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

AGITA JĒRUMA

HRONISKS VĪRUSHEPATĪTS C: BIOĶĪMISKIE UN IMŪNĢENĒTISKIE DIAGNOSTISKIE MARĶIERI ETIOLOĢISKĀS TERAPIJAS EFEKTIVITĀTES PROGNOZĒŠANAI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

SPECIALITĀTE – INTERNĀ MEDICĪNA – INFEKTOLOĢIJA

Darba zinātniskā vadītāja:
Habilitētā medicīnas doktore,
Latvijas Zinātņu akadēmijas korespondētājlocekle
Ludmila Vīksna,
Rīgas Stradiņa universitātes profesore

Rīga, 2012

ANOTĀCIJA

Promocijas darbs „Hronisks vīrushepatīts C: bioķīmiskie un imūnģenētiskie diagnostiskie marķieri etioloģiskās terapijas efektivitātes prognozēšanai” ir veltīts vienai no aktuālākajām mūsdienu infektoloģijas problēmām asins transmisīvo slimību grupā.

Neskatoties uz būtiskiem sasniegumiem HVHC ārstēšanā, kas gūti pateicoties PEG IFN un RBV ieviešanai klīniskajā praksē, joprojām vairāk kā trešā daļa pacientu, kas ir inficēti ar Eiropā un Latvijā prevalējošo 1.genotipa HCV, nespēj atbrīvoties no vīrusa pirmā terapijas kursa rezultātā. Līdz šim medikamentu devas, to pielietošanas ilgumu un arī HVHC ārstēšanas rezultātu galvenokārt saistīja ar HCV raksturojošiem laboratoriskiem raksturlielumiem, proti, HCV genotipu un HCV RNS slodzi pirms terapijas. Prakse parādīja, ka terapijas rezultāti ir saistīti arī ar indivīda īpatnībām un tādēļ speciālisti, tai skaitā mēs, pievērsās HCV inficēto personu veselības stāvokļa novērtēšanai pirms HVHC ārstēšanas uzsākšanas. Lai prognozētu ārstēšanas efektivitāti HVHC gadījumā, noteicām bioķīmiskos, morfoloģiskos, imunoloģiskos un imūnģenētiskos raksturlielumus, kas izrādījās ļoti būtiski. Konkrētu raksturlielumu noteikšana ļautu individualizēti ordinēt ārstēšanu HVHC pacientiem. Savukārt, konstatējot negatīvas prognozes rādītāju prevalenci, varētu pasargāt pacientus no neefektīvas, bet reizēm pat nevēlamas un/vai kaitīgas terapijas.

Darba mērķis bija noteikt, analizēt un noskaidrot konkrētus bioķīmiskos, morfoloģiskos, imūnģenētiskos un demogrāfiskos raksturlielumus un marķierus, kas ļautu prognozēt HVHC pacientiem etiotropās terapijas efektivitāti, gūstot maksimālu labumu pacientiem.

Lai realizētu noteikto mērķi, pētījumā bija iekļauti vairāk kā divi simti HVHC pacienti ar HCV, kas saņēma HVHC etiotropo terapiju. Pacienti sadalīti grupās atkarībā no terapijas satura, proti, monoterapijas vai kombinētās terapijas grupa un terapijas rezultāta. Ja terapija bija efektīva, pacientus dēvējām par atbildētājiem, šie bija pacienti, kas terapijas rezultātā atbrīvojas no HCV. Ja pacienti neatbrīvojas no HCV, viņus dēvējām par neatbildētājiem. Darba gaitā savstarpēji tika salīdzināti atbildētāju un neatbildētāju grupu bioķīmiskie un imūnģenētiskie raksturlielumi, kas izmantoti rezultātu novērtēšanā. Visi laboratoriskie izmeklējumi veikti akreditētās un sertificētās laboratorijās. Dati statistiski analizēti izmantojot datorprogrammas SPSS un Microsoft Office Excel.

Darba rezultātā noskaidrots, ka bioķīmiskie un imūnģenētiskie faktori var ietekmēt HVHC terapijas rezultātu, iegūtie dati norāda uz saistību starp HVHC etiotropās terapijas neefektivitāti un sekojošiem rādītājiem:

- pacientu demogrāfiskajiem faktiem, proti, lielāku vecumu un piederību vīriešu dzimumam;
- izteiktu fibrotisku izmaiņu klātbūtni aknu audos;
- izmainītiem pacientu bioķīmiskajiem raksturlielumiem uzsākot terapiju – paaugstinātu GGT, augstāku glikozes, γ globulīnu, holesterīna, HS un Fe līmeni.

Savukārt noskaidrots, ka pacientiem, kas terapijas rezultātā atbrīvojas no HCV ir konstatēta CK-18 līmeņa samazināšanās. Bez tam pacientiem, kas neatbrīvojas no HCV tālākā novērošanas periodā konstatē AFP līmeņa paaugstināšanos.

Darbā veicot HLA II klases gēnu allēļu sastopamības analīzi, konstatēta noteiktu allēļu un haplotipu biežāka sastopamība starp HVHC pacientiem salīdzinot ar kontroles grupu.

Viss minētais ļāva secināt, ka HVHC pacientu bioķīmiskajam, morfoloģiskajam un imūnģenētiskajam statusam ir būtiska nozīme etiotropās terapijas efektivitātē. Darba rezultātā noskaidrots marķieris, kas norāda uz slimības recidīva risku un tas ir augsta AlAT aktivitāte, kas četras reizes lielāka par referento intervālu pirms terapijas uzsākšanas. Izrādījās, ka atbrīvošanās no HCV ir saistīta ar CK-18 neoepitopa līmeņa samazināšanos. Ļoti vērtīgi ir dati, kas apliecina, ka starp HVHC pacientiem Latvijā biežāk sastopamas MHC HLA II klases gēnu allēles DRB1*03, DRB1*05, DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*0201-2 un haplotipi DRB1*01/DQB1*0201-2/DQA1*0101. Ar kombinētās PEG IFN+RBV terapijas efektivitāti Latvijā saistāmas MHC HLA II klases sekojošas gēnu allēles DRB1*04, DRB1*06, DQA1*0301 un tālāk uzskaitītie haplotipi DRB1*04/DQB1*0301/DQA1*0301, DRB1*04/DQB1*0302/DQA1*0501, DRB*05 /DQB1*0601DQA1*/0103. Balstoties uz augstāk minēto var apgalvot, ka maksimāli efektīvi, lai pacientu ārstētu, pirms terapijas uzsākšanas nepieciešama individualizēta un personalizēta pacientu izmeklēšana, balstīta uz darba gaitā noskaidroto un izveidoto algoritmu.

SUMMARY

Doctoral Thesis „Chronic hepatitis C: biochemical and immunogenetic diagnostic markers for predicting efficacy of etiotrop therapy" is devoted to one of the most topical contemporary problems of infectology in the group of blood born infectious diseases.

In spite of essential achievements in the field of the CHC treatment as the result of the implementation of PEG IFN and RBV in a clinical practice, more than one third of the CHC patients infected with the first HCV genotype, prevailing in Europe and Latvia, still fail to get rid of HCV during the first course of the treatment.

Up till now a success in the treatment of CHC, doses of medication and its application time have mostly been related to laboratory parameters characterizing the virus – HCV genotype and HCV RNA load before the therapy.

Since according to the clinical practice the results of the therapy are associated with characteristics or specificities of every patient, the experts, including us, have focused on evaluation of the HCV patients' health condition before the start of the CHC therapy.

For predicting the efficacy of the treatment in case of CHC, we determined the biochemical, morphological, immunological and immunogenetic parameters that turned out to be very essential. The determination of certain characteristic parameters would allow to prescribe the CHC therapy individually. While by detecting a prevalence of negative prognostic factors, patients could be protected from ineffective, sometimes not advisable and even harmful courses of the treatment. The objective of the study was to find, analyze and specify the biochemical, morphological, immunogenetic and demographic parameters and markers allowing to predict the efficacy of the etiotrop therapy for CHC patients.

To achieve the set objective, there were more than two hundred CHC patients enrolled in the study that had received the CHC etiotrop therapy.

The patients were divided into groups according to the content of the therapy, i.e., monotherapy or combination therapy, and according to the outcome of the applied therapy. The patients for whom the applied therapy had proven to be effective were named responders, while the group of patients who had failed to clear the HCV - non-responders. The biochemical and immunogenetic parameters of responders and non-responders were compared to evaluate the results. All laboratory investigations and tests were carried out in the accredited and certified laboratories. The statistical analysis of the data was performed, using computerprograms SPSS and Microsoft Office Excel.

It was found that the biochemical and immunogenetic factors could affect the outcome of the CHC therapy. The results of the study indicated the correlation between inefficiency of the CHC etiotrop therapy and the following parameters:

- demographic parameters of the patients, i.e., older age and male gender;
- the presence of fibrotic changes in liver tissues;
- the varied blood biochemical parameters of the patients upon the start of the therapy – increased GGT level, elevated glucose, γ globulin, cholesterol, HA and Fe levels.

The significant reduction in the CK-18 level was observed after the CHC etiotrop therapy in the patients who had succeeded in clearing the HCV. Furthermore, the elevation of AFP level in the patients that had failed to clear the HCV was observed during the further observation period.

The frequency of HLA class II gene alleles was analyzed and higher, if compared with the control group, frequencies of certain alleles and haplotypes in the CHC patients were found.

The above mentioned allows to conclude that the biochemical, morphological and immunogenetic status of the CHC patient plays an essential role in the efficacy of the etiotrop therapy. During the study the marker indicating the risk of relapse was found and that marker was elevated (4 times higher than the reference range) ALT acivity before the start of the therapy. It was found that the clearance from the HCV was associated with the reduction in the CK-18 neoepitop level. There was very valuable data obtained confirming that in the CHC patients in Latvia the most frequently found were MHC HLA II class gene alleles DRB1*03, DRB1*05, DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*0201-2 and haplotypes DRB1*01/DQB1*0201-2/DQA1*0101. MHC HLA II class gene alleles DRB1*04, DRB1*06, DQA1*0301 and haplotypes DRB1*04/DQB1*0301/DQA1*0301, DRB1*04/DQB1*0302/DQA1*0501 and DRB1*05/DQB1*0601DQA1*/0103 are associated with the efficacy of the PEG IFN+RBV combination therapy in Latvia.

Following the above mentioned it can be concluded that for the most effective treatment of the patient an individual and personalized patient's examination is necessary, based on the pre-therapy examination algorithm designed during the study.

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi 8
Ievads 11
1. Darba zinātniskā aktualitāte 13
2. Darba mērķis un uzdevumi 14
3. Darba hipotēzes 15
4. Literatūras apskats 16
5. Materiāls un metodes 32
5.1. Pētījumā iesaistītie pacienti 32
5.2. Pētījuma dizains 32
5.3. Monoterapijas grupa 35
5.4. Kombinētās terapijas grupa 35
5.5. Pētījuma metodes 36
5.5.1. HCV infekcijas apstiprināšana 37
5.5.2. Citu vīrushepatītu noteikšana 37
5.5.3. Asins klīniskie izmeklējumi 38
5.5.4. Asins bioķīmiskie izmeklējumi 39
5.5.5. Limfocītu subpopulāciju noteikšana periferajās asinīs 40
5.5.6. HLA genotipēšana 41
5.5.7. Aknu audu bioptātu morfoloģiska izmeklēšana 41
5.5.8. Rezultātu statistiskā apstrāde 41
6. Rezultāti, to analīze 43
6.1. Pacientu demogrāfiskie rādītāji 43
6.1.1. Vecums, uzsākot terapiju 43
6.1.2. Pacientu dzimums 44
6.2. Blakusslimību analīze 45
6.3. Aknu audu morfoloģiskā izmeklēšana 45
6.4. Asins ainas raksturlielumu analīze 51
6.5. Asins bioķīmisko izmeklējumu rezultātu analīze 53
6.5.1. AlAT aktivitāte 53
6.5.2. GGT aktivitāte 54
6.5.3. Kopējā holesterīna līmenis 56
6.5.4. Glikozes līmenis 58
6.5.5. Fe līmenis 60
6.5.6. Reducētais glutations (GSH) 62

6.5.7. Bilirubīna līmenis 63
6.5.8. Kopējās olbaltumvielas 63
6.5.9. Albumīns 64
6.5.10. Gamma globulīni 65
6.5.11. Alfa fetoproteīns 66
6.5.12. Tireoīdstimulējošais hormons (TSH) 69
6.6. HLA II klases allēļu saistība ar hvhc etiotropās terapijas efektivitāti 69
6.7. Apoptozes un fibrozes marķieru saistība ar hvhc un etiotopās terapijas efektivitāti hvhc pacientiem 75
6.7.1. Hialuronskābes līmenis kontekstā ar hvhc terapijas efektivitāti 75
6.7.2. CK-18 neoepitopa līmenis kontekstā ar hvhc terapijas efektivitāti 79
6.7.3. Citohroma C līmenis kontekstā ar hvhc terapijas efektivitāti 82
6.8. Neatbildētāju grupas pacienti ar īslaicīgi pēc terapijas nenosakāmu HCV 85
7. Diskusija 93
8. Secinājumi 104
9. Praktiskās rekomendācijas 105
10. Literatūras saraksts 106
11. Zinātniskās publikācijas 121
12. Ziņojumi par darba rezultātiem 123
1. pielikums 124
2. pielikums 126
3. pielikums 127
4. pielikums 128
5. pielikums 130

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ABL – augsta blīvuma lipoproteīni
AFP – alfa fetoproteīns
AG vai Ag – antigēns
AlAT – alanīnaminotransferāze
Anti-HCV – antivielas pret hepatīta C vīrusu
ANOVA – dispersijas analīze (angļu val. *Analysis Of Variance between groups*)
APB – aknu punkcijas biopsija
AsAT – aspartātaminotransferāze
CD – limfocītu receptoru apzīmējums (angļu val. *cluster of differentiation*)
CD4+ – T līdzētājšūnas
CD8+ – T nomācējšūnas
CK-18 – citokeratīns 18
Cit.C – citohroms C
DNS – dezoksiribonukleīnskābe
EDTA – etilēndiaminotetraetiķskābe
ELISA – imūnfermentatīvā reakcija (angļu val. *enzyme linked immunosorbent assay*)
EVR – agrīna virusoloģiska atbilde (angļu val. *early virological response*)
Fe – dzelzs
FT_3 – brīvais trijodtironīns
FT_4 – brīvais tiroksīns
GGT – gammaglutamiltranspeptidāze
GSH – reducētais glutations
g/dL – grami decilitrā
g/L – grami litrā
HAV – hepatīta A vīruss
HBsAg – hepatīta B vīrusa virsmas (angļu val. *surface*) antigēns
HBV – hepatīta B vīruss
Hb – hemoglobīns
HCC – hepatocelulāra karcinoma (angļu val. *hepatocellular carcinoma*)
HCV – hepatīta C vīruss
HCV RNS – hepatīta C vīrusa ribonukleīnskābe

HDV – hepatīta D vīruss

HGV – hepatīta G vīruss

HLA – cilvēka leikocītu antigēns

HVHC – hronisks vīrushepatīts C

HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (angļu val. *human immunodeficiency virus*)

HS – hialuronskābe

INF – interferons

IL – interleikīns

IR – insulīna rezistence

IVNL – intravenozo narkotiku lietotāji

KD – kilodaltons

KG – kontroles grupa

ĶMI – ķermeņa masas indekss

LIC – valsts aģentūra „Latvijas Infektoloģijas centrs"

M – vidējais aritmētiskais (angļu val. *mean*)

Max – maksimālā nozīme (angļu val. *maximum*)

MHC – galvenais (lielais) audu saderības komplekss (angļu val. *major histocompatibility complex*)

mlj. – miljons

mmol/L – milimoli litrā

mkmol/L – mikromoli litrā

Min. – minimālā nozīme (angļu val. *minimum*)

N vai n – subjektu vai mērījumu skaits

ng/L – nanogrami litrā

ng/mL – nanogrami mililitrā

NK – dabiskā galētājšūna (angļu val. *natural killer*)

OR – izredžu attiecība (angļu val. *odds ratio*)

p – varbūtība, būtiskuma līmenis, p vērtība (angļu val. *value*)

Pearson Chi-Square – Pīrsona hī kvadrāta ticamības rādītājs

PEG INF – pegilētais interferons

PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija

PVO – Pasaules Veselības organizācija

RBV – ribavirīns

RSU – Rīgas Stradiņa universitāte

RNS – ribonukleīnskābe

RVR – ātra virusoloģiska atbilde (angļu val. *rapid virological response*)

SD – standartnovirze, standartdeviācija (angļu val. *standart deviation*)

SE – standartkļūda (angļu val. *standard error of mean*)

SV – starptautiskās vienības

SVR – noturīga virusoloģiska atbilde (angļu val. *sustained virological response*)

SV/L – starptautiskās vienības litrā

TNF-α – tumora nekrozes faktors alfa

TPO – tireoperoksidāze

TSH – tireoīdstimulējošais hormons

V/A – valsts aģentūra

V/L – vienības litrā

VHB – vīrushepatīts B

VHC – vīrushepatīts C

ZBL – zema blīvuma lipoproteīni

IEVADS

Hepatīta C vīrusa (HCV) infekcija, lai arī atklāta tikai 1989. gadā, mūsdienās ir kļuvusi par būtisku sabiedrības veselības problēmu gan savas plašās izplatības dēļ, gan ietekmes uz indivīda veselību un dzīves kvalitāti. Pašlaik pasaulē, saskaņā ar PVO datiem, ir vairāk kā 170 miljoni ar HCV inficētu cilvēku un HCV ir viens no biežākajiem ar asinīm pārnēsājamiem infekcijas slimību ierosinātājiem cilvēku vidū [2, 169, 176].

Eiropas valstīs HCV prevalence ir robežās no 0,1-3,5%. Zemākā HCV izplatība ir vērojama Ziemeļeiropas valstīs, kur tā ir 0,1-1% un inficēšanās galvenokārt ir saistīta ar IVNL, bet augstākā ir Dienvideiropas valstīs: Spānija, Itālija un Grieķija, kur antivielas pret HCV atrodamas 2,5-3,5% iedzīvotāju. Šajās valstīs aktīva HCV izplatība sākusies vairāk kā pirms 50 gadiem, vīrusam galvenokārt izplatoties jatrogēnā veidā un izraisot augstu HCV prevalenci gados vecāku iedzīvotāju vidū. Pašlaik HCV turpina izplatīties, tai skaitā starp jauniem cilvēkiem, intravenozo narkotiku lietošanas dēļ [6, 2].

Pašlaik pieejamie dati par HCV sastopamību Austrumeiropas valstīs nav pietiekami precīzi. 1999.gadā publicētā pētījumā par Austrumeiropas valstīm ir ziņas par augstu HCV prevalenci starp asins donoriem – 0,9-5%, medicīnas darbiniekiem – 1-10%, hemofilijas pacientiem – 50-92% un hroniskas hemodialīzes pacientiem – 13-48%. Par galveno HCV infekcijas inficēšanās risku Austrumeiropas valstīs tiek uzskatīta nozokomiāla vīrusa izplatība [2].

Akūtā VHC forma vai stadija, kad, savlaicīgi saņemot etiotropo terapiju, ir iespējams atbrīvoties no vīrusa 98% gadījumu, diemžēl tiek diagnosticēta tikai ~5% no visiem saslimšanas gadījumiem. Vairāk kā 80% saslimušo cilvēku VHC konstatē jau tā hroniskajā formā [169]. HCV, ilgstoši atrodoties cilvēka organismā, neskatoties uz to, ka pašam vīrusam nepiemīt tieša citopatogēna darbība, rada hepatocītu bojājumu un citolīzi ar imunoloģiskas atbildes reakcijas starpniecību. Tātad, kad HVHC diagnosticē, organismā jau notikušas būtiskas HCV ierosinātas pārmaiņas, kas nosakāmas un konstatējamas, izmantojot bioķīmiskos un morfoloģiskos raksturlielumus [8].

Neraugoties uz to, ka ir labi zināmi HCV izplatīšanās un pārneses ceļi [176], katru gadu pasaulē, saskaņā ar PVO datiem, tiek reģistrēti 3-4 miljoni jaunu HCV infekcijas gadījumu, no kuriem, kā jau iepriekš uzsvērts, apmēram 80% kļūst par hroniski slimiem, bet no tiem HVHC pacientiem, kas ārstēti ar etiotropiem līdzekļiem, tikai 60-80% šīs terapijas rezultātā atbrīvojas no HCV [169, 18] .

Tā, piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) hroniska HVHC progresēšanas dēļ katru gadu tiek reģistrēti 10 000 nāves gadījumu. HCV infekcija ir arī viena no biežākajām indikācijām aknu transplantācijai visā pasaulē. Jau 2004.gadā tika aprēķināts, ka bez efektīvas ārstēšanas ar HCV infekciju saistīto nāves gadījumu skaits nākošajos 10 gados varētu trīskāršoties [18, 53].

Latvijā 2008.gadā veiktajā epidemioloģiskajā pētījumā antiHVC tika konstatētas 2,4% pētījumā iesaistīto Latvijas iedzīvotāju, bet HCV RNS 1,7% izmeklēto [5, 14]. Šie dati atbilst gan pasaules, gan Eiropas vidējiem rādītājiem [2].

Speciālisti uzskata, ka piektajai daļai hroniskas HCV infekcijas pacientu 20 – 30 gadu laika periodā var attīstīties aknu ciroze. Dekompensētas HCV etioloģijas aknu cirozes prognoze ir pesimistiska, proti, 5 gadu dzīvildze ir tikai 50% [9, 61]. HCV izraisītai aknu cirozei piemīt arī malignas transformācijas risks, ikgadējā HCC incidence starp aknu cirozes pacientiem ir 1,5-3,3% [39].

ASV pētnieki, kuri HCV infekciju ir pētījuši detalizēti, prognozēja, ka pieaugušo HVHC pacientu skaits laika periodā no 1990. gada līdz 2015. gadam četrkāršosies [53]. Balstoties uz ASV speciālistu prognozēm un attiecinot tās uz Latvijas populāciju, jāparedz būtisks HCV infekcijas dažādu smaguma formu pacientu skaita pieaugums jau tuvākajos gados, un tas būtiski pasliktinās Latvijas sabiedrības veselību.

Neskatoties uz būtiskiem sasniegumiem HVHC etioloģiskās terapijas jomā, tikai nedaudz vairāk kā puse no pacientiem, kas ir inficēti ar HCV 1.genotipu, kas ir arī Latvijā prevalējošais, jo to konstatē aptuveni divām trešdaļām HVHC pacientiem, SVR sasniedz pirmā terapijas kursa laikā [1, 54].

Ir prognozēts, ka jau tuvākajos gados lielākajai daļai HVHC pacientu, kas faktiski ir neatbildētāju grupa, būtu aktualizējams jautājums par atkārtotu HVHC etiotropās papildinātās terapijas kursu, tomēr daļa pacientu dažādu apsvērumu dēļ, piemēram, vīrusa rezistences, medikamentu nepanesamības vai nopietnu blakņu dēļ, nevarēs kandidēt uz atkārtotu terapijas kursu, paliekot gan par infekcijas avotiem, gan progresējot savā slimībā [54, 88].

Viss augstāk minētais motivē hepatologus pētīt un noteikt faktus un apstākļus, kas nosaka etioloģiskās terapijas efektivitāti indivīdam jau pirmās medikamentu pielietošanas reizē, tādējādi panākot pēc iespējas vairāku pacientu atbrīvošanos no HCV, kas savukārt ļauj atgūt dzīves kvalitāti, mazināt HCV potenciālo izplatību populācijā un līdz ar to arī cirozes un aknu vēža pacientu skaitu.

1. DARBA ZINĀTNISKĀ AKTUALITĀTE

Līdz šim vīrushepatīta C ārstēšanas panākumi, medikamentu devas un to pielietošanas ilgums galvenokārt tika saistīts ar HCV genotipu. Šo faktu zināmā mērā apstiprināja zinātniski pētījumi. Tā, piemēram, noskaidroja, ka 1.genotipa HCV ierosināts hronisks hepatīts ārstējams vismaz 48 nedēļas, bet 3.genotipa ierosināta slimība tikai 24 nedēļas.

Tomēr vairāk kā 30% no HVHC pacientiem, ārstējoties ar pegilēto interferonu un ribavirīnu, nespēj atbrīvoties no HCV, un tas nozīmē, ka patoloģiskā procesa attīstība turpinās [20, 54, 58]. Tātad, ir vēl citi faktori, kas ietekmē iespēju atbrīvoties no HCV.

Minēto apstākļu dēļ ir jāpievēršas cilvēku organisma īpatnībām un atšķirībām, meklējot efektīvākas terapijas bioķīmiskus, imūnģenētiskus, morfoloģiskus un citus priekšnosacījumus. Ja atrastu šādus priekšnosacījumus, tad, personalizēti ārstējot pacientus, varētu atbrīvot no HCV lielāku HCV pacientu skaitu, tādējādi uzlabojot šo konkrēto cilvēku dzīves kvalitāti, sabiedrības veselību un mazināt inficēšanās risku populācijā.

Neraugoties uz to, ka, ienākot klīniskajā praksē PEG INF un RBV, terapijas efektivitāte HVHC pacientiem būtiski uzlabojās, joprojām saglabājas liela pacientu grupa, proti, 20-50% no terapiju saņēmušajiem pacientiem, kuriem SVR panākt nav izdevies [20, 54, 58]. Nav mazsvarīgi arī tas, ka HVHC pacientu ārstēšana izmaksā tūkstošiem latu vienam pacientam, bet vēlamais rezultāts nereti izpaliek.

Līdz šim terapijas ilgumu un efektivitāti nosaka un prognozē vīrusus raksturojošie laboratoriskie raksturlielumi – HCV genotips, HCV RNS slodze pirms terapijas, morfoloģiskie aknu audu analīzes dati, kas apliecina, ka cirozes nav un daži citi [7, 22, 32, 44, 48, 58, 65, 114].

Ārstēšanas efektivitātes prognozēšanai HVHC gadījumā, mūsuprāt, ir būtiski precizēt bioķīmiskos, imunoloģiskos un imūnģenētiskos parametrus jau pirms terapijas uzsākšanas. Šādu raksturlielumu noteikšana ļautu ordinēt HVHC terapiju individualizēti. Savukārt, panākot medikamentu lielāku efektivitāti, konstatējot negatīvas prognozes rādītājus, varētu pasargāt pacientus no neefektīviem un reizēm pat nevēlamiem un pat kaitīgiem terapijas kursiem.

2. DARBA MĒRĶIS UN UZDEVUMI

Darba mērķis

Noskaidrot bioķīmiskos, morfoloģiskos, imūnģenētiskos un demogrāfiskos raksturlielumus un marķierus, kas ļauj prognozēt hroniska vīrushepatīta C (HVHC) pacientiem etiotropās terapijas efektivitāti.

Darba uzdevumi

1. Veikt HVHC pacientu veselības stāvokli noteicošos bioķīmiskos un morfoloģiskos izmeklējumus.
2. Analizēt HVHC pacientu bioķīmisko un morfoloģisko izmeklējumu datus kontekstā ar saņemtās etiotropās terapijas efektivitāti.
3. Pētīt makroorganisma īpatnības un etiotropās terapijas efektivitāti HVHC pacientiem, nosakot HLA II klases riska un protektīvās allēles, DR un DQ genotipu un haplotipu sadalījumu pētāmajās grupās.
4. Izmantojot atrastās atšķirības, veidot atlases kritērijus iespējamam pozitīvam SVR etiotropās terapijas rezultātam.
5. Pamatojoties uz pētījumā iegūtiem rezultātiem, izveidot pirms etiotropās terapijas izmeklējumu algoritmu, kas ļautu prognozēt terapijas efektivitāti un, pastāvot negatīvas prognozes riskam, veikt pirmsterapijas posmā iespējamās korekcijas pacienta veselības stāvoklī.

3. DARBA HIPOTĒZES

1. Iespējams, ka HVHC pacientu bioķīmiskie raksturlielumi – AlAT, GGT, glikoze, holesterīns, GSH, HS, CK-18, Cit.C u.c. ļauj prognozēt kombinētās etiotropās terapijas efektivitāti.
2. Iespējams, ka pastāv korelācija starp noteiktām HLA DRB1, DQA1 un DQB1 gēnu allēlēm un HVHC etiotropās terapijas efektivitāti.
3. Iespējams, ka HVHC pacientiem pastāv korelācija starp morfoloģiskajām aknu audu izmaiņām un etiotropās terapijas efektivitāti.

Darba prognozējamā zinātniskā novitāte

Ja darba gaitā tiks pierādīta saistība starp konkrētiem asins bioķīmisko izmeklējumu raksturlielumiem un HVHC etiotropās terapijas efektivitāti, kā arī saistība starp HLA DRB1, DQA1 un DQB1gēnu allēlēm un HVHC etiotropās terapijas efektivitāti, tas ļaus:

- izveidot pacientu pirmsterapijas izmeklēšanas algoritmu;
- prognozēt terapijas efektivitāti konkrētam pacientam;
- sniegt rekomendācijas pacienta veselības stāvokļa uzlabošanai potenciāli novēršamu, laboratoriski nosakāmu, izmaiņu gadījumā.

Savukārt pacientu pirmsterapijas izmeklēšanas algoritms ļautu:

- HVHC etiotropo terapiju nozīmēt mērķtiecīgāk;
- optimizēt veselības aprūpi, tai skaitā finanšu resursu izmantošanu.

4. LITERATŪRAS APSKATS

Hepatīta C vīruss tika aprakstīts 1989.gadā, kad M.Houghton, Q.-L.Choo, G.Kuo, A.J.Wiener u.c. izdevās izolēt HCV vīrusa RNS. Detalizēta HCV izpēte kļuva iespējama, kad tā ribonukleīnskābē esošā informācija ar atgriezenisko transkriptāzi tika pārrakstīta komplementārā DNS kopijā (cDNS) jeb klonā un pēc tam ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) tika iegūts nepieciešamais kopiju skaits [81].

HCV pieder *Flaviviridae* dzimtas *Hepacivirus* ģintij. Līdz šim brīdim ir aprakstīti 6 HCV genotipi un vismaz 50 subtipi [53]. Vīrusa genotipam ir nozīme, izvēloties HVHC terapijas kursa ilgumu, un zināmā mērā tas ļauj prognozēt terapijas efektivitāti [7, 19, 22, 48, 49, 65, 90]. Latvijā, saskaņā ar v/a „Latvijas Infektoloģijas centrs" datiem, tāpat kā citviet Eiropā, prevalē HCV 1.genotips.

Raksturīga HCV infekcijas iezīme ir izteikta tendence slimībai hronizēties. Hronisks hepatīts attīstās līdz pat 80% ar šo vīrusu inficētiem pacientu [1, 53]. Nereti, patoloģiskajam procesam progresējot, attīstās aknu ciroze (AC) un/vai hepatokarcinoma (HCC). Kohortu pētījumi parāda AC incidenci 8-24% pēc 2-3 HCV infekcijas dekādēm, proti, desmitgadēm [63, 103]. Aknu cirozes gadījumā, tā kalpo par fonu HCC attīstībai ar risku 1-4% gadā [1, 63, 104].

Ir pierādīts, ka fibrozes progresijas risks ir saistīts ar pastiprinātu, ≥50 g/dienā, alkohola lietošanu, jo gan HCV, gan etanols stimulē hepatocītu oksidatīvo stresu un lipīdu peroksidāciju, kas, savukārt, paaugstina aknu fibroblastu aktivitāti [1, 16, 41, 62, 71, 75]. Fibrozes progresiju veicina arī piederība vīriešu dzimumam, lielāks pacienta vecums inficēšanās brīdī, HIV vai HBV koinfekcija, kā arī aptaukošanās un cukura diabēts [1, 16, 67, 72]. No bioķīmiskajiem parametriem ar fibrozes progresiju ir saistīta augsta AlAT aktivitāte [41] un paaugstināts GGT aktivitātes līmenis asinīs [7, 102].

Uzskata, ka tādiem vīrusa faktoriem kā HCV genotips un vīrusu slodze, nav ietekmes uz fibrozes attīstības ātrumu, pat pieaugot pacientu vecumam [16, 41, 75].

Tomēr ir aprakstīta HCV 1b genotipa saistība ar HCC attīstības risku pacientiem, kam nav konstatēta aknu ciroze. Salīdzinot ar citiem genotipiem, 1b genotipa pacientiem HCC attīstības risks ir gandrīz dubults [64].

Mūsdienās pamatmetode, kā konstatēt fibrozi, nekrozi un apoptozi aknu audos ir aknu audu paraugu mikroskopiska izmeklēšana. Šos paraugus parasti iegūst, izdarot aknu punkcijas biopsiju (APB). Lai arī šī metode laika gaitā ir būtiski pilnveidojusies, tai, kā jebkurai invazīvai manipulācijai, var būt nopietnas komplikācijas. Tostarp ir

intraabdominālas asiņošanas risks, īpaši pacientiem ar hemokoagulācijas traucējumiem un izteiktām cirotiskām izmaiņām aknu audos. Bez tam ar APB metodi iegūtais aknu audu materiāls var būt nepietiekams analīzei parauga izmēra dēļ, bet var būt arī subjektīvas, neprecīzas interpretācijas [67, 89]. Līdz ar to APB ar sekojošu aknu audu morfoloģisku analīzi nevar būt obligāts priekšnoteikums terapijas ordinēšanai [89].

Tādēļ ļoti svarīgi ieviest klīniskajā praksē neinvazīvus fibrozes noteikšanas marķierus. Līdz šim tradicionāli par marķieriem fibroģenēzes noteikšanai serumā ir izmantoti sekojoši raksturlielumi: trombocītu skaits, protrombīna laiks, AlAT un AsAT attiecība, GGT, albumīna līmenis asins serumā [116].

Kā viens no daudzsološākajiem neinvazīviem fibrozes marķieriem tiek minēta hialuronskābe (HS). Tā ir augstmolekulārs glikozaminoglikāns, kas sastopams praktiski jebkuru audu ekstracelulārajā matriksā [116]. HS sintezējas aknu zvaigžņveida šūnās un tiek degradēta aknu sinusoīdu epiteliālajās šūnās. Veidojoties aknu cirozei, samazinās aknu spēja izvadīt HS un pieaug šīs skābes daudzums asinīs. Arī zvaigžņveida šūnu aktivācija fibroģenēzes laikā izraisa HS sintēzes pieaugumu [37, 116]. HS kvantitatīvos rādītājus var lietot kā drošus surogātmarķierus, lai diferencētu fibrozes trīs stadijas. Par pirmo stadiju uzskata, ja fibrozes nav nemaz vai tā ir minimāla; par otro, ja konstatē vidēji smagu fibrozi, bet par trešo – tādu, kad ir attīstījusies tālu progresējusi fibroze/ciroze. Ir noskaidrots svarīgs fakts, ka pacientiem ar aknu cirozi, HS daudzums korelē ar slimības klīnisko smaguma pakāpi [38, 43, 116, 117, 118].

Būtiska loma HVHC patoģenēzē bez fibrozes ir aknu šūnu apoptozei jeb „programmētai šūnu nāvei" [40, 98]. Apoptoze fizioloģiski ir nepieciešama bojātu organisma šūnu eliminācijai, taču tā var transformēties par patoloģisku procesu, kas savukārt, stimulē fibrotisku izmaiņu veidošanos aknās un tas ir par iemeslu tam, ka pasliktinās HVHC terapijas rezultāts [164]. Apoptozei piemīt arī centrāla loma vīrusu eliminācijā [115]. Ļoti svarīgs ir fakts, ka apoptoze būtiski atšķiras no šūnu nekrozes ar to, ka apoptoze tiek aktīvi kontrolēta un šūnu membrānu integritāte apoptozes laikā netiek traucēta. Tas novērš intracellulāru satura ekstravazāciju un iekaisuma reakcijas veidošanos [164]. Šis fakts izskaidro to, ka apoptozes intensitāte var nekorelēt ar transamināžu aktivitātes paaugstinājumu asinīs. Iepriekš minētais izskaidro arī absolūtas korelācijas trūkumu starp bioķīmisko procesa aktivitāti un aknu šūnu histoloģisko bojājumu [40, 99, 119]. Ir noskaidrots, ka apoptozes intensitāte nekorelē arī ar HCV genotipu un HCV vīrusu slodzi [40, 100, 119].

Analizējot virkni bioķīmisko un citu rādītāju, var secināt, ka par apoptozi, bez aknu audu morfoloģiskās analīzes, var spriest nosakot asins serumā divus parametrus – CK-18 un Cit.C, jo CK-18 neoepitopi parādās asinīs pēc apoptotiskajā procesā aktivizēto kaspāžu sistēmas šķeļošās iedarbības uz šūnā esošajiem olbaltumiem [101], bet Cit.C, savukārt, atbrīvojas un nonāk asins serumā, sabrūkot šūnas mitohondrijiem [40, 164].

Veseliem cilvēkiem CK-18 līmenis ir būtiski zemāks kā ar HCV inficētiem pacientiem, kam ir minimāls aknu morfoloģiska rakstura bojājums, un pacientiem ar histoloģiski aktīvi izteiktu HVHC. Tas apliecina, ka seruma kaspāžu aktivitāte ir saistīta ar aknu bojājuma morfoloģisko smaguma pakāpi HVHC gadījumā. Uzskata, ka CK-18 var tikt izmantots, diferencējot HVHC ar vai bez histoloģiskām hroniska hepatīta pazīmēm [101]. Ir aprakstīta CK-18 korelācija ar Knodeļa (Knodell) histoloģiskās aktivitātes indeksu hronisku hepatītu gadījumā [101, 120], kā arī ar holangīta un holestāzes esamību [101].

Pacientiem ar HVHC un ilgstoši un pastāvīgi neizmainītu AlAT aktivitāti ir augstāks apoptotiskā CK-18 neoepitopa līmenis kā veseliem kontroles grupas indivīdiem, bet zemāks kā pacientiem ar HVHC un augstāku AlAT aktivitāti. Augstāks CK-18 līmenis konstatēts pacientiem ar aknu cirozi [99]. Tā kā CK-18 daudzums palielināts gan HVHC pacientiem ar paaugstinātu AlAT aktivitāti, gan HVHC pacientiem ar persistējoši neizmainītu AlAT, var secināt, ka pacienti ar neizmainītu AlAT aktivitāti zaudē hepatocītus apoptozes ceļā [99].

Rezultatīva jeb veiksmīga HVHC antivirālā terapija, proti, kad tiek sasniegta SVR, ir saistīta ar būtisku cirkulējošā CK-18 līmeņa samazināšanos asins serumā. Šī samazināšanās ir vērtējama kā pozitīvs hepatocellulārās apoptozes intensitātes mazināšanās fakts pēc atbrīvošanās no HCV [98]. Noskaidrots, ka augsts CK-18 pirmsterapijas līmenis konstatēts pacientiem, kam pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas attīstījies recidīvs, respektīvi, nav sasniegta SVR. Ar HVHC etiotropās terapijas primāru neefektivitāti saistīti arī citi mehānismi [98].

Pacientiem ar aknu slimībām Cit.C ir ievērojami augstāks, salīdzinot ar veseliem kontroles grupas indivīdiem, bet visaugstākais Cit.C līmenis konstatēts sklerotizējošā holangīta pacientu grupā [100]. Vairāki autori raksta, ka vīrushepatītu grupā augstāks Cit.C līmenis konstatēts VHC pacientiem, salīdzinot ar VHB. Tomēr šis fakts prasa papildus pētījumus, jo tam nav statistiskas ticamības. Savukārt ir pierādīta Cit.C kvantitatīvo rādītāju saistība ar antivirālo terapiju, proti, neārstētiem pacientiem Cit.C vērtība ir statistiski ticami augstāka nekā ārstētiem [100]. Cit.C līmenis asins serumā

korelē ar bilirubīna līmeni, sārmainās fosfatāzes aktivitāti, kreatinīna līmeni un aknu audos nosakāmo histoloģisko aktivitāti, bet nekorelē ar AlAT aktivitāti un aknu sintētiskās funkcijas raksturlielumiem. Nav konstatēta Cit.C korelācija ar HCV genotipu un HCV slodzi HVHC pacientiem [100].

Japānas pētnieki ir aprakstījuši augstu Cit.C līmeni pacientiem ar fulminantu hepatītu, un balstoties uz to, ir izteikts viedoklis, ka Cit.C līmenis var korelēt ar aknu komas jeb aknu šūnu nepietiekamības smaguma pakāpi [121].

Ziņojumi par pirmajiem veiksmīgiem HCV infekcijas etiotropas terapijas faktiem, izmantojot α-interferonu (α-INF), attiecas uz 1989.gadu [1]. Pirms tam α-INF ir izmantots „ne A, ne B" hepatītu terapijā. Terminu „ne A, ne B" hepatīts lietoja, pirms bija atklāta HCV infekcija gadījumos, kad nepierādījas tajā laikā zināmie hepatīti – VHA, VHB, VHD. Pašlaik zināms, ka „ne A, ne B" hepatītu lielākā daļa bija VHC. Ir zināms, ka α-INF piemīt antivirāla darbība, selektīvi bloķējot vīrusu RNS translāciju un transkripciju, tādējādi apturot vīrusu replikāciju, bet netraucējot saimnieka šūnu normālu funkcionēšanu, kā arī imūnmodulējoša iedarbība. Diemžēl, lietojot α-INF monoterapijā, cerētais efekts – SVR, kopumā tika panākts tikai 6-16% pacientu un 25% to pacientu grupā, kam bija zema vīrusu slodze pirms terapijas, nebija aknu cirozes un citu nopietnu blakus slimību [94,105, 174].

Kopš 1998.gada α-INF kombinē ar ribavirīnu (RBV), tādējādi paaugstinot SVR līdz 47% [54, 88, 171]. Ribavirīnam piemīt imūnmodulējoša iedarbība, tas inducē vīrusa letālas mutaģenēzes attīstību un ietekmē interferonstimulējošā gēna ekspresiju, kā arī inhibē inozīnmonofosfātdehidrogenāzi un HCV kodēto NS5B RNS polimerāzi [47]. Jaunākie dati liecina, ka šīs terapijas efektivitāte ir atkarīga no kopējās saņemtās jeb kumulatīvās RBV devas. Tādējādi pacientiem, kas saņēmuši <60% no plānotās RBV devas, ir zemāka SVR, pie kam nav būtiski, vai deva bijusi nepilnīga tās redukcijas dēļ vai priekšlaicīgas terapijas pārtraukšanas dēļ [96]. RBV nepietiekama deva korelē arī ar slimības recidīvu risku [31, 34, 171].

Pegilēto interferonu (PEG INF) ieviešana klīniskajā praksē notika 2000.gadā un uzskatāma par būtisku pavērsienu HVHC etiotropajā terapijā un tās efektivitātē. PEG INF iegūst, savienojot α-INF molekulu ar polietilēnglikolu (PEG) [172, 173]. PEG ir inerti, ūdenī šķīstoši, netoksiski polimēri, kas veidojas, saistoties etilēnoksīda subvienībām un hidroksilgrupām. PEG pievienošana α-INF piešķir tam sekojošas aizsargājošas un neimunogēnas īpašības: ātrākas absorbcijas spējas, noturību pret proteāžu iedarbību,

ilgāku stabilu koncentrāciju asins serumā, ilgāku pussabrukšanas laiku, lēnāku filtrāciju caur nierēm un izdalīšanos no organisma, zemāku imunogenitāti [170, 174, 177].

Klīniskajā praksē mūsdienās tiek lietoti divi PEG INF. Tie atšķiras ar pievienotās PEG molekulas lielumu – PEG INF α2a (40KD) un PEG INF α2b (12KD). Abiem PEG INF klīniskā aspektā nav būtisku farmakokinētisko un farmakodinamisko atšķirību [171, 169, 173].

Lietojot kombinētu PEG INF un RBV terapiju HVHC pacientiem, SVR sasniedz 48-85%. Tas zināmā mērā ir atkarīgs no HCV genotipa [53, 54, 88, 90, 92, 97]. Šī kombinētā terapija joprojām tiek uzskatīta par labāko HVHC pacientu ārstēšanai, un to dēvē par zelta standartu. Veiksmīga terapija samazina ar aknu slimību dekompensāciju saistīto komplikāciju incidenci, pagarina dzīvildzi un uzlabo pacientu dzīves kvalitāti. Pacientiem, kuriem tiek panākta SVR, dzīves kvalitāte ir ievērojami augstāka kā tiem, kas nesasniedz SVR [35, 60, 76]. Japānas pētnieki noskaidrojuši, ka INF terapija samazina HCC attīstības risku HVHC pacientiem, kam nav tālu progresējušas slimības stadijas [91, 179]. Zināms, ka HCV eliminācija uz pusi samazina 2.tipa cukura diabēta vai glikozes tolerances traucējumu incidenci novērošanas periodā [66].

Balstoties uz 4 gadus ilgiem novērojumiem, 2009.gadā publicēti dati, kas apliecina, ka hroniska VHC pacienti, kuri ir sasnieguši SVR, var tikt uzskatīti par izārstētiem [55].

PEG INF un RBV terapija ir arī izmaksu efektīva, jo bez antivirālās terapijas, ikgadējās, tieši ar HVHC saistītās, medicīniskās izmaksas nākamajos 10-20 gados varētu dubultoties [60, 76]. Francijā 2006.gadā publicēti pētījuma dati, kas ļāvuši secināt, ka pašreiz pielietotā HVHC terapija samazina ar VHC saistīto letalitāti [69].

Bez pozitīvā terapeitiskā efekta HVHC etiotropajā terapijā pielietojamajiem medikamentiem piemīt arī spēja izraisīt virkni blakņu, kas, terapijas saņemšanas laikā, pacienta dzīves kvalitāti var būtiski pasliktināt.

Gan INF, gan RBV blaknes ir detalizēti aprakstītas medicīnas literatūrā [169, 167, 159] un biežāk sastopamās sistematizētas zemāk.

Ar INF un PEG INF saistītas

- sistēmiskas izpausmes:
  drudzis, artralģijas, nogurums, apetītes trūkums, svara zudums
- psihoneiroloģiski traucējumi:
  depresija, uzbudināmība, psihozes, miega traucējumi, koncentrēšanās grūtības
- mielosupresija;
  neitropēnija, trombocitopēnija, vairogdziedzera funkcijas traucējumi
- glikozes tolerances traucējumi
- matu izkrišana, ādas pārmaiņas
- iekaisums injekcijas vietā

Ar RBV saistītas

- dispeptiski traucējumi:
  slikta dūša, sāpes vēderā, caureja, svara zudums
- hemolītiska anēmija
- ādas nieze, izsitumi
- galvassāpes
- mialģijas
- klepus
- teratogenitāte

Kopumā abām kombinācijām – PEG INF+RBV un INF+RBV blaknes ir līdzīgas, proti, PEG INF nav īpaši atšķirīgu blakņu. PEG INF α-2b biežāk ir vērojami gripai līdzīgi simptomi, jādomā, augstākas INF devas dēļ, kā arī izteiktāka lokāla reakcija injekcijas veikšanas vietā, salīdzinot ar INF [54, 87, 93]. Depresija būtiski retāk novērojama tiem pacientiem, kuru etiotropās terapijas kombinācijā bija PEG INF, pie kam PEG INF α-2b gadījumā retāk kā PEG INF α-2a [88, 93, 171]. Neitropēnija un trombocitopēnija biežāk sastopama pacientiem, ārstētiem ar PEG INF+RBV, salīdzinot ar tiem, kas ārstēti ar INF+RBV [88]. Pielietojot PEG INF un RBV kombinācijā, biežāk jāreducē medikamentu deva hematoloģisku noviržu dēļ [87, 90, 92, 93, 179]. Nopietnas, nepārejošas, smagas blaknes vērojamas 1-2 % pacientu, no tiem, kas saņēmuši PEG INF+RBV. No paliekošajām blaknēm raksturīgākā ir vairogdziedzera disfunkcija. Ir aprakstīti pat letāli iznākumi vairogdziedzera problēmu dēļ [89].

Ņemot vērā iepriekš minēto, ir skaidrs, ka vienmēr būtiski ir rūpīgi izsvērt, kuriem pacientiem terapija patiešām ir nepieciešama, kuriem – nē. Sākotnēji tika uzskatīts, ka etiotropā terapija teorētiski ir indicēta visiem pacientiem ar hronisku VHC infekciju [1, 87]. Taču, izvērtējot potenciālos ieguvums un kaitējumus – atbrīvošanās no vīrusa vai slimības lēnāku progresiju, terapijas blaknes utl., tika noteiktas pacientu grupas, kam terapija ir patiesi nepieciešama. Tie bija pacienti ar nosakāmu HCV RNS, ilgstoši un pastāvīgi paaugstinātu AlAT aktivitāti un histoloģiski verificētu fibrozi vai vismaz mēreni izteiktas nekroinflammatoras izmaiņas aknu audos [1, 87].

Daži pētnieki uzskata, ka pacientiem ar normālu AlAT un bez patoloģiskām izmaiņām aknu audos ir lieliska prognoze arī bez terapijas. Taču pacientiem ar ekstrahepātiskām manifestācijām terapijas pielietošana detalizēti jāapsver, jo iespējama dzīves kvalitātes pazeminināšanās pacientiem ar neizmainītu AlAT, bet nosakāmu HCV RNS arī bez aknu bojājuma morfoloģiskām pazīmēm [85, 106]. Savukārt, panākot SVR, vērojama pašsajūtas uzlabošanās [107].

Taču jau 2002.gadā tika norādīts, ka AlAT aktivitātei nav izšķiroša nozīme, izlemjot jautājumu par pacientu ārstēšanu. Lēmums ārstēt vai neārstēt jābalsta uz virkni citu faktoru, proti, pacienta vecumu, HCV genotipu, morfoloģisko atradi, pacienta motivāciju, blakusslimību un ekstrahepatisko izpausmju raksturu [13, 53].

AlAT aktivitāte ilgu laiku tika uzskatīta par labāko testu HVHC terapijas efektivitātes izvērtēšanā virusoloģisko testu veikšanas starplaikos. Taču ar laiku noskaidrojās, ka ar HCV inficētiem pacientiem AlAT aktivitāte var būt neizmainīta vai mainīga, kā arī tas, ka atsevišķās reizēs konstatētais neizmainītas AlAT koncentrācijas fakts nekādā gadījumā neizslēdz aktīvu vai progresējošu slimību [1, 8, 11, 12, 14, 15].

Tādējādi AlAT normalizācija nevar kalpot par terapijas efektivitātes kritēriju, jo AlAT var normalizēties, saglabājoties virēmijai un pretēji, atbrīvojoties no vīrusa, AlAT var saglabāties virs referentās aktivitātes citu iemeslu dēļ [1, 169].

Pacientiem ar normālu AlAT aktivitāti var būt morfoloģiski konstatējams būtisks aknu bojājums. Tā, aktīvi noritošu iekaisumu aknu audos, konstatē aptuveni 20% pacientu (dažos pētījumos šādu pacientu īpatsvars pat sasniedz 80%) ar neizmainītu AlAT aktivitāti. Tātad normāla AlAT aktivitāte nedrīkst būt par iemeslu, lai atteiktos no terapijas [12, 89, 94].

Pirmajā multinacionālajā PEG INF 2a+RBV pētījumā konstatēts, ka pacientiem terapijas laikā konstatēta AlAT aktivitātes pazeminināšanās, neraugoties uz to, ka pirms terapijas AlAT bija normāls. Šis AlAT pazeminājums pēc terapijas beigām saglabājas indivīdiem, kuri sasniedza SVR. Jāsecina, ka šī atrade norāda uz to, ka, neraugoties uz „bioķīmisko klusumu", pacientiem ar neizmainītu AlAT tomēr ir citolīzes iezīmes. Līdz ar to indivīdu ārstēšana, kam ir normāla AlAT aktivitāte, ir pamatota [13].

Noskaidrots, ka bāzes līmeņa AlAT aktivitāte nav saistīta ar terapijas rezultātu [7], PEG INF alfa-2b+RBV efektivitāte ir līdzīga gan pacientiem ar paaugstinātu AlAT, gan pacientiem ar stabili normālu AlAT aktivitāti [90]. Arī PEG INF alfa-2a un RBV kombinētas terapijas gadījumā pacienti ar neizmainītu AlAT aktivitāti SVR sasniedz līdzīgi vai pat biežāk kā pacienti ar paaugstinātu AlAT pirms terapijas [111].

Literatūras dati liecina par to, ka dzimumam ir saistība ar AlAT. Starp pacientiem ar normālu AlAT biežāk sastopamas sievietes. Bez tam, veselām sievietēm ir tendence AlAT aktivitātei ar gadiem paaugstināties. Jādomā, ka tas notiek hormonālu faktoru izraisītu aknu darbības īpatnību dēļ [11].

Pacientu dzimums arī ir analizēts saistībā ar HVHC terapijas paredzamo efektivitāti. Sākotnējos INF un RBV terapijas pētījumos tika noskaidrota korelācija starp sieviešu dzimumu un SVR [41, 108]. Taču vēlākos pētījumos ar PEG INF 2b un ribavirīnu, kur ņēma vērā arī ķermeņa masas indeksu, dzimuma korelācija ar SVR neapstiprinājās [7].

Spēja sasniegt SVR zināmā mērā ir atkarīga arī no pacienta rases. Piederība baltai rasei prognozē augstāku SVR, melnādainajiem pacientiem SVR zemāka, pie kam šis fenomens nav saistīts ar HCV genotipu [49, 57, 65, 83].

Visos lielajos prospektīvajos PEG INF un RBV kombinētās terapijas pētījumos jaunāks pacientu vecums ir ticami korelējis ar SVR. Ir pierādīts, ka pacientiem, jaunākiem par 40-45 gadiem, ir labāki efektivitātes rādītāji [7, 10, 108, 114]. Šī atrade netieši sasaucas ar pētījumiem par fibrozes progresijas ātrumu atkarībā no pacienta vecuma. Ir pierādīts, ka fibrozes progresijas ātrums ir lielāks vecumā pēc 50 gadiem. Fibrozes progresijā nozīmīga var būt pieaugošā jutība, īpaši pret oksidatīvo stresu, kā arī asins plūsmas samazināšanos, pazeminātu mitohondriju kapacitāti, imūnās sistēmas kapacitātes pavājināšanos [75, 178]. No pašreiz akceptēto terapeitisko stratēģiju viedokļa, HCV infekcija jāārstē tik agrīni, cik vien iespējams, lai panāktu vīrusa eradikāciju, pirms pacients sasniedz 50 gadu vecumu [75].

Kā prognostisks faktors SVR sasniegšanai tiek minēts arī pacienta ķermeņa masas indekss [7, 49, 84, 114]. Aptaukošanās ir riska faktors slimības progresijai pacientiem ar HVHC, par ko liecina fakts, ka ĶMI≥25 kg/m^2 ir būtiski saistīts ar fibrozes progresiju [7, 109]. Palielināts ĶMI korelē ar sliktākām izredzēm sasniegt SVR jebkura HCV genotipa gadījumā [7, 57, 6, 10, 12].

Nozīmīga aknu steatoze sastopama 40-80% HVHC pacientu. Taukainās aknu slimības riska faktori ir saistīti ar paaugstinātu fibrozes progresijas risku [7, 112, 113]. HCV inficētiem pacientiem aknu steatozes attīstībā var būt iesaistīti divi mehānismi: viens ir tiešs 3.genotipa HCV radīts efekts, mijiedarbojoties hepatocītam un HCV core proteīnam, bet otrs saistīts ar tādiem IR metaboliskajiem riska faktoriem kā aptaukošanās, 2.tipa cukura diabēts un hiperlipidēmija [68]. Divi respektabli HVHC terapijas efektivitātes pētījumi ir uzrādījuši ciešu korelāciju starp aknu steatozes neesamību un

SVR sasniegšanu [51, 110]. Tāpat ir apstiprinājies, ka steatoze ir prognostiski nelabvēlīgs faktors SVR sasniegšanai pacientiem, kas inficēti ar HCV, izņemot 3.genotipu. Pacientiem ar HCV trešo genotipu, kam steatoze ir HCV inducēta, nevis metabolisku traucējumu izraisīta, tās esamība, šķiet, neietekmē SVR [112].

Steatozes reducēšanās ir būtiski saistīta ar aknu zvaigžņveida šūnu aktivitātes samazināšanos un fibrozes regresiju. Ķermeņa masas indeksa samazināšana var būt nozīmīga pirms HVHC antivirālās terapijas uzsākšanas [67].

Pēdējos gados vairāki autori ir norādījuši uz GGT līmeņa kvantitatīvajiem rādītājiem kā prognostiskiem marķieriem SVR sasniegšanā [3, 4, 5, 7, 37, 86]. Šis ferments, kas piedalās aminoskābju transportā caur šūnas membrānu, piedalās arī glutationa metabolismā. Tas atrodams hepatocītos, kā arī nieru un aizkuņģa dziedzera šūnās. GGT vairāk kā citi aknu fermenti un it īpaši kopā ar sārmaino fosfatāzi liecina par obstruktīvu aknu bojājumu. GGT aktivitātes līmeni paaugstina alkohols, fenobarbitāls, paracetamols, tricikliskie antidepresanti un citi medikamenti. Paaugstinātu GGT līmeni novēro arī aptaukošanās, cukura diabēta un *anorexia nervosa* gadījumā. Paaugstinoties ĶMI, korelācija starp ĶMI un GGT ir ciešāka vīriešiem nekā sievietēm [178].

Zems GGT aktivitātes līmenis pirms HVHC terapijas uzsākšanas ir cieši un neatkarīgi saistīts ar spēju sasniegt SVR [4, 7, 37, 44, 86]. Patoģenētiskais mehānisms GGT paaugstinājumam VHC gadījumā nav pilnīgi skaidrs. Taču ir aprakstīta cieša saistība starp GGT līmeni un aknu steatozi, progresējošu fibrozi, kā arī IR pacientiem, kas alkoholu nelieto [5, 7, 37, 102]. Šo fermentu var izmantot kā tālāk progresējošu aknu bojājuma marķieri hroniska VHC gadījumā [5, 102]. Tādēļ GGT ir iekļauta vairākos neinvazīvos fibrozes noteikšanas testos, piemēram, Fibrotest [37].

Neviennozīmīgas ir norādes par Fe ietekmi uz SVR un patoloģiskā procesa progresiju pacientiem ar HVHC. Ir publicēti dati par tiešu saistību starp paaugstinātu Fe līmeni un sliktāku HVHC norises gala iznākumu, pie tam gan tiem, kas saņem, gan arī tiem, kas nesaņem etiotropu terapiju [9]. Atsevišķos agrīnākos pētījumos ir norādīts uz sakarību starp Fe saturu aknu audos un negatīvu kolerāciju ar SVR palielināta Fe satura gadījumā, pie tam īpaši HCV 1.genotipa gadījumā. Ir pētījumi, kas neapstiprina saikni starp Fe saturu aknu audos ar SVR sasniegšanu [7, 10].

Augsts ferritīna līmenis, terapiju uzsākot, korelē ar sliktākiem terapijas rezultātiem. Paaugstināts ferritīna līmenis nav saistīts ar Fe koncentrāciju aknās un HFE-1 gēnu, pie tam Fe koncentrācija aknās neietekmē etiotropās terapijas rezultātu [50]. Faktiski ferritīns

atspoguļo Fe daudzumu organismā. Tā daudzums var palielināties, ne tikai pateicoties Fe depozītiem, bet arī pacientiem ar hroniskiem iekaisumiem un malignitātēm [7, 50, 187].

Fe ir svarīgs faktors vīrusu replikācijā un tādējādi ietekmē slimības dabisko gaitu. Paaugstināts Fe saturs aknu audos veicina aknu fibrozi un var palielināt HCC risku. Noskaidrots, ka Fe var pavājināt INF antivirālo un imūnmodulējošo efektu [189]. Balstoties uz šo faktu, uzskata, ka flebotomija, kas veikta Fe daudzuma reducēšanai, var uzlabot antivirālas terapijas efektu. Tomēr, lai arī Fe redukcija mazina AlAT aktivitāti, seruma HCV RNS koncentrācija netiek ietekmēta un netiek palielināta SVR iespējamība. Bez tam flebotomija var būt kaitīga pacientiem ar RBV izraisītu hemolītisku anēmiju [50].

Tāpat kā mēs, arī citi autori pēdējos gados ir pievērsušies oksidatīvā stresa nozīmei aknu slimību patoģenēzē, tai skaitā HCV infekcijas gadījumā [122, 123, 124]. Klīnisks oksidatīvo stresu apliecinošs metabolīts ir reducētais glutations (GSH), kuru nosaka asinīs.

Reducētais glutations ir tripeptīds, kas veidots no glutamīnskābes, glicīna un cisteīna, kura struktūrā ir sulfhidrilgrupa. GSH pastāv arī oksidētā formā, kas veidojas no divām tā molekulām, kad, zaudējot ūdeņraža atomus, molekulas savienojas ar kovalentu saiti starp sēra atomiem. Pateicoties tam, GSH var aktīvi piedalīties oksidēšanās-reducēšanās reakcijās, kurām, kā zināms, ir būtiska nozīme gan cilvēka normālā vielu maiņā, gan arī aknu patoloģiju gadījumā. Savukārt oksidētā glutationa atkārtotu reducēšanos nodrošina ferments glutationreduktāze. Bez tam GSH piedalās konjugācijas reakcijās, kā arī dažādu endogēnu un eksogēnu savienojumu transportā [125].

GSH ir savienojums, ko producē cilvēka organisma šūnas, nodrošinot to gan normālos apstākļos, gan aknu slimību gadījumā ar spēcīgu endogēnu antioksidantu, kas spēj aizkavēt brīvo radikāļu izraisītus oksidatīvus šūnu bojājumus. Bez tam ir izpētīta GSH loma un nozīme dažādos vielmaiņas procesos: DNS sintēzē, fermentu aktivācijā, ksenobiotiku metabolismā, antioksidantu līmeņa regulācijā u.c. [125, 126].

Saskaņā ar Latvijā iegūtiem datiem, GSH līmenis asinīs pazeminās pacientiem ar smagi noritošiem vīrushepatītiem (VH), gan maksimālu klīnisko izpausmju laikā, gan dzeltes mazināšanās periodā, kā arī pacientiem ar akūtu alkohola hepatītu un subkompensētu un dekompensētu aknu cirozi, bet nepazeminās pacientiem ar hronisku persistējošu hepatītu un taukaino hepatozi [125, 163].

HVHC gadījumā GSH ir pazemināts arī pacientiem bez pilnībā noformējušās aknu cirozes [122, 123, 124]. Ir noskaidrots, ka reducētā glutationa izmaiņas ir izteiktākas tiem HVHC pacientiem, kas ir koinficēti ar HIV [127].

Turcijā veiktajā pētījumā ir konstatēta oksidatīvo stresu raksturojošo rādītāju, tai skaitā GSH, normalizācija pēc veiksmīgas PEG INF+RBV terapijas. Tas ļauj secināt, ka VHC inducēto oksidatīvo stresu samazina pielietotā etiotropā ārstēšana [123].

Līdzīgi dati ir iegūti novērojumā ar INF, jo konstatēts, ka GSH līmenis HVHC pacientiem, kuriem INF terapija ir efektīva, ir ievērojami augstāks, salīdzinot ar zemu GSH līmeni pacientiem, kuri nav tikuši ārstēti un līdz ar to nav atbrīvojušies no HCV [123].

Vairākos pētījumos noskaidrots, ka HVHC gadījumā bieži konstatējama aknu steatoze un tās klātienei ir saistība ar SVR. Tādēļ antivirālās terapijas efektivitāte jāaplūko kontekstā ar HVHC pacientiem raksturīgām novirzēm lipīdu profilā [51, 110, 112].

Ir parādīts, ka HVHC pacientiem, salīdzinot ar veseliem kontroles grupas indivīdiem, ir augstāks ABL holesterīna līmenis, bet zemāks kopējā holesterīna, triglicerīdu un ZBL holesterīna līmenis [128, 134]. Analizējot lipīdu profila izmaiņas kontekstā ar AlAT aktivitāti, konstatēts, ka augstāks holesterīna līmenis ir pacientiem ar neizmainītu AlAT aktivitāti, bet pacientiem ar paaugstinātu AlAT, holesterīna un triglicerīdu līmenis bijis zemāks [128]. Zemāks kopējā un ZBL holesterīna līmenis konstatēts abu dzimumu HVHC pacientiem visās vecuma grupās, nav korelācijas ar ĶMI. Noskaidrots, ka HVHC pacientiem holesterīna līmenis ir zemāks nekā hroniska VHB slimniekiem [129].

Hroniskas HCV infekcijas pacientiem konstatētā hipolipidēmija tiek izskaidrota ar to, ka HCV iesaistās holesterīna sintēzē un izmanto saimnieka organisma lipīdus replikācijas procesā [129]. HCV daļiņas saistās ar cilvēka ABL, ZBL un ļoti ZBL. Ir aprakstīts, ka ZBL receptori varētu būt iesaistīti procesos, kas nodrošina HCV iekļūšanu hepatocītos [130].

Atbrīvošanās no HCV veiksmīgas HVHC etiotropās terapijas rezultātā korelē ar kopējā un ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos. Šis aspekts jāņem vērā, novērojot pacientus pēc veiksmīga HVHC terapijas kursa, jo minētās lipīdu profila izmaiņas var būt saistītas arī ar koronārās sirds slimības riska palielināšanos [129].

Samērā pretrunīgi ir speciālajā literatūrā atrodamie dati par HVHC pacientu sākotnējā lipīdu profila lomu SVR prognozēšanā. Tā, piemēram, ASV veiktajā pētījumā

netika konstatēta saistība starp pacientu pirmsterapijas lipīdu profilu un SVR [129]. Līdzīgi dati iegūti Francijā veiktajā pētījumā ar apolipoproteīnu B [130].

Taču ir vesela virkne zinātnisko darbu, kas parāda saistību starp lipīdu profilu pirms terapijas uzsākšanas un SVR. Ir aprakstīts, ka pacienti, kam ir augsts kopējā un ZBL holesterīna līmenis pirms terapijas, biežāk sasniedz SVR un RVR [131, 132, 133].

Tāpat ir izteikts pamatots viedoklis par to, ka zems holesterīna līmenis pirms HVHC terapijas uzsākšanas var tikt uzskatīts par norādi uz smagāku patoloģisko procesu slimības ietvaros ar izteiktāku fibrozi, kas, savukārt, var pasliktināt terapijas rezultātus [130, 132].

No metaboliskajiem, HVHC terapijas rezultātus ietekmējošiem faktoriem īpaša uzmanība pēdējos gados ir pievērsta insulīna rezistencei (IR). IR ir saistīta ar sliktu atbildes reakciju uz terapiju, īpaši HCV 1.genotipa pacientiem, proti, ārstēšanas rezultātā netiek panākta atbrīvošanās no HCV [7]. Bez tam IR ir saistīta ar aknu steatozes attīstību, kas, savukārt, ir iepriekš minētās sliktās terapijas prognostisks faktors. Zināms, ka ar reducētu insulīna jutību korelē paaugstināts ĶMI [82]. Ir autori, kas uzskata, ka IR esamība ir galvenais negatīvais SVR prognostiskais faktors, pie kam IR nav sakarības ar fibrozes stadiju un HCV genotipu [33].

Ņemot vērā IR saistību ar etiotropās HVHC terapijas efektivitāti, arī paaugstinātais glikozes līmenis (≥100 mg/dL) ietekmē pacientu SVR, respektīvi, pazemina to [66]. Ir pētījumi, kas parāda pozitīvu korelāciju starp augstu HCV RNS līmeni un hiperglikēmiju HVHC pacientiem [29]. Salīdzinot ar citām aknu slimībām, HVHC pacientiem IR novēro biežāk pie vienādas fibrozes pakāpes, ĶMI, vecuma un cukura diabēta ģimenes anamnēzē [66].

Pēdējos gados vairāki pētnieki ir ieguvuši pierādījumus tam, ka IR mazinošu medikamentu lietošana pirms HVHC etiotropās terapijas vai tās saņemšanas laikā uzlabo pacienta izredzes sasniegt SVR [26, 132, 135].

Būtiska loma HCV infekcijas norisē ir celulārajai imūnsistēmai, it īpaši CD4+ jeb T līdzētājšūnām, kas atpazīst HCV strukturālos un nestrukturālos proteīnus, pie nosacījuma, ka tie ir saistīti ar MHC HLA II klases molekulām [136]. MHC gēnu produktiem ir būtiska loma atsevišķu pretvīrusu imūno reakciju regulācijā. Ģenētisko faktoru kontrolētā saimnieka organisma imūnās atbildes reakcijai var būt svarīga nozīme infekcijas slimību iznākuma noteikšanā [180].

MHC komplekss ir lokalizēts 6.hromosomas īsajā plecā un kodē virkni imūnās atbildes reakcijās iesaistītus proteīnus, tādus kā komplements un TNF-α. HLA I klases

molekulas galvenokārt prezentē endogēni ģenerētus antigēnus, tajā skaitā vīrusu epitopus un citus intracellulārus patogēnus. HLA II klases molekulas atrodas to antigēn-prezentējošo un dendrītisko šūnu virsmā, kas prezentē ekstracellulāri radušos antigēnus (ieskaitot vīrusu peptīdus), CD4+ šūnās secīgi stimulējot citokīnu atbrīvošanos, tādējādi savukārt inducējot humorālo un šūnu imūno atbildi [180, 184, 185].

Tā kā HLA ir būtiska loma pretvīrusu imūnreakciju regulācijā, ir veikta virkne pētījumu par saistību starp HLA un HCV infekcijas norisi, t.i., atveseļošanos vai hronizācijas risku [137, 188].

Dažās pasaules teritorijās ir noskaidrots, ka HLA II klases allēles DQB1*0301, DRB1*0501, DRB1*01 un DRB1*1101 biežāk tiek saistītas ar pašlimitējošu HCV infekcijas norisi galvenokārt baltās rases pārstāvjiem Eiropas reģionā [28, 73, 80, 137]. Savukārt, allēles DRB1*0301, DQB1*0201, DRB4*0101 saista ar HCV persistenci un hronisku infekciju [136, 138, 139]. Protams, analizējot dažādos pētījumos publicētos datus, ir jāņem vērā arī pētāmo grupu etniskā piederība un tās iespējamā saistība ar HLA II klases gēnu allēļu sastopamību konkrētajā populācijā [140, 167].

Ir veikti pētījumi, lai precizētu HLA II klases gēnu saistību ne tikai ar dabīgu atveseļošanos no VHC, bet arī šo gēnu saistību ar HCV infekcijas norises smagumu [167]. Ir konstatēti fakti, kas norāda, ka DRB1*11 ir saistīta ar maigāku hroniskas HCV infekcijas norisi [137]. Konstatēts, ka allēles DRB1*1104, DRB1*1101 un DRB1*11 korelē ar neizmainītu AlAT aktivitāti HVHC pacientiem dažādās valstīs [41, 94, 141, 142, 143]. Tāpat HLA II klases allēles DRB1*1101 un DRB1*11 ir saistītas ar zemāku procesa iekaisīgo aktivitāti un zemāku histoloģiskās aktivitātes indeksu, izvērtējot pēc Knodeļa [144, 145, 146]. Ir norādes uz to, ka allēli DRB1*11 retāk sastop starp HCV etioloģijas aknu cirozes pacientiem [41, 137, 147]. Ir ziņojums par to, ka HLA DRB1*0501, lai gan predisponē HVHC, piešķir zemāku risku smagākas aknu fibrozes attīstībai [28].

Kopš HVHC etiotropās terapijas pielietošanas pirmsākumiem dažādās valstīs ir veikti pētījumi par HLA gēnu ietekmi uz interferonus saturošas terapijas rezultātiem. Tomēr iegūtie rezultāti praktisku pielietojumu klīniskajā praksē nav guvuši [70, 136].

Jau 1998.gadā ir aprakstīta HLA DR2 allēles saistība ar labāku INF terapijas rezultātu Ēģiptes pacientiem. Tomēr rezultāti nav pietiekami pārliecinoši, jo pētāmajā grupā apsekoti tikai 55 pacienti un terapijas efektivitāte izvērtēta bioķīmiski un morfoloģiski, bez SVR noteikšanas [148].

Kanādas zinātnieku pētījumā, kurā iekļauti 70 pacienti, konstatēta HLA-DRB1*0404 allēles biežāka sastopamība pacientiem ar efektīvu INF terapiju, pie kam terapijas efektivitāte ir izvērtēta arī bioķīmiski, t.i., pēc AlAT normalizācijas [149].

Francijā 170 pacientus aptverošā pētījumā sākotnēji konstatētas norādes uz to, ka DRB1*07 allēle biežāk sastopama pacientiem ar neveiksmīgu INF terapiju, bet DQB1*06 biežāk HCV 1. genotipa pacientiem ar SVR, taču pēc statistiskas apstrādes cerētais neapstiprinājās, un tika izdarīts secinājums, ka INF terapiju drīzāk ietekmē ierosinātāja, t.i., HCV faktori, nevis saimnieka HLA II klases gēni [150].

Līdzīgi iepriekšējiem pētījumiem, Polijā 54 pacientu grupā, kurus ārstēja ar INF, nekonstatēja korelāciju starp HLA-DRB1* un INF terapijas efektivitāti. Taču arī šajā pētījumā neatbildētājiem biežāk, bet bez statistiskas ticamības, konstatēta allēle DRB1*07[152].

Brazīlijā 102 pacientu grupā nekonstatēja HLA-DRB1 vai/un HLA-DQB1 allēļu prevalences, salīdzinot atbildētājus un neatbildētājus INF terapijai [74].

Itālijā, apsekojot 83 ar INF ārstētus pacientus, secināja, ka nav ciešas saistības starp HLA II klases gēniem un INF terapijas rezultātu. Taču, lai arī bez statistiskas ticamības, konstatēja faktu, ka atbildētājiem biežāk sastopamas HLA-DRB1*11 un DQB1*0602 allēles, bet, savukārt, retāk HLA-DQB1*02 [153].

Turcijā konstatēts, ka HLA DRB1*13 allēles ir konstatētas 50% neatbildētājiem – hemodialīzes pacientiem uz INF monoterapiju un tikai 7% atbildētāju grupā. Šī pētījuma kopējais pacientu skaits ir bijis tikai 22 slimnieki [151].

Japānā starp 100 pacientiem, ārstētiem ar INF, konstatēts, ka SVR ir saistīta ar HLA-B-55 un HLA-DRB1*0803 [154]. Savukārt Taivānā līdzīgā pacientu grupā konstatēts, ka HLA haplotips DRB1*15-DQB1*05 saistīts ar labu atbildes reakciju INF terapijai, savukārt haplotips A11-DRB1*15 cieši saistīts ar SVR [155].

Spānijā pētījumā, kurā bija iesaistīti 143 pacienti, kas saņēmuši INF monoterapiju, un 105 pacienti, kas saņēmuši INF+RBV kombinētu terapiju, konstatēts, ka kombinētās terapijas grupā SVR saistīta ar HLA I klases B 44, bet šāda sakarība netika novērota pacientiem, ārstētiem tikai ar INF. Abās grupās sakarība starp HLA II un SVR netika konstatēta [156].

Ķīnā 113 pacientiem, ārstētiem ar INF+RBV, konstatēts, ka sievietēm ar HCV 2.genotipu un HLA-DRB1*07 ir lielāka iespēja sasniegt SVR, turpretim vīrieši ar šī vīrusa 1.genotipu un HLA-DRB1*04 SVR nesasniedz [157].

Taivānā ar PEG INF+RBV ārstēti 208 pacienti uzrādījuši sekojošu imūnģenētisku saistību ar terapijas efektivitāti: HLA A24 un B40 allēles ir nozīmīgi saistītas ar SVR; tāpat kā B40-DRB1*3, B46-DRB1*9, Cw1-DQB1*3, Cw1-DRB1*9 un DQB1*3-DRB1*9 saistīta ar SVR [158].

ASV 401 pacientam, ārstētam ar PEG+RBV, konstatēta HLA allēļu A*02, B*58 un DPB*1701 neatkarīga korelācija ar SVR, pie tam šīs allēles nevar izskaidrot ar rasu atšķirībām SVR sasniegšanā [159].

Apkopotie literatūras dati sakārtoti 4.1. tabulā.

4.1. tabula

MHC saistība ar HVHC etiotropo terapiju

Labāks HVHC terapijas rezultāts	Sliktāks HVHC terapijas rezultāts	Autors
DRB1*11 DRB1*0602	DRB1*02	Airoldi A., et al., 2004.
-	DRB1*13	Dincer D., et al., 2001.
DQB1*0301	-	Harcoourt G., et al., 2001.
DRB1*07	DRB1*04	Jiao J., et al., 2005.
-	B54 A24-B54-DR4	Kikuchi I., et al., 1998.
Cw1 B51	DR9	Korenaga M., et al., 2001.
-	DR6	Muto H., et al., 2004.
DRB1*0404	-	Sim H., et al., 1998.
A11 B51 Cw15 DRB1*15 DRB1*15-DQB1*05 A11-DRB1*15	A24	Yu M.L., et al., 2003.
DR2	-	Almarri A., et al., 1998.
B55 DRB1*0803	-	Nishiguchi S., et al., 2003.
B44	-	Romero-Gomez M., et al., 2003.
DRB1*1501-DQA1*01-DQB1*0602 DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*02	-	Wawrzynowicz-Syczewska M., et al., 2000.
A*02 B*58 DPB*1701	-	Rhodes S., et al., 2008.
A24 B40 B40-DRB1*3 B46-BRB1*9 Cw1-DQB1*3 Cw1-DRB1*9 DQB1*3-DRB1*9	-	Dai C.Y., et al., 2010.

Sakarība starp noteiktām HLA allēlēm un risku saslimt ir aprakstīta ne tikai infekcijas, bet arī citu slimību kontekstā, piemēram, saistība starp HLA B27 un Behtereva slimību vai Reitera sindromu [189].

RSU Imūnģenētikas un Imunoloģijas starpkatedru laboratorijas speciālisti, sadarbojoties ar RSU Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras kolēģiem jau iepriekšējos gados, ir veikuši pētījumus par HLA konkrētu allēļu saistību ar vairākām infekcijas slimībām – ērču encefalītu, HIV infekciju, HCV infekciju hemofilijas pacientu kontekstā [166, 167, 168]. Minēto darbu autori ieguvuši datus par to, ka hemofilijas slimniekiem novēro pozitīvu korelāciju starp dabisku atbrīvošanos no HCV un HLA II klases gēnu allēļu DRB1*03 ($p<0,05$), DRB1*07 ($p<0,05$) un DQB1*0401-2 ($p<0,05$) biežāku sastopamību. Hemofilijas slimniekiem novērota pozitīva korelācija starp HCV infekcijas persistenci un HLA gēnu allēļu DRB1*05 ($p<0,05$), DRB1*07 ($p<0,05$) un DQB1*0502-4 ($p<0,01$) biežāku sastopamību. Konstatētās saistību likumsakarības starp HLA II klases gēnu allēlēm un HCV infekcijas gaitu ieteikts izmantot kā norādes prognozei hroniska hepatīta C norisei hemofilijas slimniekiem [167].

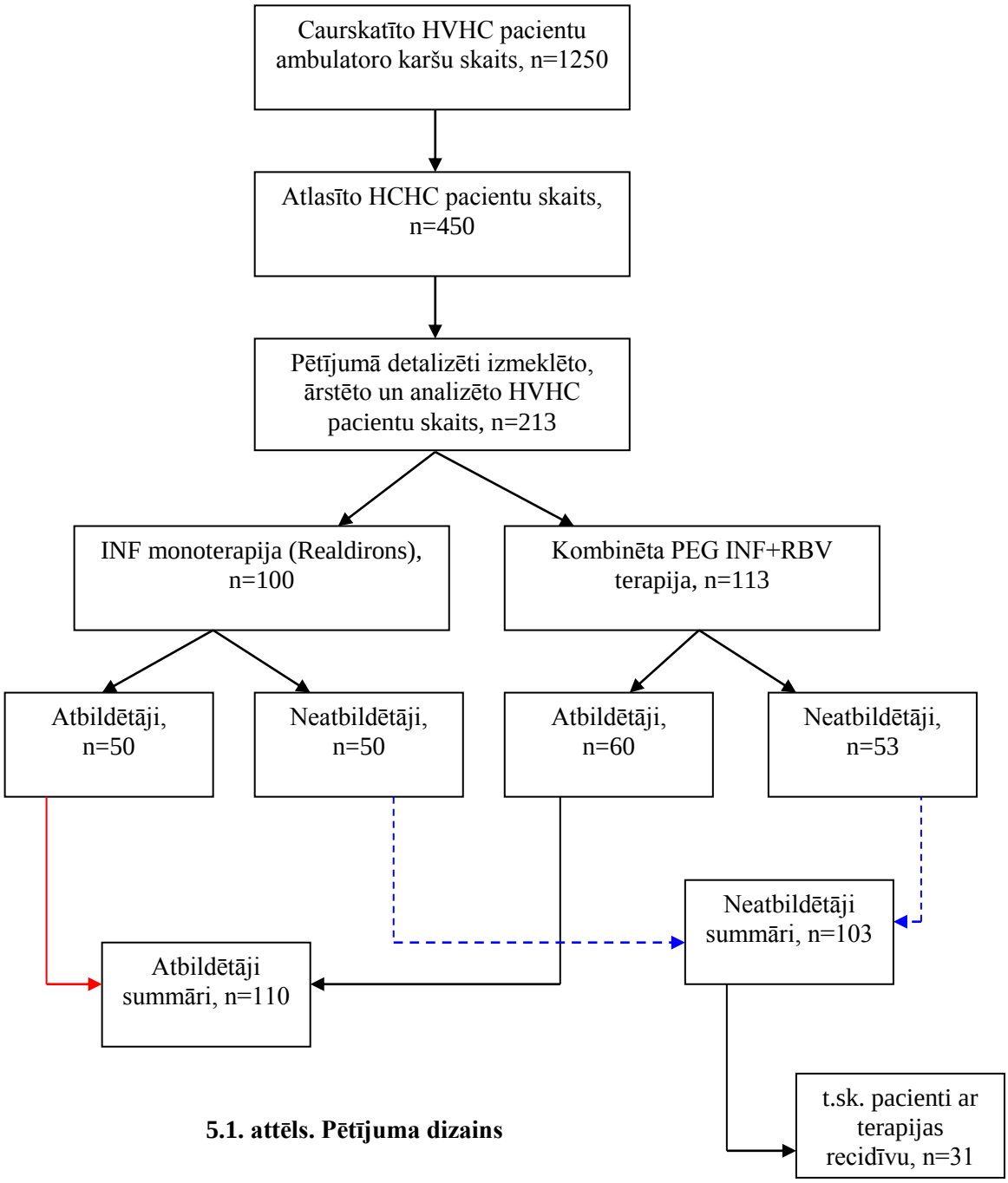
Noskaidrojās arī, ka pacientiem, kam HIV/AIDS oportūniskās slimības pievienojās, kad CD4 šūnu rādītāji ir augsti, dominējošās HLA DRB1* allēles ir DR2, DR5, DRB101, DRB107. Konstatētās allēles nenorādīja uz risku saslimt ar konkrētu oportūnisku infekciju. Pacientiem, kam tika konstatētas DR2, DR5, DRB101, DRB107 allēles, oportūnistisko infekciju norise atbilda literatūras avotos aprakstītajai slimības norisei [168].

5. MATERIĀLS UN METODES

5.1. Pētījumā iesaistītie pacienti

Darba gaitā tika analizēta 450 HVHC pacientu LIC pieejamā medicīniskā dokumentācija par laika periodu no 1996. gada līdz 2009. gadam. Pētījuma dizains atspoguļots attēlā Nr. 5.1.

5.2. Pētījuma dizains



5.1. attēls. Pētījuma dizains

Kā iekļaušanas kritēriji pētījumā tika izmantoti sekojoši fakti un rādītāji:

1. molekulārbioloģiski un seroloģiski apstiprināta HCV infekcija;
2. paaugstināta AlAT aktivitāte pirms terapijas;
3. morfoloģiski apstiprināts hronisks hepatīts;
4. pilnvērtīgs HVHC etiotropās terapijas kurss medikamentu devas un ilguma ziņā.

Atlases gaitā izrādījās, ka daļa pacientu nav saņēmuši pilnvērtīgas terapijas kursus vairāku iemeslu dēļ:

- samazināta INF, PEG INF vai RBV deva blakņu dēļ;
- priekšlaicīgi pārtraukta terapija blakņu dēļ;
- patvaļīgi, pēc pacienta iniciatīvas, priekšlaicīgi pārtraukta terapija.

Šie pacienti netika iekļauti pētījumā, lai nepieļautu nepilnvērtīgas terapijas kursa, kas ir ietekmējis terapijas efektivitāti, ietekmi uz pētījuma rezultātiem utml. Šī paša apsvēruma dēļ no pētījuma tika izslēgti pacienti, kas neieradās veikt kontroles izmeklējumus 6 mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas un tādēļ nebija iespējams izvērtēt SVR.

Rūpīgas atlases rezultātā pētījumā tika iekļauti 213 HVHC pacienti ar HCV 1. un 3.genotipu, kuri saņēma HVHC etiotropo terapiju laika posmā no 1996.gada līdz 2007.gadam, tai skaitā 123 vīrieši un 90 sievietes vecumā no 15 līdz 67 gadiem.

Atkarībā no pielietotās HVHC etiotropās terapijas satura – monoterapija vai kombinēta ārstēšana, pacienti tika sadalīti divās grupās:

- monoterapijas slimnieku grupas saņēma alfa-INF (realdirons) monoterapiju. Medikaments alfa-INF tika pielietots standarta devā – 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā subkutāni ar kursa ilgumu 6-12 mēneši. Kopējais pacientu skaits šajā grupā ir 100, no tiem 53 vīrieši un 47 sievietes vecumā no 15 līdz 67 gadiem ar vidējo vecumu 33,6 gadi (5.2. tabula);

5.2. tabula

Pacientu vecums

N	Vidējais	SD	SE	Min	Max
100	33,60	11,95	1,20	15	67

- kombinētās terapijas grupā ietilpst pacienti, kas terapijā saņēmuši PEG INF alfa-2a 180 mkg nedēļā subkutāni vai PEG INF alfa-2b 1,5 mkg/kg nedēļā subkutāni un ribavirīnu 800-1200 mg/dm perorāli. Ribavirīna deva noteikta saskaņā ar pacienta svaru. Abi minētie PEG INF, saskaņā ar literatūras datiem, uzskatāmi par līdzvērtīgiem [169]. Terapijas kursa ilgums 24 nedēļas HCV 3.genotipa gadījumā un 48 nedēļas HCV 1.genotipa gadījumā. Kopējais pacientu skaits kombinētās terapijas grupā – 113, to starpā 70 vīrieši un 43 sievietes vecumā no 20 līdz 63 gadiem un vidējo pacientu vecumu 36,01 gadi (5.3.tabula).

5.3.tabula

Pacientu vecums

N	Vidējais	SD	SE	Min	Max
113	36,01	8,78	0,83	20	63

Atkarībā no pielietotās terapijas efektivitātes abu minēto grupu pacienti sadalīti 2 apakšgrupās:

- pacienti, kuriem pielietotā terapija ir izrādījusies efektīva, jeb pacienti, kas ir sasnieguši SVR, par ko liecina nenosakāma HCV RNS, kas noteikta ar kvalitatīvu HCV RNS testu, kura jutība ir 50 SV/ml, 6 mēnešus pēc pabeigta pilna terapijas kursa. Šī pacientu grupa turpmāk tiks dēvēta par atbildētājiem;
- pacienti, kuriem pielietotā terapija ir izrādījusies neefektīva un SVR nav izdevies panākt, turpmāk tiks dēvēti par neatbildētājiem.

Par terapijas neefektivitātes kritērijiem ir uzskatāmi sekojoši parametri:

- kombinētās terapijas grupā – nespēja sasniegt agrīno virusoloģisko atbildi (EVR). Par EVR liecina HCV RNS samazināšanās vismaz par 2 logaritmiskām pakāpēm, nosakot ar kvantitatīvu testu, 12.terapijas nedēļā. Monoterapijas grupā šis kritērijs netika izmantots, jo EVR noteikšana klīniskajā praksē Latvijā tika ieviesta līdz ar C vīrushepatīta pacientu etiotropās ārstēšanas vadlīniju apstiprināšanu 2005.gadā;
- abās, t.i., kombinētās un monoterapijas grupās – ar kvalitatīvo testu nosakāma HCV RNS, pabeidzot terapiju;

- abās grupās – ar kvalitatīvo testu nenosakāma HCV RNS pabeidzot terapiju, bet nosakāma 24 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas, kas liecina par hroniska VHC recidīvu.

Abu grupu pacientu demogrāfiskie rādītāji ir atspoguļoti 5.4., 5.5., 5.6. un 5.7. tabulā.

5.3. Monoterapijas grupa

5.4. tabula

Pacientu dzimums

	N	Vīrieši	Sievietes
Neatbildētāji	50	33	17
Atbildētāji	50	20	30
Kopā	100	53	47

5.5. tabula

Pacientu vecums

	N	Vecums gados ± SE
Neatbildētāji	50	36,1 ± 1,69
Atbildētāji	50	31,1 ± 1,63
Kopā	100	33,6 ± 1,20

5.4. Kombinētās terapijas grupa

5.6.tabula

Pacientu dzimums

	N	Vīrieši	Sievietes
Neatbildētāji	53	36	17
Atbildētāji	60	34	26
Kopā	113	70	43

5.7. tabula

Pacientu vecums

	N	Vecums gados ± SE
Neatbildētāji	53	36,9 ± 1,21
Atbildētāji	60	35,2 ± 1,13
Kopā	113	36,0 ± 0,83

Kombinētās terapijas saņēmēju grupā pielietotās HVHC etiotropās ārstēšanas efektivitāte tika analizēta arī atkarībā no pacientam esošā HCV genotipa, t.i., atsevišķi pacientiem ar HCV 1.genotipu un atsevišķi pacientiem ar HCV 3.genotipu.

Pētījumā vispār netika iekļauti pacienti ar HCV 4. un 2.genotipu analīzei nepietiekamā pacientu skaita dēļ.

Monoterapijas grupā analizēt pielietotās terapijas efektivitāti saistībā ar HCV genotipu nebija iespējams, jo HCV genotipēšana izmeklējumu klāstā klīniskajā praksē Latvijā tika ieviesta līdz ar C vīrushepatīta pacientu etiotropās ārstēšanas vadlīniju apstiprināšanu 2005.gadā. Tādēļ HCV genotipēšana monoterapijas grupā ir veikta tikai atsevišķos gadījumos. Pašreiz spēkā esošo starptautiski atzīto ārstēšanas vadlīniju kontekstā tas arī klīniskajā praksē nav aktuāli, jo monoterapiju praktiski nelieto.

HLA izmeklējumu rezultātu salīdzināšanai kā kontroles grupa tika izmantots materiāls no RSU Imunoloģijas un imūnģenētikas starpkatedru laboratorijas datu bāzes, respektīvi, laboratorijā noteiktie HLA veseliem asins donoriem.

5.5. Pētījuma metodes

Visi specifiskie un nespecifiskie laboratoriskie izmeklējumi tika veikti VA „Latvijas Infektoloģijas centrs” laboratorijā un RSU Imunoloģijas un Imūnģenētikas starpkatedru laboratorijā. Iegūto rezultātu novērtējums veikts atbilstoši testsistēmu ražotāju anotācijām.

5.5.1. HCV infekcijas apstiprināšana

HCV infekcijas apstiprināšanai visos gadījumos tika noteiktas anti-HCV antivielas un HCV RNS. Pacientiem, kuri saņēma kombinētu hroniska VHC terapiju, tika veikta HCV genotipēšana. Pacientiem ar HCV 1.genotipu noteica vīrusu slodzi jeb HCV RNS kvantitatīvi.

Anti-HCV noteikšana: anti-HCV asins serumā noteiktas ar heterogēno imūnfermentatīvo analīzi (ELISA). Tika izmantotas dažādu ražotāju identiskas komerciāli pieejamās testsistēmas: ORTHO® HCV 3.0 Ortho-Clinical Diagnostics Inc, ASV; AxSYM HCV version 3.0 Abbott, ASV; INNOTEST HCV® Ab. IV Innogenetics, Beļģija; MONOLISA anti-HCV PLUS version 2. BIO-RAD, Francija. Nepieciešamības gadījumā anti-HCV antivielu klātiene apstiprināta ar Western-blot.

HCV RNS noteikšana: HCV RNS kvalitatīvai un kvantitatīvai noteikšanai asins serumā izmantota komerciāli pieejamā reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) metode.

Kvalitatīvai HCV RNS noteikšanai izmantots: AMPLICOR® Hepatitis C virus (HCV) Test, version 2.0 Roche, ASV; Cobas AMPLICOR Hepatitis C virus (HCV) Test, version 2.0 Roche, ASV.

Kvantitatīvai HCV RNS noteikšanai izmantots: AMPLICOR® HCV Monitor™ Test, version 2.0 Roche, ASV; Cobas AMPLICOR® HCV Monitor™ Test, version 2.0 Roche, ASV.

HCV genotipēšana: HCV genotipi noteikti ar reversās hibridizācijas LiPa metodi: INNO-LiPA HCV II. Innogenetics, Beļģija; The VERSANT HCV Genotype Amplification Kit (LiPa). Bayer Corporation, Vācija.

5.5.2. Citu vīrushepatītu noteikšana

Lai pārliecinātos, ka pētījumā iekļautajiem pacientiem, līdztekus VHC nav arī B hepatīta infekcija, noteicām VHB marķierus.

HBsAg: 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).

Anti-HBs: ELISA (ORTHO Antibody to HBsAg ELISA, ORTHO-Clinical Diagnostics Inc., ASV).

HBeAg: ELISA (AxSYM system HBeAg 2.0, Abbott, ASV).

Anti-HBe: ELISA (AxSYM system anti-HBe 2.0, Abbott, ASV).

Anti-HBc: ELISA (AxSYM system CORE, Abbott, ASV; Enzygnost Anti-HBc monoclonal, DADE Behring, Vācija; ETI-AB-COREC-2, Dia Sorin s.r.l., ASV-Itālija; Monolisa anti-HBc Plus, BIO-RAD, Francija).

Anti-HBc IgM: ELISA (AxSYM system CORE-M, Abbott, ASV; Enzygnost Anti-HBc monoclonal, DADE Behring, Vācija; ETI-CORE-IGMK-2, Dia Sorin s.r.l., ASV-Itālija; Monolisa anti-HBc IgM Plus, BIO-RAD, Francija).

HDV AG: ELISA (ETI-DELTAK-2, Dia Sorin s.r.l., ASV-Itālija).

Anti-HDV IgM: ELISA (ETI-DELTA-IGMK-2, Dia Sorin s.r.l., ASV-Itālija).

Anti-HAV: ELISA (AxSYM system HAVAB 2.0, Abbott, ASV; ETI-AB-HAVK-3, Dia Sorin s.r.l., ASV-Itālija).

Anti-HAV IgM: ELISA (AxSYM system HAVAB-M 2.0, Abbott, ASV; Enzygnost anti-HAV IgM, DADE Behring, Vācija).

5.5.3. Asins klīniskie izmeklējumi

Asins ainas izmeklēšanai izmantots automātiskais hematoloģiskais analizators KX-21, Code No. 461-2261-1, SYSMEX Corporation, Kobe, Japan.

Ar automātisko analizatoru noteiktie ***hematoloģiskie raksturlielumi***:

WBC (leikocīti),

RBC (eritrocīti),

HGB (hemoglobīns),

HCT (hematokrīts),

MCV (vidējais eritrocītu tilpums),

MCH (vidējais hemoglobīna saturs eritrocītā),

MCHC (vidējā hemoglobīna koncentrācijas eritrocītos),

PLT (trombocīti),

Lymph% (limfocītu relatīvais skaits),

Neut% (neitrofīlo leikocītu relatīvais skaits),

MXD% (sajauktas grupas šūnu relatīvais skaits),

Lymph# (limfocītu absolūtais skaits),

Neut# (neitrofīlo leikocītu absolūtais skaits),

MXD# (sajauktas grupas šūnu absolūtais skaits),

RDW-CV (eritrocītu anizocitoze),

PDW (trombocītu anizocitoze),

MPW (vidējais trombocītu tilpums),

P-LCR (lielo trombocītu līmenis).

No hematoloģiskajiem raksturlielumiem darba gaitā sīkāk ir analizēts hemoglobīns, leikocītu skaits, neitrofīlo leikocītu absolūtais skaits un trombocītu skaits.

Leikocitārā formula precizēta, mikroskopējot krāsotus asins preparātus.

Retikulocītu skaits noteikts ar plūsmas citometrijas metodi.

Eritrocītu grimšanas ātrums tika noteikts pēc Vestegrēna metodes.

5.5.4. Asins bioķīmiskie izmeklējumi

Kopējais bilirubīns noteikts mkM/L ar fotometrisku reakciju: Photometric test using 2,4- dichloroaniline, DCA method (ABX Pentra diagnostics, Francija), aparatūra- Cobas Mira Plus.

AlAT aktivitāte tika noteikta V/L ar kinētisku fermentatīvu reakciju: GPT(ALAT) IFCC mod., Liqui UV Test, HUMAN, Vācija; aparatūra- Cobas Mira Plus.

GGT aktivitāte tika noteikta V/L ar kinētisku reakciju, izmantojot γ-GT liquicolor Colorimetric test, HUMAN, Vācija; aparatūra- Cobas Mira Plus.

Albumīna saturs asinīs noteikts g/L ar Albumin liquicolor. Photometric-Colorimetric test, BCG-method, Human, Vācija; aparatūra- Cobas Mira Plus.

Kopējais olbaltumvielu saturs asinīs noteikts g/L, izmantojot Total Protein Liquicolor, Photometric-Colorimetric Test for Total Protein, Biureth method, HUMAN, Vācija; aparatūra- Cobas Mira Plus.

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

Glikoze noteikta mmol/L ar fermentatīvu krāsu reakciju, izmantojot Glucosae liquicolor, GOD-PAP method, HUMAN, Vācija; aparatūra- Cobas Mira Plus.

Holesterīns noteikts mmol/L ar fermentatīvu krāsu reakciju, izmantojot Cholesterol liquicolor, CHOD-PAP method, HUMAN, Vācija; aparatūra- Cobas Mira Plus.

Dzelzs saturs asinīs noteikts mmol/L ar kolorimetrisku reakciju, izmantojot Iron Colorimetric Test with Ferrozine, Roche, Šveice; aparatūra- Cobas Mira Plus.

Tireoīdstimulējošais hormons (TSH) tika noteikts mIU/L ar imūnfluorescences metodi, izmantojot Ultrasensitive hTSH II, Abbott, ASV.

Reducētais glutations noteikts mg% ar kolorimetrisku metodi pēc Beutler, izmantojot fotoelektrisko kolorimetru KFK-2MP YXL 4,2.

α-fetoproteīns noteikts ng/L ar ELISA AFP noteikšanai (AxSYM system AFP, Abbott, ASV).

Hialuronskābe noteikta ng/ml, izmantojot Hyaluronic acid test kit (Corgenic Inc., ASV).

Citokeratīns 18 noteikts V/L ar testsistēmu M30 - Apoptosense® ELISA(PEVIVA, Zviedrija).

Citohroms C noteikts ng/mL ar human Cytochrome c ELISA (Bender MedSystems, Ausrtija).

5.5.5. Limfocītu subpopulāciju noteikšana perifērajās asinīs

Limfocītu subpopulācijas perifērajās asinīs absolūtos skaitļos/mkl noteiktas ar plūsmas citofluorimetrijas metodi, izmantojot diagnostikas komplektu Simultest IMK Plus, Becton Dickinson, ASV; aparatūra- plūsmas citofluorimetrs FACS Calibur (E4769) Software: SimulSET v 3.1 un citofluorimetrs F (Becton Dickinson, ASV).

Ar plūsmas citofluorimetrijas metodi tika noteiktas sekojošas limfocītu subpopulācijas:

CD_3 (T limfocīti),

CD_{19} (B limfocīti),

CD_3/HLA-DR (aktivētie T limfocīti),

HLA-DR (B limfocīti, monocīti, makrofāgi),

CD_{16} + CD_{56} (naturālie killeri),

CD_4 (T helperi),

CD_8 (T supresori),

noteikts arī ***CD_4/CD_8 indekss***.

Minētās metodes referentais intervāls pēc I. Hannet, F. Erkeller-Yuksel, V. Deneys et al. „Lymphocyte populations as function of age", Immunology today, June, 1992 (vecumam 18-70).

5.5.6. HLA genotipēšana

Imūnģenētiskos izmeklējumus veica Rīgas Stradiņa universitātes Imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijā. HLA genotipēšanu veica ar multipraimeru polimerāzes ķēdes reakcijas metodi. HLA II klases DRB1, DQA1 un DQB1 lokusu allēļu variantu molekulārāgenotipēšana veikta ar amplificēto DNS allēlēm specifisko divpakāpju amplificēšanas metodi. Pētījuma ietvaros ir veikta DRB1 klases 10 allēļu, DQA1 klases 8 allēļu un DQB1 klases 10 allēļu genotipēšana. To veica, izmantojot praimeru maisījumu, kas ražots AO „ДНК -Технология" (Krievija): ar gēna DRB1 10 allēļu variantiem, gēna DQA1 8 allēļu variantiem un gēna DQB1 10 allēļu variantiem. Amplificēšana izdarīta ar daudzkanālu amplifikatoru „MC-2" „ДНК - Технология" (Krievija).

5.5.7. Aknu audu bioptātu morfoloģiska izmeklēšana

Izmantota hematoksilīna eozīna standarta krāsojuma metode, 100-400 reižu palielinājums, „CAPA" mikroskops, Vācija.

5.5.8. Rezultātu statistiskā apstrāde

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot datorprogrammas SPSS un Microsoft Office Excel.

Pacientu grupu raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes, tika izvērtēti centrālās tendences rādītāji un izkliedes rādītāji – standartnovirze (SD) un standartkļūda (SE).

Pacientu grupu kvantitatīvo pazīmju analīzei izmantota dispersiju analīze – ANOVA. Kvalitatīvo pazīmju izvērtēšanai izmantots Pīrsona hī-kvadrāta rādītājs un Fišera eksaktais tests. Rādītāju atšķirības nozīme ir izvērtēta ar 5% statistiskās kļūdas varbūtību.

HLA allēļu biežums tika izskaitļots pēc formulas: f = n/2N, kur n = allēļu sastopamības biežums un N- pētījumā iesaistīto pacientu skaits. Izredžu attiecība (OR jeb odds ratio) tika izrēķināta pēc Woolf metodes, izmantojot formulu (axd)/(bxc), kur a - slimnieku skaits ar konkrēto allēli, genotipu vai haplotipu; b - slimnieku skaits, kuriem nav konkrētās allēles, genotipa vai haplotipa; c-veselo personu skaits ar doto allēli, genotipu vai haplotipu; d - veselo personu skaits, kuriem nav šīs allēles, genotipa vai haplotipa. Gadījumā, ja kāds no lielumiem a, b, c, vai d bija nulle, izredžu attiecība tika noteikta pēc Haldane modificētās formulas, kas paredzēta mazām skaitļu grupām, - [(2a+l)(2d+l)]/ [2b+l)(2c+l)]. Statistiskā ticamība tika noteikta pēc Fišera kritērija. 95% ticamības intervāls (95%CI) tika noteikts pēc formulas: 95% CI=InOR±l,96

Pētījuma dizains – retrospektīvs un prospektīvs.

6. REZULTĀTI, TO ANALĪZE

Pētījumā iekļautajiem HVHC pacientiem veikto un analizēto izmeklējumu un faktu uzskaitījums:

- demogrāfiskie rādītāji;
- esošās blakusslimības;
- aknu audu morfoloģiskās izmeklēšanas rezultāti;
- asins ainas raksturlielumu analīze;
- asins bioķīmisko izmeklējumu – ALAT, GGT, holesterīns, glikoze, Fe, GSH, bilirubīns, albumīns, gamma globulīni, AFP, rezultātu analīze;
- HLA II klases allēļu saistība ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti;
  - HLA II DRB1
    - gēnu allēļu sastopamība HVHC pacientiem un kontroles grupai,
    - gēnu allēles HVHC pacientiem saistībā ar terapijas efektivitāti;
  - HLA II-DQA1
    - gēnu allēļu sastopamība HVHC pacientiem un kontroles grupai,
    - gēnu allēles HVHC pacientiem saistībā ar terapijas efektivitāti;
  - HLA II-DQB1
    - gēnu allēļu sastopamība HVHC pacientiem un kontroles grupai,
    - gēnu allēles HVHC pacientiem saistībā ar terapijas efektivitāti;
- apoptozes un fibrozes marķieru saistība ar HVHC un etiotropās terapijas efektivitāti HVHC pacientiem
  - hialuronskābes koncentrācija kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti,
  - CK-18 neoepitopa koncentrācija kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti,
  - Cit.C koncentrācija kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti.

6.1. Pacientu demogrāfiskie rādītāji

6.1.1. Vecums, uzsākot terapiju

6.8. tabula

Pacientu vecums realdirona grupā

	N	Vecums gados ± SE	p
Neatbildētāji	50	36,1 ± 1,69	0,036
Atbildētāji	50	31,1 ± 1,63	
Kopā	100	33,6 ± 1,20	

6.9. tabula

Pacientu vecums kombinētās terapijas grupā

	N	Vecums gados ± SE
Neatbildētāji	53	36,9 ± 1,21
Atbildētāji	60	35,2 ± 1,13
Kopā	113	36,0 ± 0,83

6.10. tabula

Pacientu vecums summāri

	N	Vecums gados ± SE	p
Neatbildētāji	103	36,5 ± 1,03	0,025
Atbildētāji	110	33,3 ± 0,98	

Neatbildētāji gan realdirona grupā, kur p=0,036 (6.8. tabula), gan summārajos datos, kur p=0,025 (6.10.tabula), ir bijuši statistiski ticami vecāki kā atbildētāji, kas ļauj secināt, ka HVHC etiotropo terapiju vēlams uzsākt iespējami ātrāk.

6.1.2. Pacientu dzimums

6.11. tabula

Pacientu dzimums realdirona grupā

	N	Vīriešu skaits procentos	Sieviešu skaits procentos	p
Neatbildētāji	50	66,0	34,0	0,016
Atbildētāji	50	40,0	60,0	
Kopā	100	53,0	47,0	

6.12. tabula

Pacientu dzimums kombinētās terapijas grupā

	N	Vīriešu skaits procentos	Sieviešu skaits procentos
Neatbildētāji	53	67,9	32,1
Atbildētāji	60	56,7	43,3
Kopā	113	61,9	38,1

6.13. tabula

Pacientu dzimums summāri

	N	Vīriešu skaits procentos	Sieviešu skaits procentos	p
Neatbildētāji	103	67,0	33,0	0,009
Atbildētāji	110	49,1	50,9	
Kopā	213	57,7	42,3	

Starp atbildētājiem, analizējot summāros terapijas efektivitātes datus (6.13.tabula) biežāk sastopamas sievietes (p=0,008), to apstiprina arī realdirona grupas dati (6.11. tabula), kur p=0,009.

6.2. Blakusslimību analīze

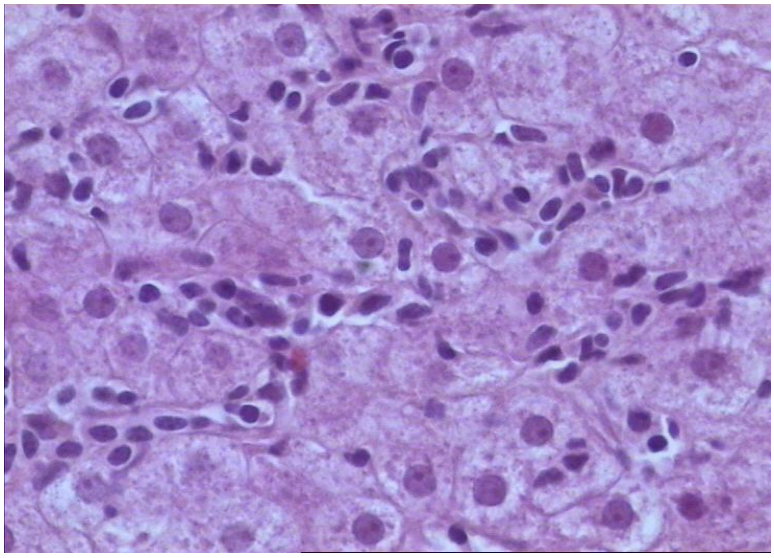
Abās pacientu grupās – atbildētāju un neatbildētāju, tika analizēta potenciāli HVHC terapijas efektivitāti ietekmējošu blakusslimību – adipozitāte, hereditāra hemohromatoze un cukura diabēts – esamība. Tomēr minētās slimības konstatētas reti: adipozitāte – 18, hereditāra hemohromatoze – 1 un 2. tipa cukura diabēts – 5 pacientiem. Bez tam arī ticamas atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem netika novērotas.

Atsevišķos gadījumos konstatētas arī citas blakusslimības – arteriālā hipertenzija, kuņģa čūlas slimība, hemofilija, hronisks kalkulozs holecistīts, nierakmeņu slimība, psoriāze, HBV infekcija, epilepsija u.c.. Arī šīs slimības, saskaņā ar mūsu rezultātiem, neietekmēja HVHC terapijas rezultātu. Faktiski lielākajai daļai pacientu, kas iekļauti šajā pētījumā, blakusslimības netika novērotas. Blakusslimību nebija 77,9 % pacientu kombinētās terapijas grupā un 66 % realdirona grupā.

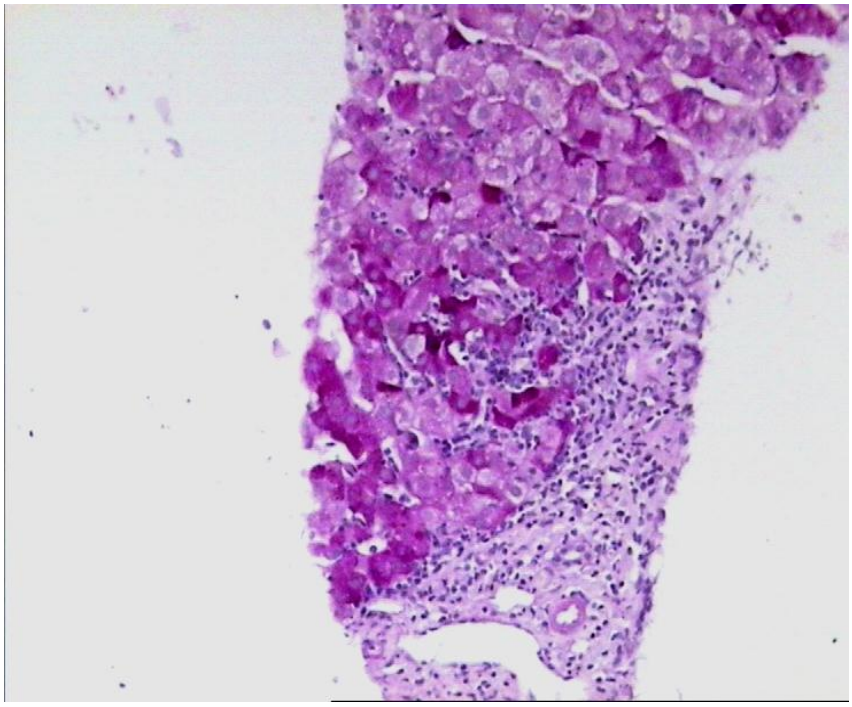
6.3. Aknu audu morfoloģiskā izmeklēšana

No pētījumā iekļautajiem 213 pacientiem APB veikta 207 pacientiem pirms terapijas uzsākšanas, 3 pacientiem izmeklējums nav veikts hemokoagulācijas traucējumu dēļ (1 pacients lietojis antikoagulantus, 2 ir hemofilija), 2 pacienti no APB veikšanas atteikušies, vienam manipulācija bijusi tehniski neveiksmīga, jo nav iegūti izmeklēšanai derīgi aknu audi.

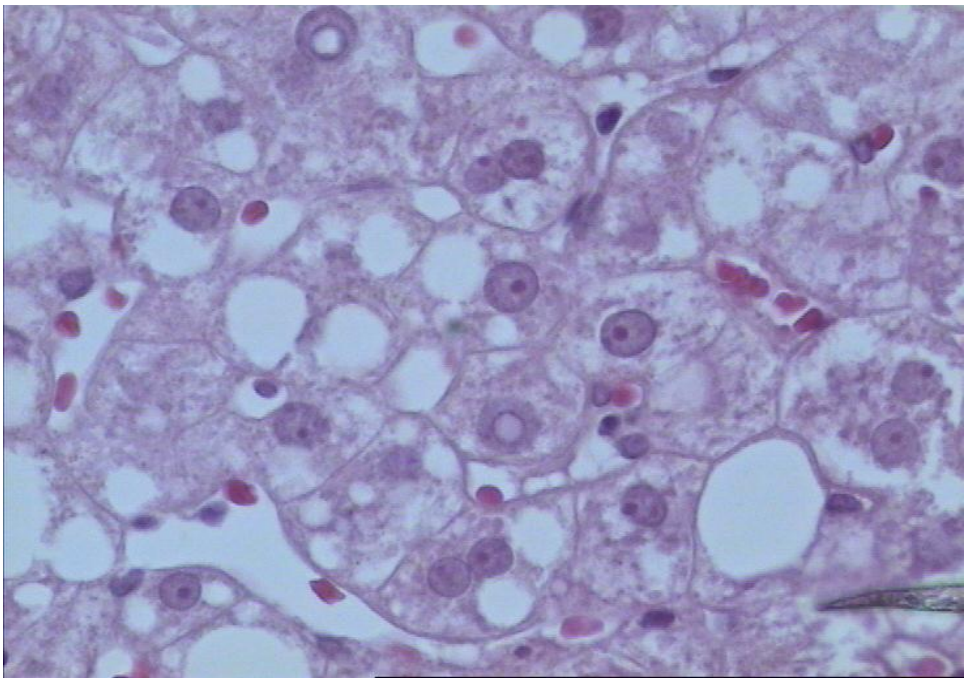
Aknu bioptātu morfoloģisko ainu izvērtēja speciālisti morfologi, aprakstot iekaisuma (6.1. un 6.2. att.), steatozes (6.3. un 6.4. att.), apoptozes (6.5. att.), fibrozes (6.6. un 6.7. att.) un cirotiskas (6.8. un 6.9. att.) izmaiņas apliecinošus faktus.



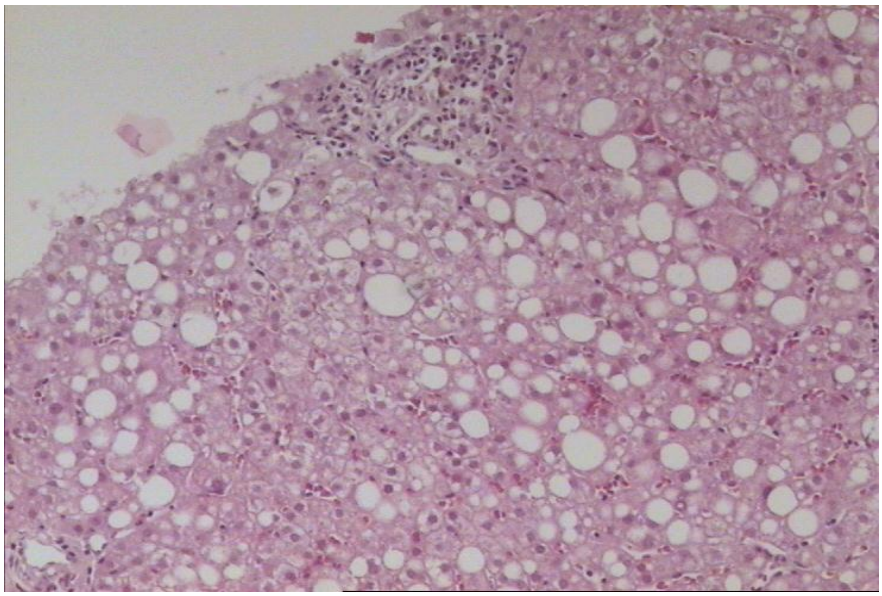
6.1. att. Intralobulāra iekaisuma aktivitāte aknu audos *core* bioptātā hroniska vīrushepatīta C gadījumā. Hematoksilīns – eozīns, sākotnējais palielinājums 400x, audu mikrofotogrāfija



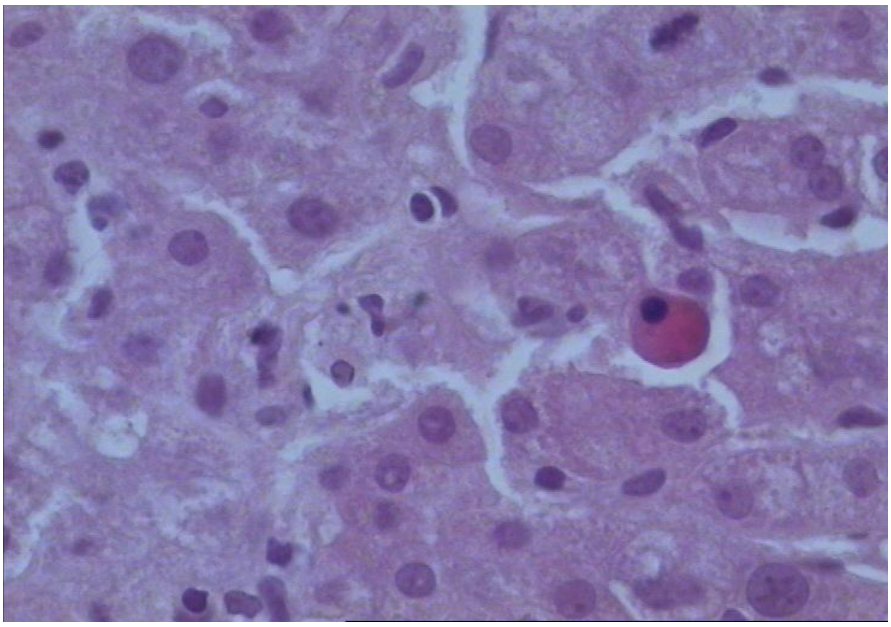
6.2. att. Periportāla aktivitāte aknu audos *core* bioptātā hroniska aktīva vīrushepatīta C gadījumā. PAS, sākotnējais palielinājums 50x, audu mikrofotogrāfija



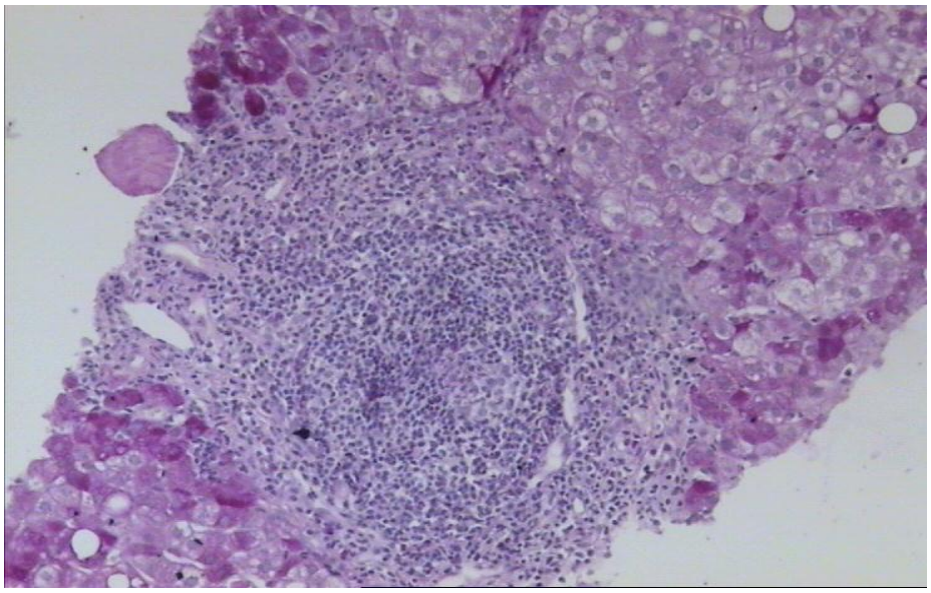
6.3. att. Smaga makromikrovezikulāra aknu steatoze. Hematoksilīns – eozīns, sākotnējais palielinājums 400x, audu mikrofotogrāfija



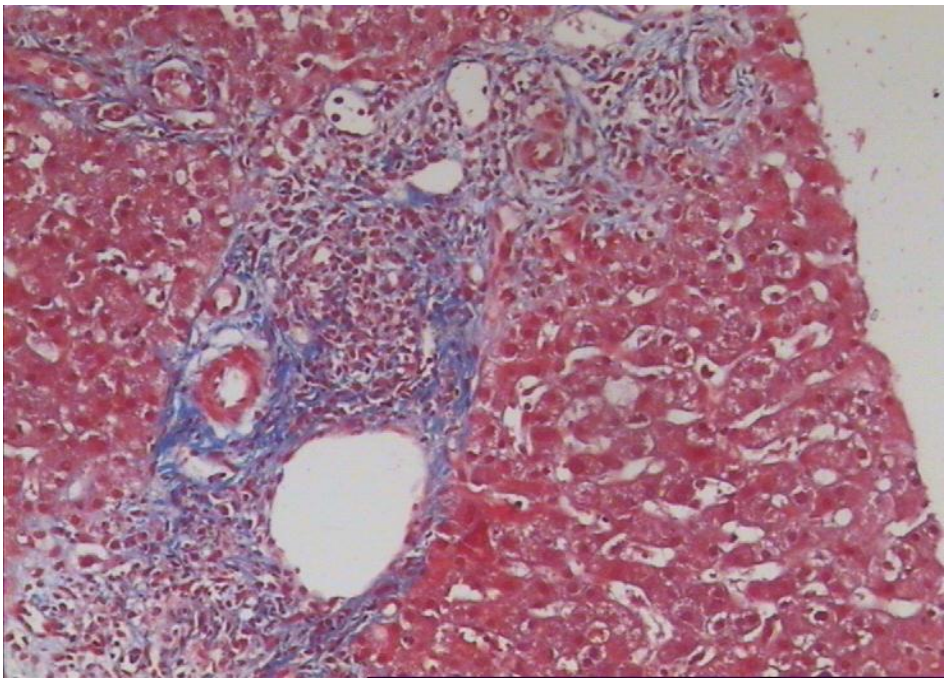
6.4. att. Smaga makromikrovezikulāra aknu steatoze. Hematoksilīns – eozīns, sākotnējais palielinājums 100x, audu mikrofotogrāfija



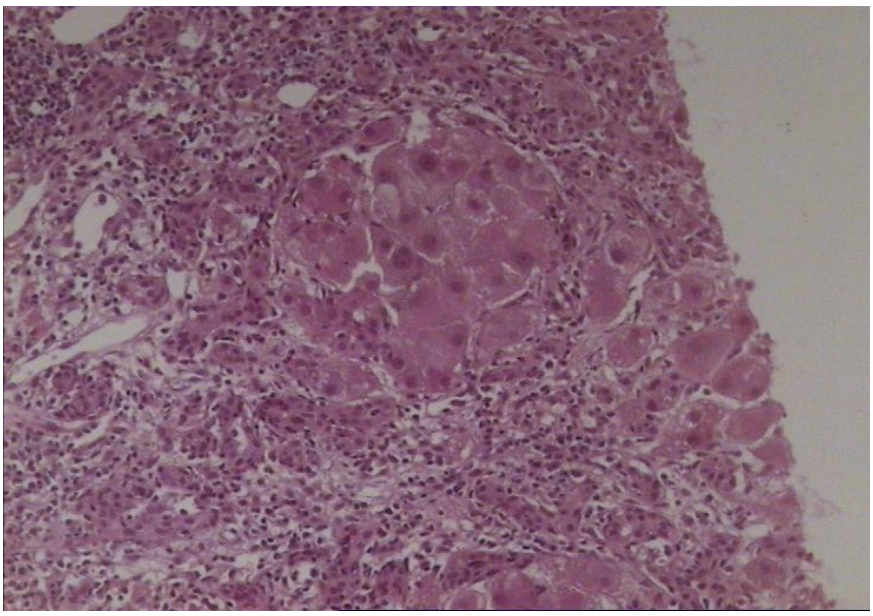
6.5. att. Apoptotisks ķermenītis aknu audos *core* bioptātā hroniska vīrushepatīta C gadījumā. Hematoksilīns – eozīns, sākotnējais palielinājums 400x, audu mikrofotogrāfija



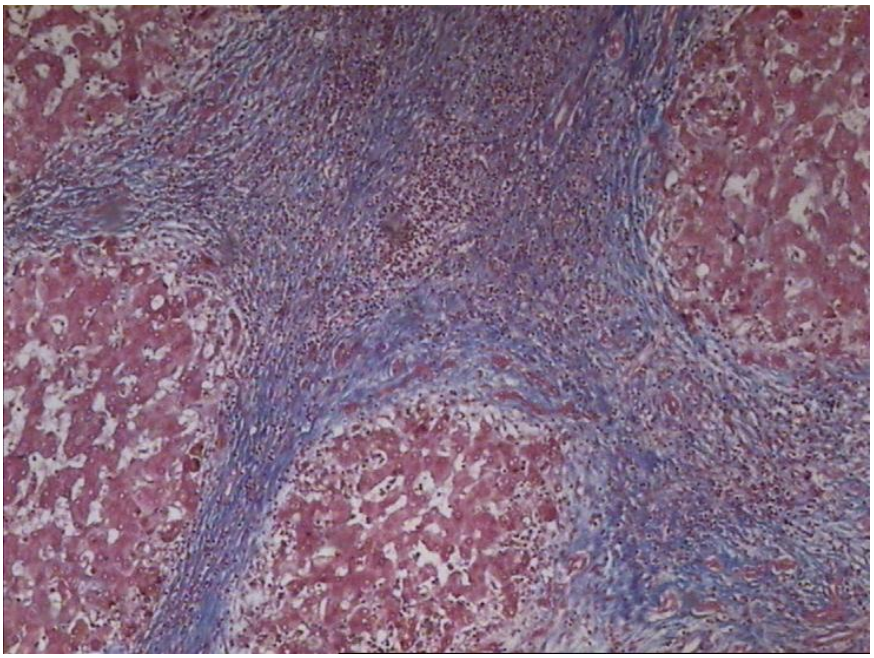
6.6. att. Portāla fibroze ar portālā lauka izteiktu paplašināšanos, limfoīda folikula klātbūtni portālajā laukā aknu audu *core* bioptātā hroniska aktīva vīrushepatīta C gadījumā. PAS, sākotnējais palielinājums 50x, audu mikrofotogrāfija



6.7. att. Portāla fibroze ar portālā lauka izteiktu paplašināšanos audu *core* bioptātā hroniska aktīva vīrushepatīta C gadījumā. Masona trihroma metode kolagēno šķiedru vizualizācijai, sākotnējais palielinājums 100x, audu mikrofotogrāfija



6.8. att. Aknu ciroze ar reģeneratoriem hepatocītu mezgliņiem saistaudos, izzudušu daiviņu arhitektūru. Hematoksilīns – eozīns, sākotnējais palielinājums 100x, audu mikrofotogrāfija



6.9. att. Aknu ciroze ar reģeneratoriem hepatocītu mezgliem plašos saistaudu laukos, izzudušu daiviņu arhitektūru. Masona trihtoms, sākotnējais palielinājums 50x, audu mikrofotogrāfija

Histoloģiska korelācija ar terapijas efektivitāti konstatēta pacientiem ar aknu fibrozi. Fibrozas izmaiņas aknu audos biežāk vērojamas neatbildētājiem kombinētās terapijas grupā, kur p=0.040 (6.15. tabula) un summārajā grupā, kur p=0,018 (6.16. tabula), bet realdirona grupā statistiskas atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem, kontekstā ar fibrozi, nav novērotas (6.14. tabula), kaut gan līdzīgas tendences iezīmējas ar abām pārējām grupām.

6.14. tabula

Aknu fibroze realdirona grupā

	N	Pacientu skaits ar aknu fibrozi	Pacientu skaits bez aknu fibrozes
Neatbildētāji	50	42	8
Atbildētāji	48	35	13
Kopā	98	77	21

6.15. tabula

Aknu fibroze kombinētās terapijas grupā

	N	Pacientu skaits ar aknu fibrozi	Pacientu skaits bez aknu fibrozes	p
Neatbildētāji	52	47	5	0,046
Atbildētāji	57	43	14	
Kopā	109	90	19	

6.16. tabula

Aknu fibroze summāri

	N	Pacientu skaits ar aknu fibrozi	Pacientu skaits bez aknu fibrozes	p
Neatbildētāji	102	89	13	0,022
Atbildētāji	105	78	27	
Kopā	207	167	40	

Steatoze un cirotiskas izmaiņas aknu audos nekorelēja ar pielietotās etiotropās terapijas rezultātu. Taču jāatzīmē, ka steatoze ir aprakstīta lielākajai daļai izmeklēto pacientu: 71,4 % pacientu realdirona grupā un 81,7 % kombinētās terapijas grupā. Noformējusies aknu ciroze konstatēta 4,1 % pacientu realdirona grupā un 4,6 % kombinētās terapijas grupā.

Biežāka fibrozes sastopamība pacientiem, kam netika sasniegta SVR, proti, neatbildētājiem, iespējams, norāda uz to, ka pacientu ārstēšana jāuzsāk pēc iespējas ātrāk, t.i., pirms fibrotiskās izmaiņas kļuvušas neatgriezeniskas.

6.4. Asins ainas raksturlielumu analīze

Tika analizēts leikocītu skaits, trombocītu skaits un Hb saturs. Leikocītu un trombocītu skaitā atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem terapijai nebija. Kombinēto terapiju saņēmušo pacientu grupā konstatēts (6.17. tabula), ka neatbildētājiem ir salīdzinoši augstāks Hb līmenis nekā atbildētājiem, gan pirms terapijas uzsākšanas – 15,2 g/dL un 14,5 g/dL attiecīgi (p=0,007), gan pabeidzot terapiju – 12,72 g/dL un 11,95 g/dL (p=0,012). Pirms terapijas uzsākšanas konstatētās izmaiņas neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem. Hb atbildētājiem terapijas beigās ir zem referentā līmeņa apakšējās robežas, kas ir raksturīga atrade pacientiem, kas ārstēti ar RBV, jo RBV izraisa eritrocītu hemolīzi. Neparedzēta atrade ir neizmainītais Hb līmenis neatbildētājiem,

pabeidzot terapiju. Tas vedina uz domu par iespējamu pacientu nelīdzestību, t.i., RBV nelietošanu vai nepietiekamu lietošanu un ar šo faktu saistītu terapijas neefektivitāti.

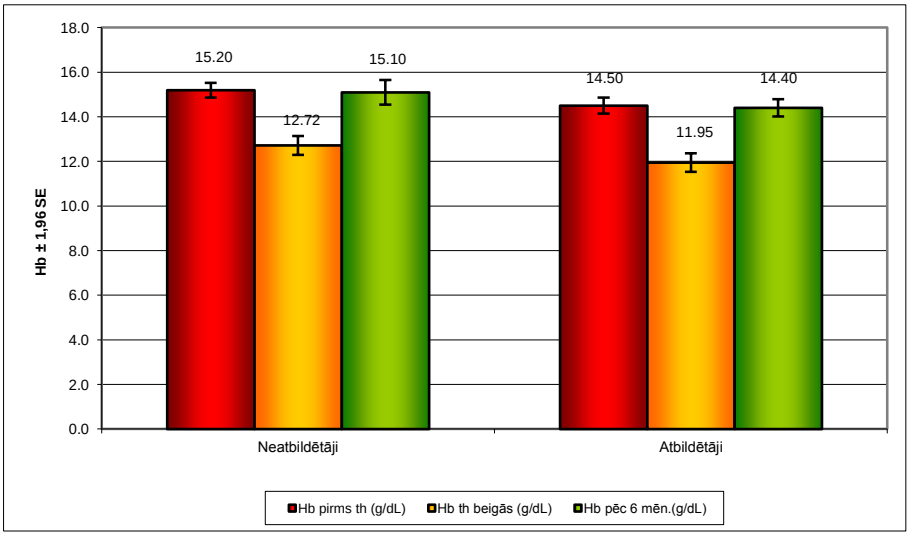
6.17. tabula

Hemoglobīna līmenis kombinētās terapijas grupā

	N	Hemoglobīns g/dL ± SE	p
Hb pirms terapijas			
Neatbildētāji	53	15,20 ± 0,17	0,007
Atbildētāji	60	14,50 ± 0,18	
Kopā	113	14,83 ± 0,18	
Hb terapijas beigās			
Neatbildētāji	53	12,72 ± 0,21	0,012
Atbildētāji	60	11,95 ± 0,21	
Kopā	113	12,31 ± 0,15	
Hb 6 mēnešus pēc terapijas			
Neatbildētāji	33	15,10 ± 0,28	0,043
Atbildētāji	55	14,40 ± 0,20	
Kopā	88	14,66 ± 0,17	

Hb statistiski ticami atšķiras visās analīžu noteikšanas reizēs. Atbildētājiem tas ir zemāks.

Līdzīgas Hb izmaiņas vērojamas arī summāro datu grupā (p=0,012), taču šeit Hb atbildētājiem neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem (12,66 g/dl), kas saistīts ar abu grupu pacientu datu apkopošanu, jo realdirona grupas pacienti nav saņēmuši RBV, līdz ar to nav iemesla pazemināties hemoglobīnam.



6.10. att. Hb rādītāji dimanikā

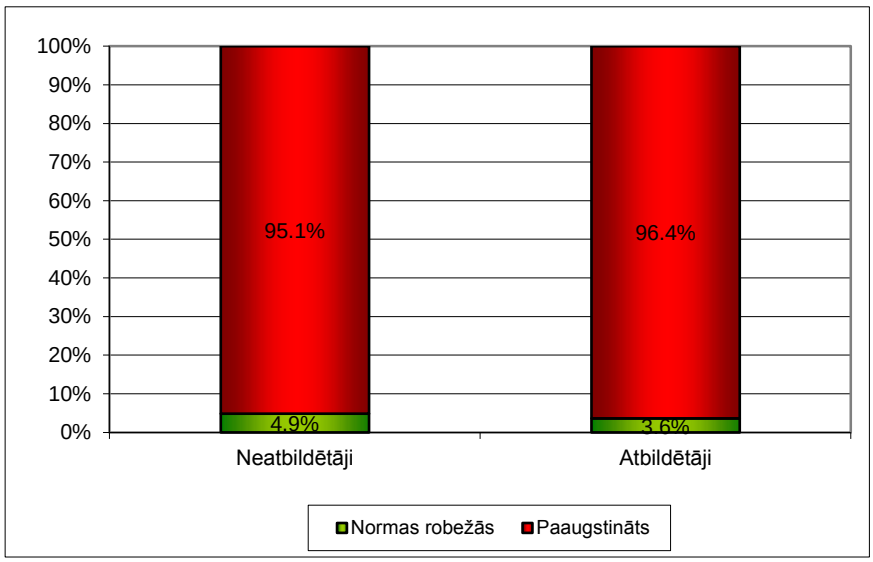
6.5. Asins bioķīmisko izmeklējumu rezultātu analīze

Darba gaitā pacientiem tika noteikti asins bioķīmiskie parametri: bilirubīna līmeni, AlAT aktivitāte, GGT, glikozes līmeni, kopējā holesterīna līmenis, kopējās olbaltumvielas, albumīns, gamma globulīns, Fe līmenis, ferritīns, GSH un AFP.

Bioķīmisko izmeklējumu rezultātu atspoguļojumā izmantoti summārie dati, kas veikti pirms terapijas uzsākšanas.

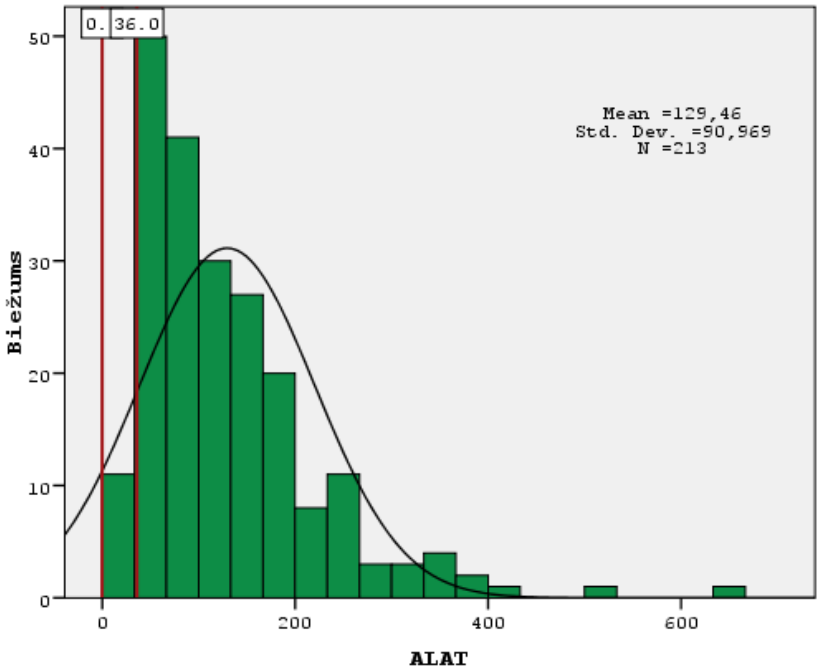
6.5.1. AlAT aktivitāte

AlAT aktivitāte ir noteikta visiem 213 pētījumā iekļautajiem pacientiem. Šī fermenta aktivitāte, saskaņā ar mūsu datiem (6.11. att.), pirms terapijas ir paaugstināta gan neatbildētājiem, gan atbildētājiem, tomēr bez statistiski konstatējamām atšķirībām.



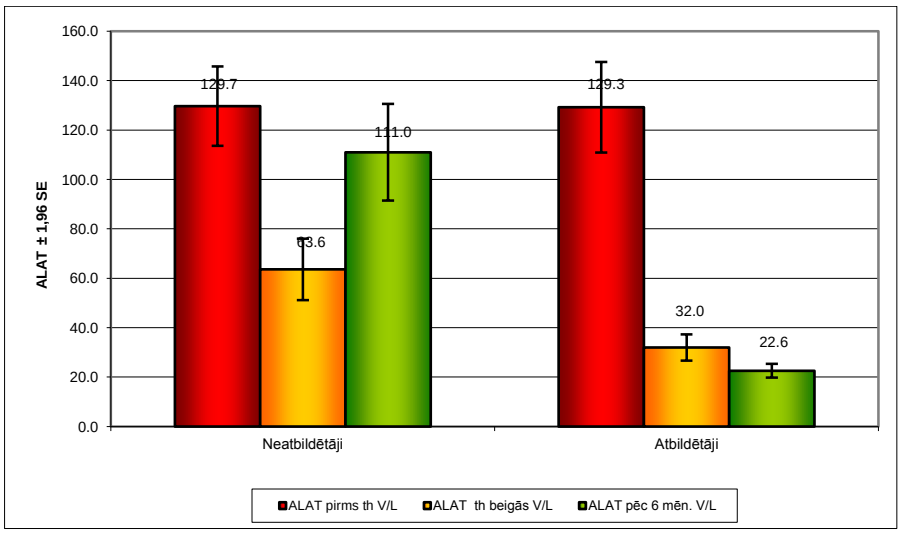
6.11. att. ALAT līmenis pirms terapijas

Vidējā AlAT aktivitāte (6.12. att.), pēc summārajiem datiem, terapijas uzsākšanas brīdī ir bijusi 129,46 V/L (SD=90,969). Vidējā vērtība, savstarpēji salīdzinot neatbildētājus un atbildētājus, praktiski ir identiska: 130 V/L un 129 V/L attiecīgi.



6.12. att. ALAT pirms terapijas V/L

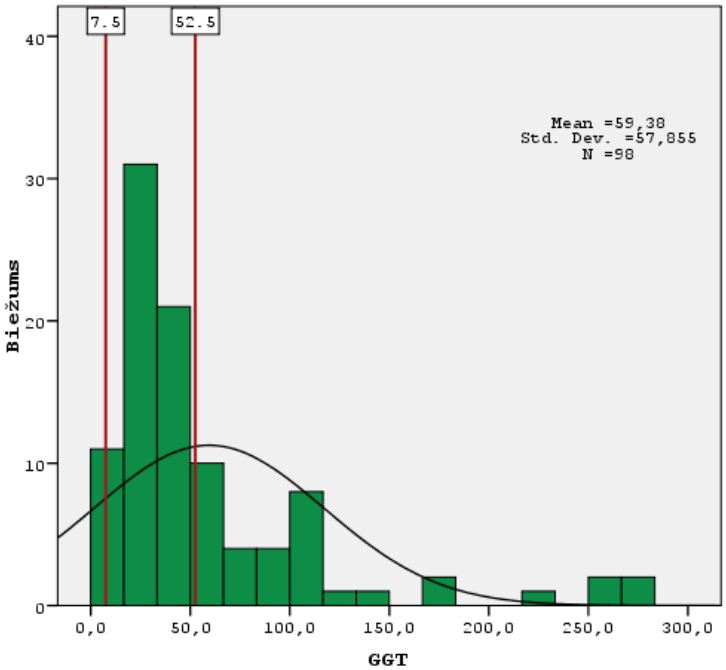
AlAT aktivitātē pirms terapijas starp neatbildētājiem un atbildētājiem statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas (6.13. att.).



6.13. att. ALAT rādītāji dinamikā

6.5.2. GGT aktivitāte

GGT aktivitāte pirms terapijas noteikta 98 pētījumā iekļautajiem pacientiem. Vidējā GGT vērtība pirms terapijas uzsākšanas (6.14. att.) ir 59,3 V/L (SD=57,855).



6.14. att. GGT pirms terapijas (V/L)

Izvērtējot GGT aktivitāti, konstatēts (6.18. tabula), ka tā ir paaugstināta 46,81 % terapijas neatbildētāju un tikai 21,57 % atbildētāju (p=0,008).

6.18. tabula

GGT novērtējums pirms terapijas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu GGT aktivitāti	Pacientu skaits ar paaugstinātu GGT aktivitāti	p
Neatbildētāji	47	25	22	0,008
Atbildētāji	51	40	11	0,010
Kopā	98	65	33	

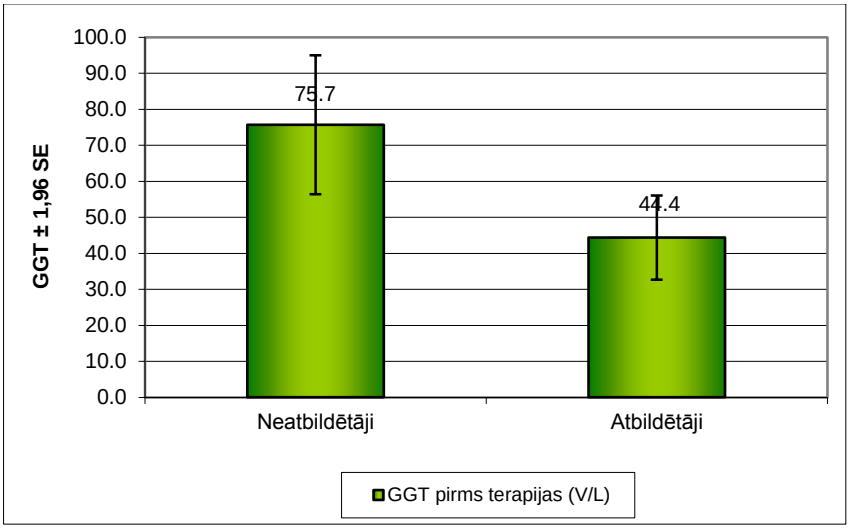
GGT ir augsti atšķirības ticamības rādītāji starp atbildētājiem un neatbildētājiem, gan pēc Pīrsona, gan pēc Fišera testa.

Izvērtējot GGT vidējās vērtības neatbildētāju un atbildētāju grupās, konstatēts, ka neatbildētāju grupā tā ir 75,681 V/L, kas ir ievērojami augstāka (p=0,007) par atbildētāju grupā konstatēto 44,353 V/L (6.19. tabula, 6.15. att.) un pārsniedz referentā intervāla (10-66 V/l vīriešiem; 5-39 V/l sievietēm) augšējo robežu.

6.19. tabula

GGT aktivitāte pirms terapijas

	N	GGT V/L ± SE	p
Neatbildētāji	47	75,68 ± 9,84	0,007
Atbildētāji	51	44,35 ± 5,97	
Kopā	98	59,37 ± 5,84	

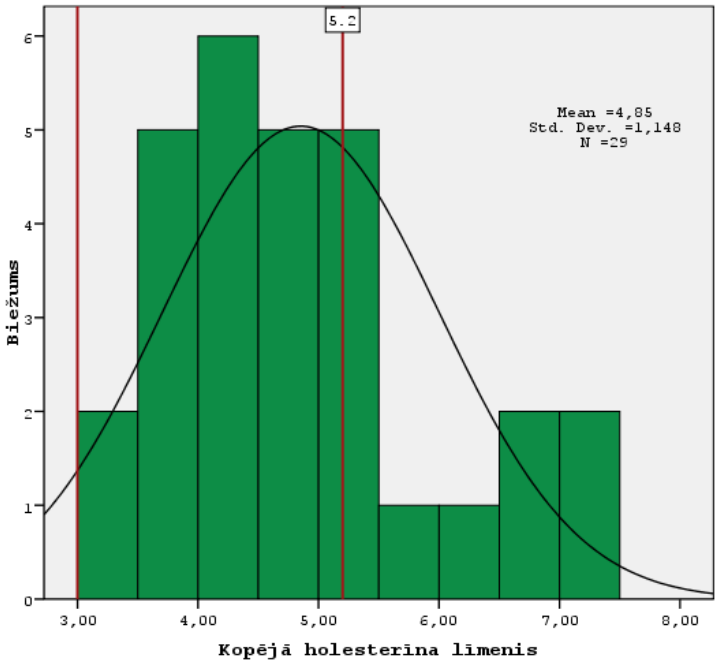


6.15. att. GGT rādītāji pirms terapijas

Paaugstinātais GGT līmenis terapijas neatbildētāju grupā, saskaņā ar mums pieejamo informāciju, nav saistīts ar alkohola vai medikamentu lietošanu, jo, kā jau iepriekš tika minēts, nopietnas blakusslimības pacientiem netika konstatētas un esošās blakusslimības neatšķīrās neatbildētāju un atbildētāju pacientu grupās. Bez tam HVHC etiotropā terapija netiek nozīmēta pacientiem ar aktīvu alkohola lietošanas anamnēzi.

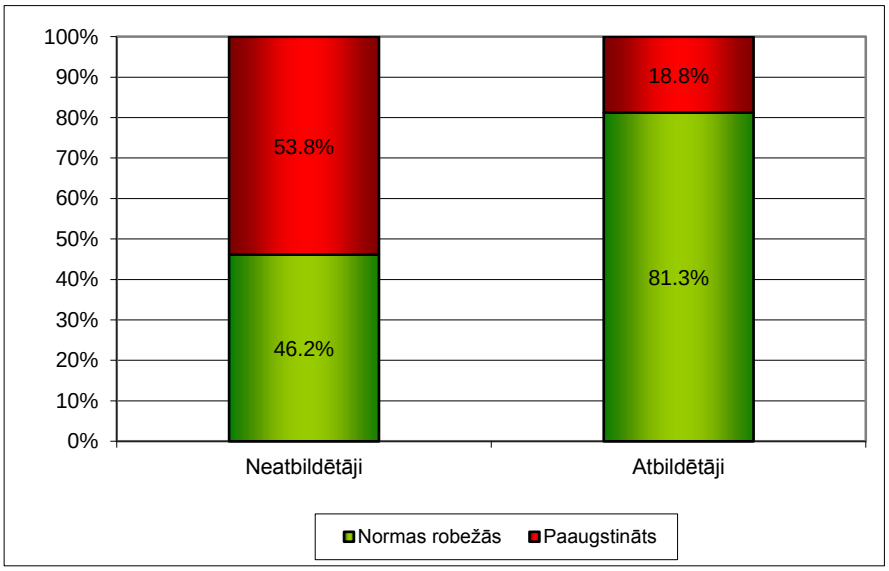
6.5.3. Kopējā holesterīna līmenis

Kopējā holesterīna līmenis pirms terapijas uzsākšanas noteikts 29 pacientiem un vidējā vērtība bijusi 4,85 mmol/L (SD=1,148). Šī vidējā vērtība neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem (6.16. att.).



6.16. att. Kopējā holesterīna līmenis pirms terapijas

Salīdzinot holesterīna daudzumu neatbildētājiem un atbildētājiem, konstatēts (6.17. att.), ka atbildētājiem biežāk, proti, 81,25 % gadījumu bijis neizmainīts holesterīna līmenis, savukārt neatbildētājiem holesterīna līmenis referentajā intervālā ir bijis 46,15 % gadījumu, bet paaugstināts 53,85 %.



6.17. att. Kopējā holesterīna līmenis pirms terapijas

Statistiska ticamība ar p=0,048 konstatēta pēc Pīrsona rādītāja, bet pēc Fišera testa līdz statistiskai ticamībai, kas ir p=0,064, nedaudz pietrūkst (6.20. tabula). Arī procentuālais sadalījums (6.17. attēls) apstiprina saistību starp paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni un sliktāku terapijas rezultātu.

6.20. tabula

Holesterīna novērtējums pirms terapijas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu holesterīna līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu holesterīna līmeni	p
Neatbildētāji	13	6	7	0,048 0,064
Atbildētāji	16	13	3	
Kopā	29	19	10	

Izvērtējot neatbildētāju un atbildētāju kopējā holesterīna vidējās vērtības, tās atšķiras minimāli: 5,01 mmol/L un 4,72 mmol/L attiecīgi, un bez statistiskas ticamības (6.21. tabula).

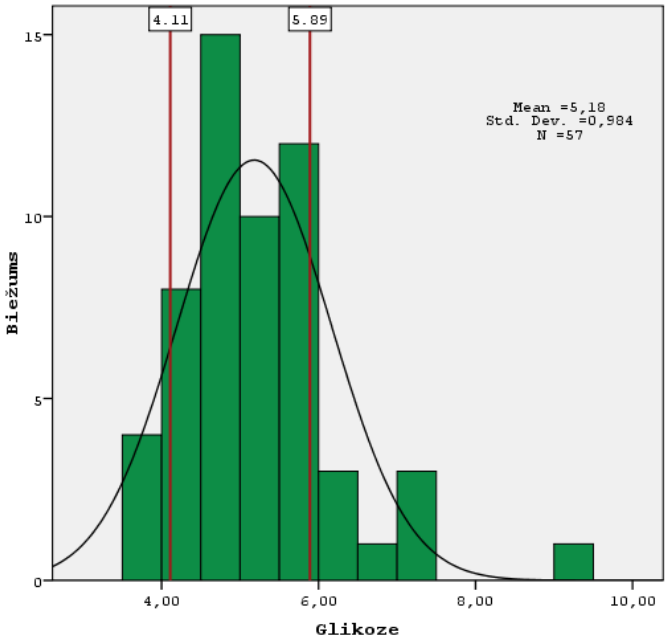
6.21. tabula

Kopējā holesterīna līmenis pirms terapijas

	N	Holesterīns mmol/L ± SE
Neatbildētāji	13	5,01 ± 0,369
Atbildētāji	16	4,72 ± 0,251
Kopā	29	4,85 ± 0,213

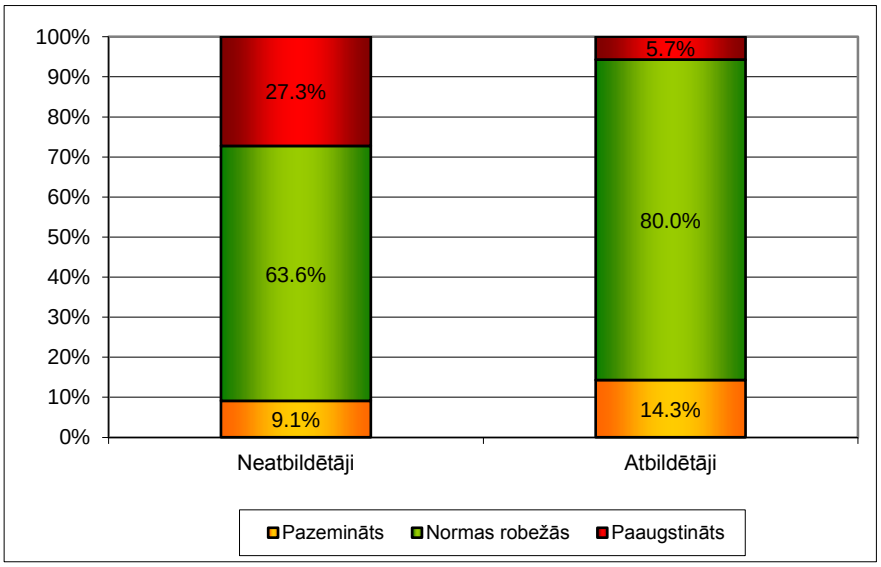
6.5.4. Glikozes līmenis

Glikozes līmenis pirms terapijas uzsākšanas noteikts 57 pacientiem un vidējā vērtība bijusi 5,18 mmol/L (SD=0,984). Tā neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem (6.18. att.).



6.18. att. Glikoze pirms terapijas (mmol/L)

Salīdzinot glikozes līmeni (6.19. att.) neatbildētājiem un atbildētājiem, vērojama tendence, ka atbildētājiem biežāk, t.i., 80 % gadījumu glikozes līmenis ir referentā intervāla ietvaros, pazemināts – 14,3 %, bet paaugstināts glikozes līmenis konstatēts tikai 5,7 % pacientiem ar SVR. Turpretim pacientiem, kam SVR terapijas rezultātā netika panākta, glikoze referentā intervāla ietvaros ir tikai 63,6 %, bet 27,3 % neatbildētāju ir konstatēts paaugstināts glikozes līmenis pirms terapijas uzsākšanas.



6.19. att. Glikozes līmenis pirms terapijas

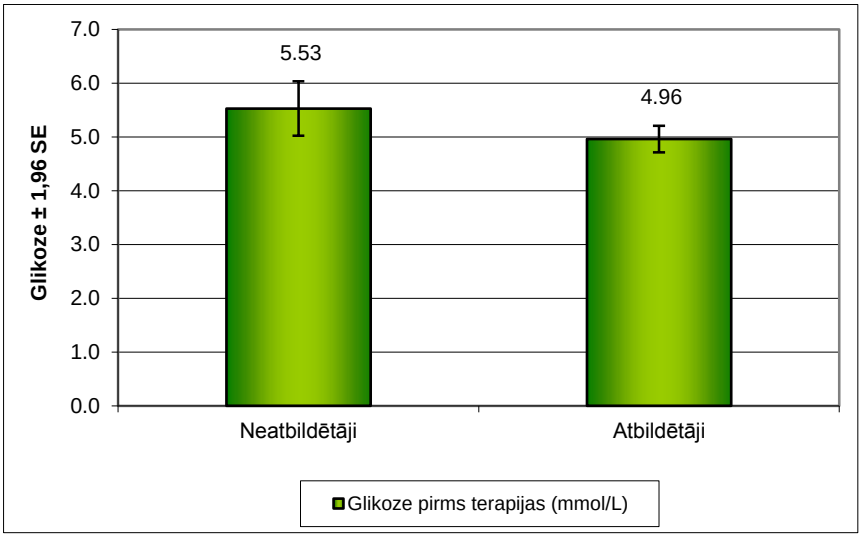
Konstatētie fakti norāda uz tendencēm glikozes līmeņa novirzēs.

Izvērtējot glikozes līmeņa vidējos rādītājus pirms terapijas uzsākšanas, ir konstatēta statistiski ticama (p=0,033) atšķirība starp neatbildētājiem un atbildētājiem. Neatbildētājiem vidējā glikozes vērtība ir bijusi augstāka kā atbildētājiem: 5,53 mmol/L un 4,96 mmol/L attiecīgi (6.22. tabula). Abas vidējās vērtības gan neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem. Tomēr klīniskajai praksei fakts ir noteikti noderīgs.

6.22. tabula

Glikozes līmenis pirms terapijas

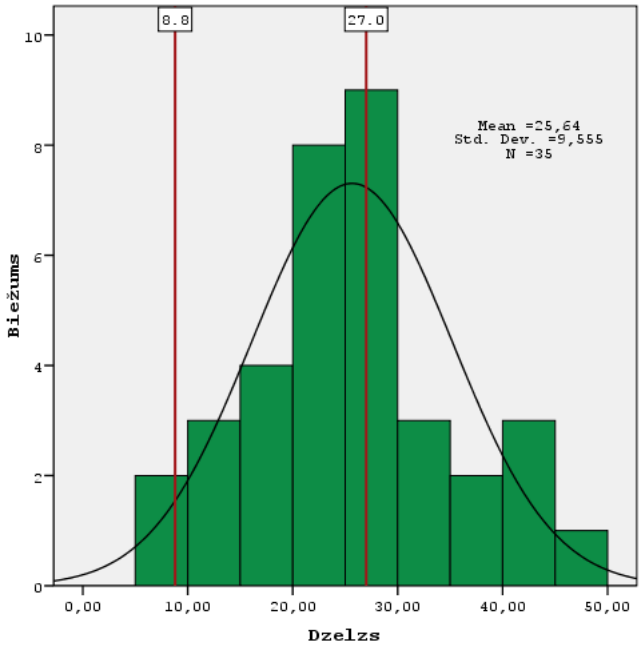
	N	Glikoze mmol/L ± SE	p
Neatbildētāji	22	5,53 ± 0,258	0,033
Atbildētāji	35	4,96 ± 0,127	
Kopā	57	5,18 ± 0,130	



6.20. att. Glikozes rādītāji pirms terapijas

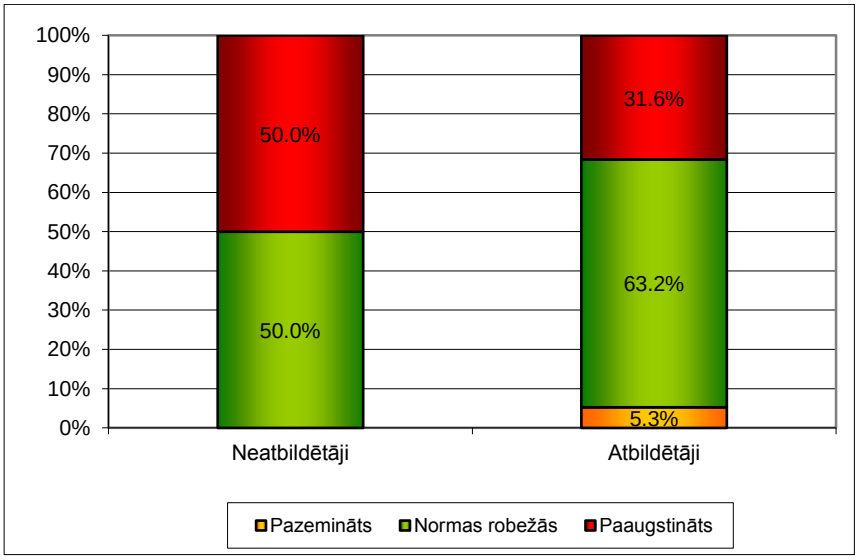
6.5.5. Fe līmenis

Vidējā Fe vērtība, kas noteikta pacientiem pirms terapijas uzsākšanas (6.21. att.), ir 25,64 mkmol/L (SD=9,555).



6.21. att. Dzelzs koncentrācija asinīs pirms terapijas (mkmol/L)

Izvērtējot Fe līmeņa atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem terapijai, statistiski ticamas atšķirības nav konstatētas, taču ir vērojama tendence, ka lielākā daļa, kas ir 63,16 % pacientu – atbildētāju, ir bijuši ar neizmainītu Fe līmeni, 31,58 % šīs grupas pacientu Fe līmenis, uzsākot terapiju, ir bijis paaugstināts, un tikai 5,26 % tas bijis pat pazeminās. Savukārt starp neatbildētājiem pacientu ar pazeminātu Fe līmeni asinīs nav bijis, vienlīdzīgi ir sadalījies pacientu daudzums ar paaugstinātu Fe un neizmainītu Fe līmeni asinīs (6.22. att.).

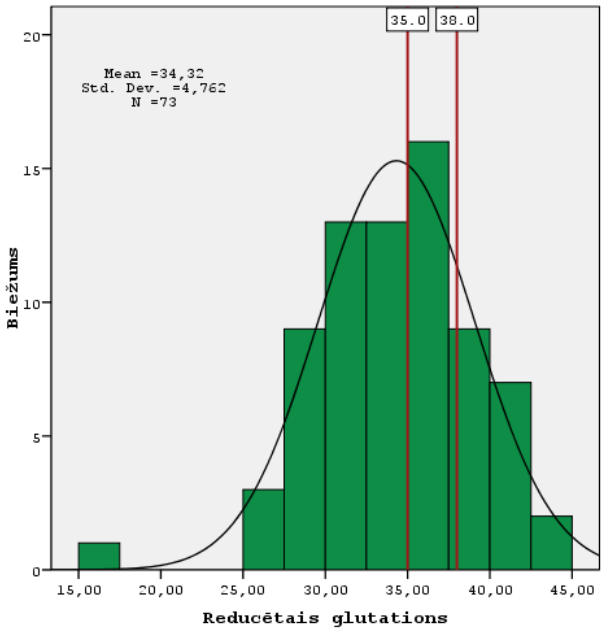


6.22. att. Dzelzs līmenis pirms terapijas

Fe vidējās vērtības pirms terapijas uzsākšanas atbildētājiem ir 23,81 mkmol/L, neatbildētājiem 27,82 mkmol/L, statistiskas atšķirības starp abām grupām šeit nav konstatētas, abas vidējās vērtības arī neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem, kaut gan neatbildētāju grupā vērtība tuvojas referentā intervāla augšējai robežai – 28 mkmol/L.

6.5.6. Reducētais glutations (GSH)

Pirms terapijas uzsākšanas noteikta GSH koncentrācija parāda (6.23. att.), ka vidējā GSH vērtība ir 34,32 mg/% (SD=4,762).

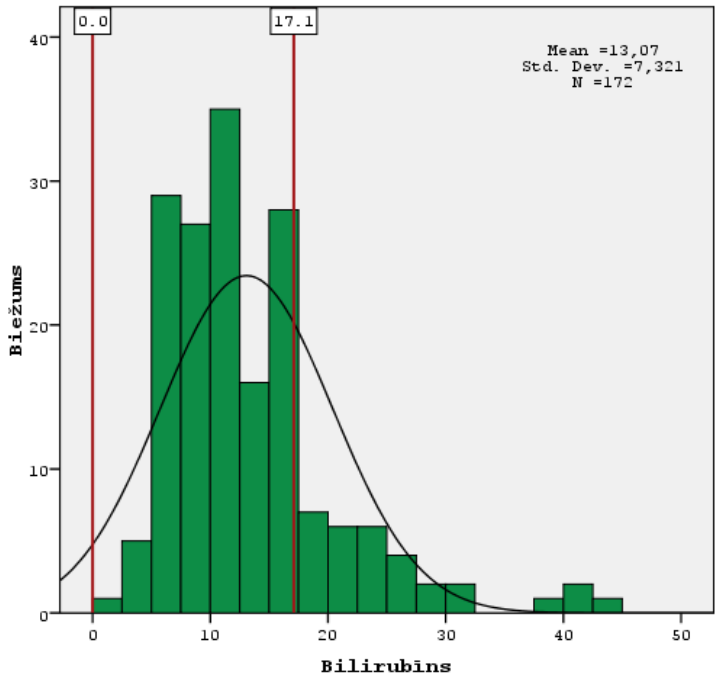


6.23. att. Reducētais glutations asinīs pirms terapijas (mg/%)

GSH koncentrācija pirms terapijas uzsākšanas vairumā gadījumu ir bijusi pazemināta, arī vidējā vērtība ir zem referentā intervāla apakšējās robežas. Statistiski ticamas atšķirības starp GSH koncentrāciju atbildētājiem un neatbildētājiem nav konstatētas. Tomēr abās grupās GSH vidējās vērtības ir zem referentā intervāla apakšējās robežas: atbildētājiem 33,83 mg/%, neatbildētājiem 34,95 mg/%.

6.5.7. Bilirubīna līmenis

Bilirubīna līmeņa noteiktā vidējā vērtība ir 13,07 mkmol/L (SD 7,321), kas atbilst referentajam intervālam (6.24. att.).

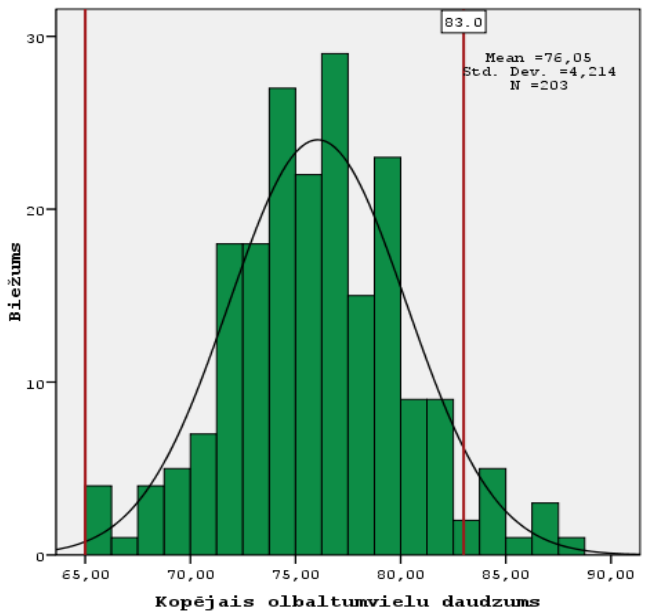


6.24. att. Bilirubīna koncentrācija pirms terapijas (mkmol/L)

Atrade nav pārsteidzoša, jo hronisku hepatītu, it īpaši HVHC, gadījumā dzelte vērojama reti. Atšķirības starp atbildētāju un neatbildētāju uz terapiju bilirubīna līmenī nav. Abu grupu vidējie rādītāji atbilst referentajam intervālam.

6.5.8. Kopējās olbaltumvielas

Kopējo olbaltumvielu daudzums ir noteikts 203 pacientiem. Vidējā vērtība 76,05 g/L (SD=4,214) un tā atbilst referentajam intervālam (6.25. att.).

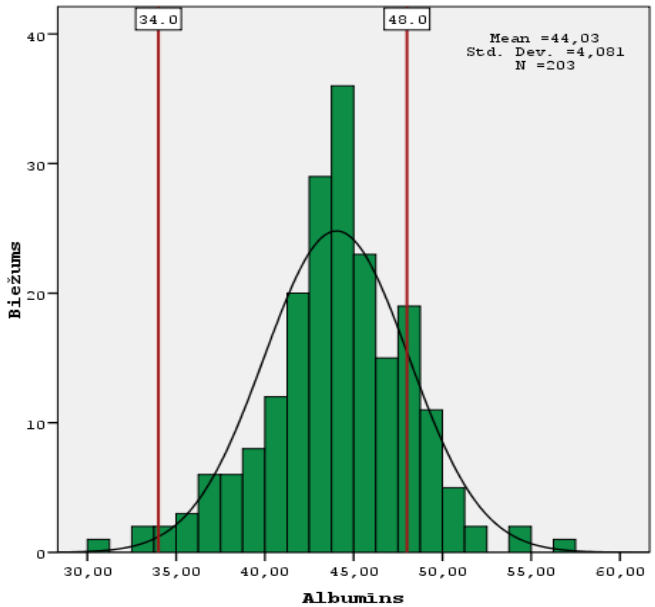


6.25. att. Kopējais olbaltumvielu daudzums asinīs pirms terapijas (g/L)

Atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem kopējo olbaltumvielu daudzumā nav, abu grupu vidējās vērtības – 76,52 g/L atbildētāju gadījumā un 75,57 g/L neatbildētāju gadījumā – atbilst referentā intervāla ietvariem.

6.5.9. Albumīns

Albumīna daudzums asinīs ir noteikts 203 pacientiem. Vidējā albumīna vērtība 44,03 g/L (SD=4,081), kas atbilst referentajam intervālam (6.26. att.).



6.26. att. Albumīna koncentrācija asinīs pirms terapijas (g/L)

Albumīna daudzuma (6.23. tabula) vidējā vērtība pirms terapijas uzsākšanas atbildētājiem ir statistiski ticami augstāka nekā neatbildētājiem attiecīgi 44,77 g/L un 43,27 g/L (p=0,008). Taču abi lielumi neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem.

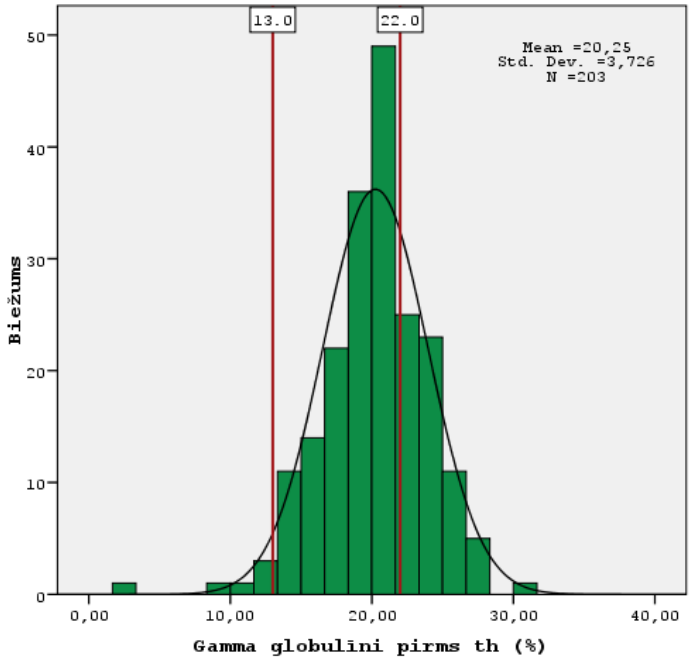
6.23. tabula

Albumīna daudzums pirms terapijas

	N	Albumīns g/L ± SE	p
Neatbildētāji	100	43,27 ± 0,41	0,008
Atbildētāji	103	44,77 ± 0,39	

6.5.10. Gamma globulīni

Gamma globulīni noteikti 203 pacientiem un to vidējā vērtība 20,25 % (SD=3,726), kas arī atbilst referentā intervāla robežām (6.27. att.).



6.27. att. Gamma globulīnu koncentrācija asinīs pirms terapijas (%)

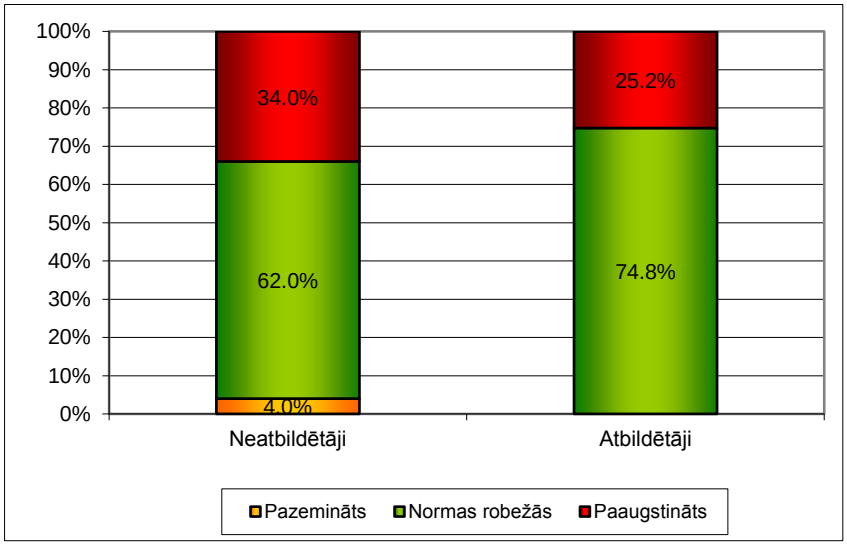
Salīdzinot atbildētāju un neatbildētāju γ globulīnu vidējās vērtības, statistiski ticamas atšķirības nav konstatētas, abās grupās γ globulīnu vērtības ir referentā intervāla ietvaros: 19,99 % atbildētājiem un 20,52 % neatbildētājiem.

Taču, veicot kvalitatīvu gamma globulīnu līmeņa salīdzinājumu starp neatbildētājiem un atbildētājiem, konstatēts, ka starp atbildētājiem ir vairāk pacientu ar neizmainītu γ globulīnu līmeni – 74,8 %, salīdzinot ar 62 % neatbildētāju gadījumā. Neatbildētājiem biežāk ir bijis novērots paaugstināts γ globulīnu līmenis – 34 % salīdzinot ar 25,2 % atbildētāju ar p=0,036 (6.25. tabula, 6.28. att.).

6.24. tabula

Gamma globulīna novērtējums pirms terapijas

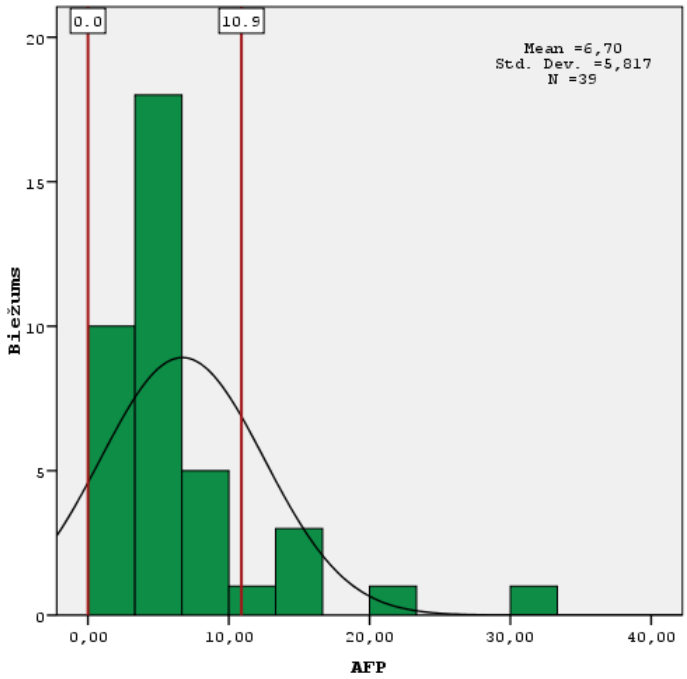
	N	Pacientu skaits ar pazeminātu γ globulīnu līmeni	Pacientu skaits ar neizmainītu γ globulīnu līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu γ globulīnu līmeni	p
Neatbildētāji	100	4	62	34	0,036
Atbildētāji	103	0	77	26	
Kopā	203	4	139	60	



6.28. att. Gamma globulīna novērtējums pirms terapijas

6.5.11. Alfa fetoproteīns

Vidējā AFP vērtība, kas noteikta izmeklējamajiem pacientiem, ir 6,70 ng/mL (SD=5,817), kas atbilst referentā intervāla ietvariem (6.29. att.).



6.29. att. AFP koncentrācija pirms terapijas (ng/ml)

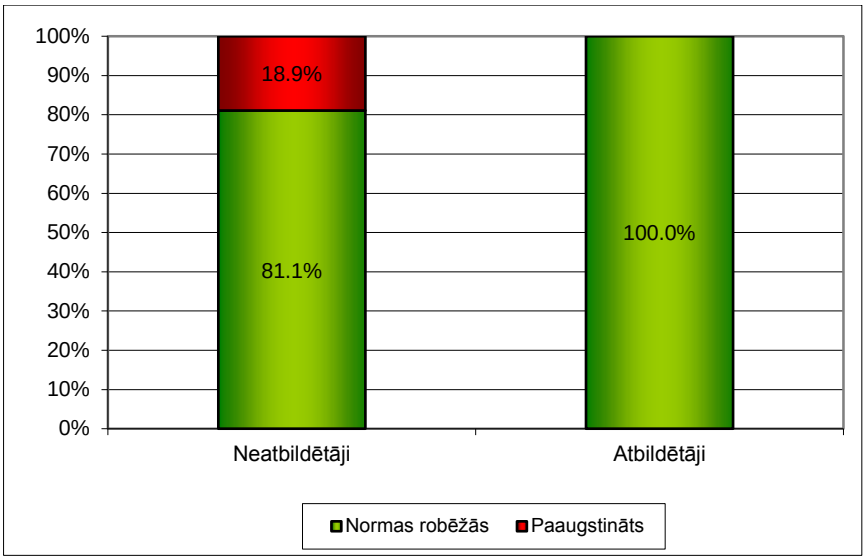
Salīdzinot atbildētāju un neatbildētāju vidējās AFP vērtības, statistiski ticamas atšķirības nav konstatētas, abās grupās AFP, uzsākot terapiju, ir referentā intervāla ietvaros: 6,83 ng/ml atbildētājiem un 6,61 ng/mL neatbildētājiem.

Atkārtoti izvērtējot AFP līmeni terapijas atbildētāju un neatbildētāju grupās (kopumā izmeklēti 62 pacienti) sešus mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas, konstatēts (6.26.tabula), ka starp pacientiem, kuri terapijas rezultātā ir atbrīvojušies no HCV, AFP līmenis ir normas robežās visos gadījumos, bet terapijas neatbildētāju vidū 18,9 % pacientu AFP līmenis ir bijis ticami (p=0,021)paaugstināts (6.25. tabula, 6.30., 6.31.att.).

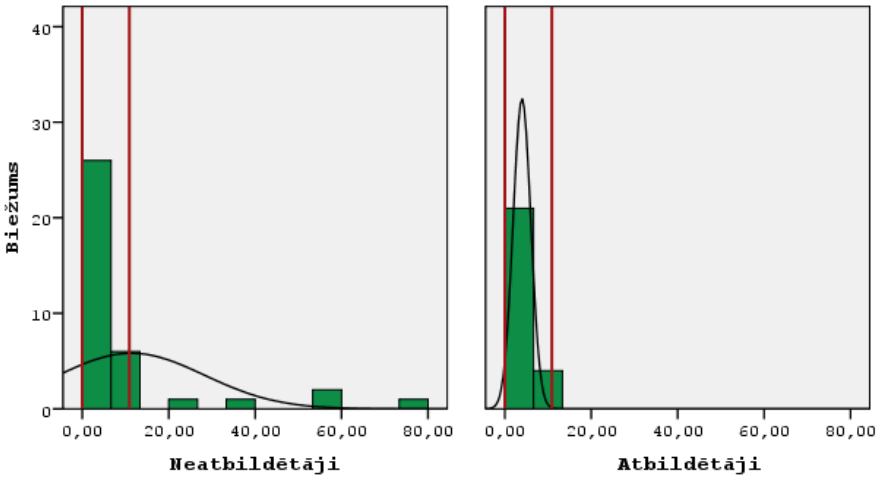
6.25. tabula

AFP novērtējums 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu AFP līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu AFP līmeni	p
Neatbildētāji	37	30	7	0,035
Atbildētāji	25	25	0	
Kopā	62	55	7	



6.30. att. AFP novērtējums 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas



6.31. att. AFP 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas (ng/mL)

Ticamas atšķirības ir vērojamas, arī kvantitatīvi salīdzinot atbildētāju un neatbildētāju vidējās AFP vērtības sešus mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas (6.26. tabula). Atbildētājiem APF vidējā vērtība ir bijusi 3,97 ng/mL, savukārt neatbildētājiem 11,34 ng/mL (p=0,035). Neatbildētāju gadījumā AFP vidējā vērtība pārsniedz referentā intervāla augšējo robežu. Šī atrade var apliecināt turpinošos fibrotiskā procesa progresiju pacientiem, kuriem nav izdevies atbrīvoties no vīrusa.

6.26. tabula

AFP līmenis 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas

	N	AFP ng/mL ± SE	p
Neatbildētāji	37	11,34 ± 2,78	0,035
Atbildētāji	25	3,97 ± 0,41	

6.5.12. Tireoīdstimulējošais hormons (TSH)

Zinot, ka VHC etiotropās terapijas nopietna blakne var būt vairogdziedzera bojājums, noteicām TSH.

Lielākajai daļai pacientu (n=116) pirms terapijas ir noteikts TSH līmenis, kura vidējā vērtība 1,222 mSV/L (SD=0,693). Tā atbilst referentajam intervālam un ir praktiski vienāda atbildētājiem un neatbildētājiem: 1,21 mSV/L un 1,24 mSV/L.

6.6. HLA II klases allēļu saistība ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti

Imūnģenētiskās izmeklēšanas gaitā tika analizēta HLA II klases DRB1, DQA1 un DQB1 allēļu sastopamība starp HVHC pacientiem kopumā. Noteicām HLA II klases DRB1, DQA1 un DQB1 allēles pacientiem, kas saņēma HVHC etiotropo terapiju. Noteicām šo allēļu korelāciju ar HVHC terapijas saturu, proti, izmantotajiem medikamentiem un ārstēšanas rezultātu.

Kopumā izmeklēti 168 pacienti, kas sadalīti grupās, atkarībā no pielietotās terapijas satura un rezultāta:

- pacienti, kas saņēma kombinētu PEG INF + RBV terapiju un tā ir bijusi efektīva (n=59),
- pacienti, kas saņēma kombinētu PEG INF + RBV terapiju un tā nav bijusi efektīva (n=45),
- pacienti, kas saņēma α INF (Realdirons) monoterapiju un tā ir bijusi efektīva (n=30),
- pacienti, kas saņēma α INF (Realdirons) monoterapiju un tā nav bijusi efektīva (n=34).

Kā kontroles grupa izmantots materiāls no RSU Klīniskās Imunoloģijas un Imūnģenētikas starpkatedru laboratorijas datu bāzes: HLA izmeklējumi veseliem asins donoriem.

6.27. tabula

HLA II-DRB1gēnu allēļu sastopamība HVHC pacientiem un kontroles grupai

DRB1* allēles	HVHC (n=336)	Kontroles grupa (n=200)	OR	p
*01	48	31	0.91	< 0,701
*15	49	45	**0,59**	**< 0,020**
*03	43	14	**1.95**	**< 0,035**
*04	39	23	1,01	< 0,970
*05	83	33	**1,66**	**< 0,026**
*06	29	28	**0,56**	**< 0,034**
*07	42	4	**7,0**	**< 0,000**
*08	3	14	**0,12**	**< 0,000**
*09	0	2	-	-
*10	0	5	-	-

Analizējot HLA II-DRB1 gēnu allēļu sastopamību HVHC pacientiem (6.27.tabula), apvienojot visu pētījumā iesaistīto pacientu datus, noskaidrojās, ka statistiski ticami biežāk HVHC pacientiem sastopamas allēles ir DRB1*03 (p<0,035), DRB1*05 (p<0,026) un DRB1*07 (p<0,000). Savukārt, reti sastopamas allēles DRB1*06 (p,0,0034), DRB1*08 (p<0,000) un DRB1*15 (p<0,020).

6.28. tabula

HLA II-DRB1 gēnu allēles HVHC pacientiem saistībā ar terapijas veidu

DRB1* allēles	*01	*15	*03	*04	*05	*06	*07
Efektīva kombinētā (PEG INF+RBV) terapija; n=59	0,14	0,14	0,13	**1,97/ p<0,014**	0,21	**4,29/ p<0,003**	0,03
Neefektīva kombinētā (PEG INF+RBV) terapija; n=45	0,16	0,16	0,12	0,08	0,62/0,01	0,06	0,18/0,005

6.28. tabulas turpinājums

DRB1* allēles	*01	*15	*03	*04	*05	*06	*07
Efektīvs Realdirons n=30	**2,58/0,071**	0,13	0,13	0,08	0,22	0,07	0,13
Neefektīvs Realdirons n= 34	0,09	0,16	0,13	0,53/0,065	0,77	0,74	1,15
Kontroles grupa n=100	0,16	0,23	0,07	0,12	0,17	0,15	0,02

Analizējot HLA II-DRB1 allēļu sastopamību HVHC pacientiem saistībā ar etiotropās terapijas veidu un efektivitāti, konstatēts (6.28.tabula), ka pacientiem ar allēli DRB1*01 (p<0,071) efektīva izrādās pat INF (Realdirona) monoterapija, pacientiem ar allēlēm DRB1*04 (p<0,014) un DRB1*06 (p<0,003) ir efektīva kombinēta PEG INF + RBV terapija.

6.29. tabula

HLA II-DQA1gēnu allēļu sastopamība HVHC pacientiem un kontroles grupai

DQA1* allēles	HVHC (n=336)	Kontroles grupa (n=200)	OR	P
*0101	43	30	0,83	< 0,473
*0102	46	42	**0,60**	**< 0,027**
*0103	33	16	1,25	< 0,479
*0201	56	22	**1,62**	**< 0,072**
*0301	45	27	0.99	< 0,972
*0401	17	8	1,28	< 0,574
*0501	96	48	1,27	< 0,249**
*0601	-	7	-	-

Starp HVHC pacientiem (6.29. tabula) biežāk sastopama HLA II-DQA1 gēnu allēle *0201 (p<0,072), retāk HLA II-DQA1*0102 (p<0,102).

6.30. tabula

HLA II-DQA1 gēnu allēles HVHC pacientiem saistībā ar etiotropo terapiju

DQA1* allēles	*0101	*0102	*0103	*0201	*0301	*0401
Efektīva kombinētā (PEG INF+RBV) terapija; n=59	0,14	0,13	0,11	0,14	**2,42/ p<0,05**	0,05
Neefektīva kombinētā (PEG INF+RBV) terapija; n=45	0,14	0,14	0,09	0,78/0,051	0,08	0,08
Efektīvs Realdirons n=30	**1,59/ p<0,04**	0,15	0,08	0,17	0,13	0,02
Neefektīvs Realdirons n= 34	0,09	0,13	0,08	0,19	0,15	0,37/0,38
Kontroles grupa n=100	0,15	0,21	0,08	0,11	0,13	0,04

Izvērtējot HLA II-DQA1 gēnu allēļu sastopamību (6.30.tabula) saistībā ar pielietoto HVHC terapiju, konstatēta sekojoša sakarība: pacientiem ar allēli DQA1*0101 (p<0,04) efektīva ir bijusi INF (Realdirons) monoterapija, bet pacientiem ar allēli DQA1*0301 (p<0,05) ir efektīva kombinētā terapija.

6.31. tabula

HLA II-DQB1gēnu allēļu sastopamība HVHC pacientiem un kontroles grupai

DQB1* allēles	HVHC (n=336)	Kontroles grupa (n=200)	OR	p
*0201-2	74	28	**1,74**	**< 0,022**
*0301	76	39	1,21	< 0,395
*0302	21	12	1,04	< 0,907
*0303	10	14	**0,41**	**< 0,029**
*0304	1	3	0.30	<0,292
*0401-2	14	9	0,92	< 0,854
*0501	41	25	0,97	< 0,919
*502-4	28	10	1,73	< 0.146
*0601	15	11	0,80	< 0,589
*0602-8	53	49	**0,61**	**< 0,026**

HVHC pacientiem biežāk konstatēta (6.31.tabula) HLA II-DQB1 gēnu allēle *0201-2 (p<0,022), retāk HLA II-DQB1*0303 (p<0,029) un HLA II-DQB1*0602-8 (p<0,026).

6.32. tabula

HLA II-DQB1 gēnu allēles HVHC pacientiem saistībā ar etiotropo terapiju

DQB1* allēles	***0201-2**	***0302**	***0303**	***0502-4**	***0602-8**
Efektīva kombinētā (PEG INF+RBV) terapija; n=59	0,17	0,06	0,029/0,05	0,05	0,19
Neefektīva kombinētā (PEG INF+RBV) terapija; n=45	0,23	0,06	-	0,35/0,036	0,15
Efektīvs Realdirons n=30	0,28	0,02	0,02	**2,82/ p<0,089**	0,06
Neefektīvs Realdirons n= 34	0,23	0,15/0,045	0,06	0,04	0,33/0,062

Analizējot HLA II-DQB1 gēnu allēļu saistību ar HVHC pielietoto etiotropo terapiju un tās efektivitāti, konstatēts (6.32. tabula), ka pacientiem ar allēli DQB1*0502-4 (p<0,089) ir efektīva INF (Realdirons) monoterapija.

Izvērtējot HLA II-DRB1/DQB1/DQA1 haplotipu sastopamību HVHC pacientiem un to saistību ar terapijas saturu, t.i. izmantotajiem medikamentiem, un efektivitāti, konstatēts (6.33. tabula), ka:

1. HCHC pacientiem kopumā biežāk sastopami HLA II-DRB1/DQB1/DQA1 haplotipi 01/0201-2/0101 (p<0,027), 05/0301/0301 (p<0,012), 05/0502-4/0102 (p<0,048) un 07/0201-2/0401 (p<0,001);
2. pacientiem ar HLA II-DRB1/DQB1/DQA1 haplotipiem 01/0201-2/0101 (p<0,001), 05/0301/0301 (p<0,0001) un 05/0502-4/0102 (p<0,001) ir efektīva INF (Realdirons) monoterapija;
3. pacientiem ar HLA II-DRB1/DQB1/DQA1 haplotipiem 04/0301/0301 (p<0,043), 04/0302/0501 (p<0,0001) un 05/0601/0103 (p<0,000) ir efektīva kombinēta PEG INF + RBV terapija.

6.33. tabula

HLA II- DRB1/DQB1/ DQA1 haplotipu sastopamība ar HVHC pacientiem un saistība ar dažādiem terapijas veidiem

Haplotipi	01/0201-2/0101	01/0501/0101	04/0301/0301	04/0302/0501	05/0301/0301	05/0601/0103	04/0602-8/0101	05/0502-4/0102	06/0602-8/0102	07/0201-2/0401
Grupas kopā n=168	**6,94/ p<0,027**	0,24	**0,11/ p<0,019**	0,01	**5.52/ p<0.012**	0.01	**0,19/ p<0,025**	**6,27/ p<0,048**	**0,16/ p<0.002**	**11,53/ p<0.0001**
Efektīva kombinētā (PEG INF+RBV) terapija n=59	0,02	0,04	**6,90/ p<0,043**	**26,16/ p<0.0001**	-	**28,11/ p<0.000**	0,02	0,02	0,02	-
Neefektīva kombinētā (PEG INF+RBV) n=45	0,04	0,25/0,023	0,01	0,01	0,03	0,01	-	0,05	0,01	0,18/0,091
Efektīvs Realdirons n=30	**19,11/ p<0.001**	0,03	0.01	0,01	**20,92/ p<0.0001**		0,01	**16,50/ p<0.001**	-	0,01
Neefektīvs Realdirons n=34	-	-	0,06	0,01	0,03	0,01	0,03	-	0,27/0.056	0.02
Kontroles grupa n=100	0.01	0,1	0,04	0.01	0,02	0.01	0.06	0.01	0,1	0,02

6.7. Apoptozes un fibrozes marķieru saistība ar HVHC un etiotopās terapijas efektivitāti HVHC pacientiem

Pētījuma ietvaros 88 HVHC pacientiem, kas ārstēti ar PEG INF + RBV, noteikti apoptozes marķieri – citokeratīna 18 (CK-18) neoepitops un citohroms C (Cit.C), kā arī fibrozes marķieris hialuronskābe (HS).

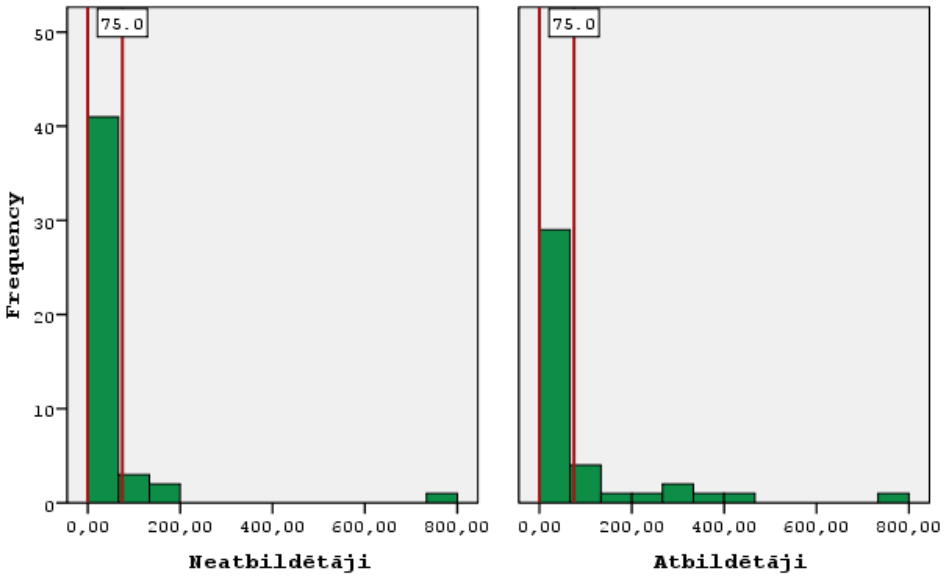
Apoptozes un fibrozes marķieru analīzes tika veiktas saistībā ar pielietotās terapijas efektivitāti, tāpat kā iepriekš, sadalot pacientus divās grupās: atbildētājos (n=47) un neatbildētājos (n=41). Izmeklējumi veikti vismaz sešus mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas, t.i., kad ir konstatēta noturīga virusoloģiskā atbilde.

22 pacientiem, 16 atbildētāju grupā un 6 neatbildētāju grupā, apoptozes un fibrozes marķieri tika noteikti pirms HVHC etiotropās terapijas uzsākšanas.

6.7.1. Hialuronskābes līmenis kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti

Pirms terapijas uzsākšanas atbildētāju grupā (6.32.att.) zemākais konstatētais HS līmenis bija 6,07 ng/mL, augstākais 70,0 ng/mL, vidējais rādītājs – 28,72 ng/mL (SD=19,67).

Neatbildētāju grupā (6.32. attēls) zemākais HS līmenis 20,79 ng/mL, augstākais 267,98 ng/mL, vidējais rādītājs – 96,05 ng/mL (SD=107,65). Salīdzinot abu grupu vidējos HS rādītājus (6.34.tabula) dispersijas analīze uzrādīja statistiski ticamas atšķirības: atbildētājiem HS līmenis ir bijis būtiski zemāks kā neatbildētājiem (p=0,022), bez tam atbildētāju grupas vidējais HS līmenis 28,72 ng/mL neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem.



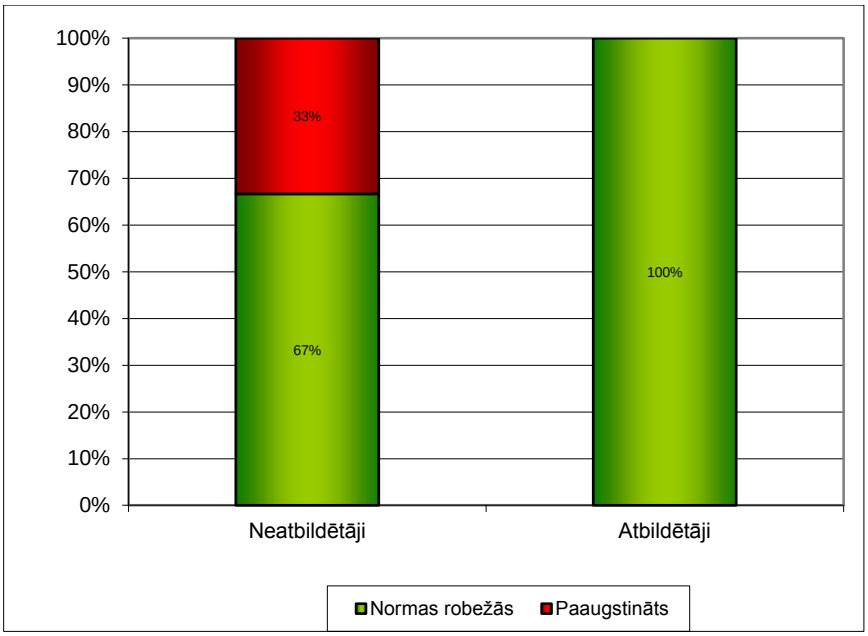
6.32. att. Hialuronskābes koncentrācija asinīs pēc terapijas (ng/mL)

6.34. tabula

Hialuronskābes koncentrācija pirms terapijas

	N	HS ng/mL ± SE	p
Neatbildētāji	6	96,05 ± 43,95	0,022
Atbildētāji	16	28,72 ± 4,92	
Kopā	22	47,03 ± 13,44	

Veicot HS vērtību kvantitatīvu salīdzinājumu, konstatēts, ka atbildētāju grupā visiem pacientiem HS ir bijusi referentā intervāla ietvaros, bet neatbildētāju grupā 33% pacientu HS ir pārsniegusi referento intervālu (6.33. att.). Minētās izmaiņas uzrāda statistisku ticamību pēc Pīrsona hī-kvadrāta testa, taču vērtējot pēc Fišera eksaktā testa, ticamība zūd (6.35. tabula).



6.33. att. Hialuronskābes novērtējums pirms terapijas

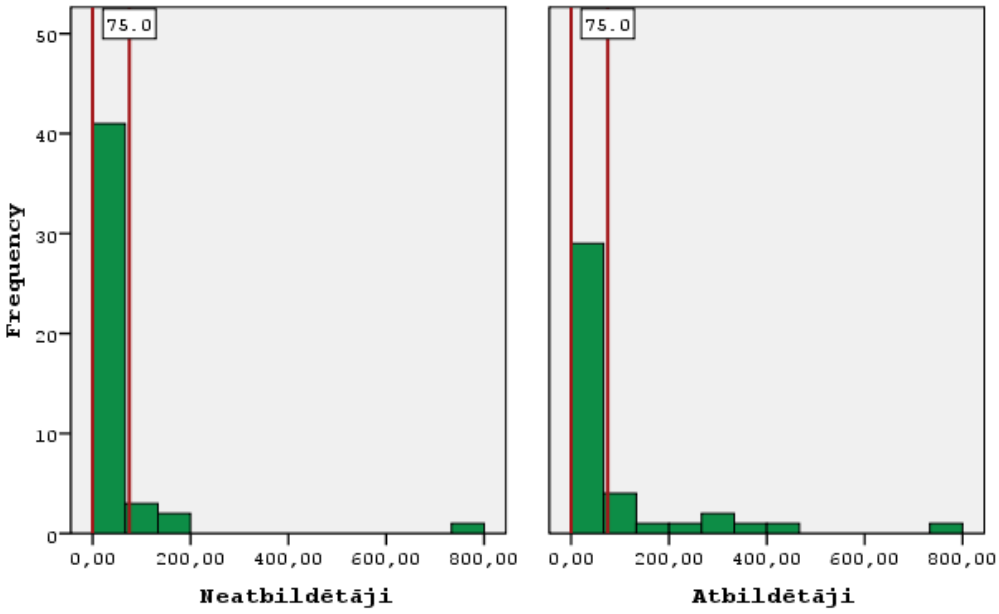
6.35. tabula

Hialuronskābes novērtējums pirms terapijas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu HS līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu HS līmeni	p
Neatbildētāji	6	4	2	0,015
Atbildētāji	16	16	0	0,065
Kopā	22	20	2	

Pēc HVHC terapijas pabeigšanas atbildētāju grupā (6.34.attēls) zemākais konstatētais HS līmenis bija 5,0 ng/mL, bet augstākais 800,0 ng/mL, savukārt vidējais rādītājs ir 48,19 ng/mL (SD=117,18).

Neatbildētāju grupā (6.34.att.) zemākais HS līmenis bija 10,0 ng/mL, bet augstākais 775,0 ng/mL, savukārt vidējais rādītājs – 95,87 ng/mL (SD=152,98).



6.34. att. Hialuronskābes koncentrācija asinīs pēc terapijas (ng/mL)

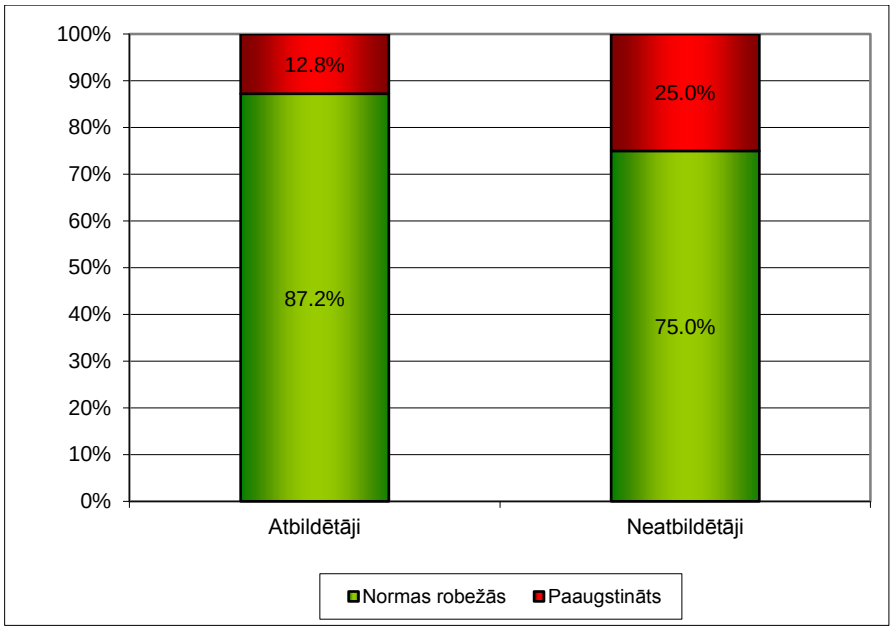
Veicot abu pacientu grupu salīdzinājumu (6.36. tabula), statistiski ticamas atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem HS līmeņa ziņā netika atrastas (p=0,104).

Veicot HS vērtību kvantitatīvu salīdzinājumu, arī statistiski ticamas atšķirības netika atrastas, lielākajai daļai abu grupu pacientu, proti, 87,2 % starp atbildētājiem un 75 % starp neatbildētājiem, HS ir bijusi referentā intervāla (0-75 ng/mL) ietvaros (6.35. att.).

6.36. tabula

Hialuronskābes koncentrācija pēc terapijas

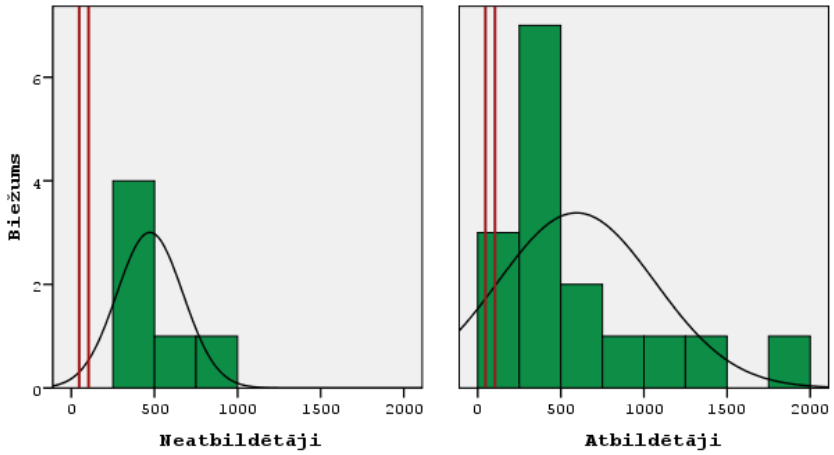
	N	HS ng/mL ± SE	p
Neatbildētāji	40	95,87 ± 24,18	0,104
Atbildētāji	47	48,19 ± 17,09	
Kopā	87	70,11 ± 14,59	



6.35. att. Hialuronskābes novērtējums pēc terapijas

6.7.2. CK-18 neoepitopa līmenis kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti

Pirms terapijas uzsākšanas zemākais CK-18 līmenis atbildētāju grupā (6.36. attēls) bijis 161,71 V/L, augstākais 1800,0 V/L, bet vidējais CK-18 rādītājs – 593,91 V/L (SD=471,87). Neatbildētāju grupā (6.36. att.) zemākā CD-18 vērtība bijusi 310,83 V/L, augstākā 753,6 V/L, bet vidējā 472,33 V/L (SD=199,18). Salīdzinot arbildētāju un neatbildētāju CK-18 vidējos rādītājus (6.37. tabula), statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas (p=0,553).



6.36. att. Citokeratīns 18 pirms terapijas (V/L

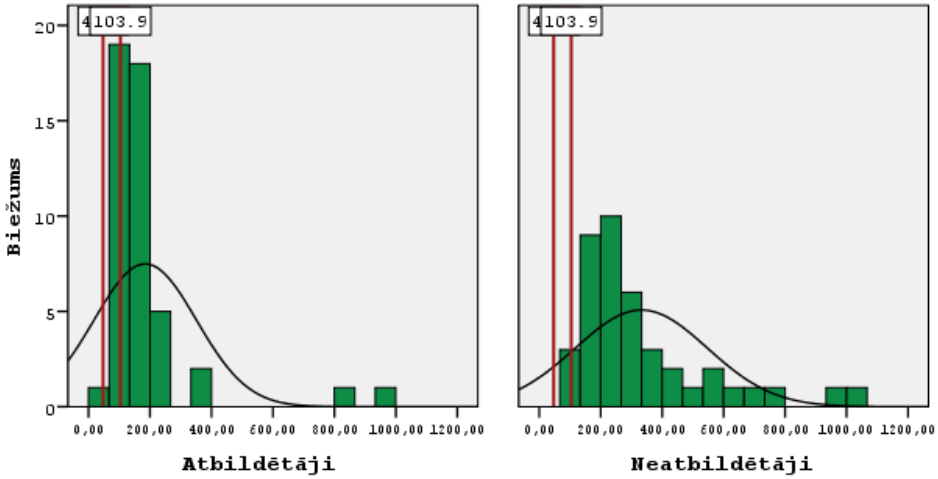
6.37. tabula

CK-18 neoepitopa līmenis pirms terapijas

	N	CK-18 V/L ± SE	p
Neatbildētāji	6	472,33 ± 81,31	0,553
Atbildētāji	16	593,91 ± 117,96	
Kopā	22	560,75 ± 88,30	

Kvantitatīvas atšķirības CK-18 vērtībās starp atbildētājiem un neatbildētājiem netika konstatētas, abu grupu visiem pacientiem CK-18 ir bijis virs referentā intervāla.

Pēc terapijas pabeigšanas atbildētāju grupā zemākais konstatētais CK-18 līmenis bija 60,0 V/L, augstākais 960,0 V/L, bet vidējais CK-18 rādītājs – 184,36 V/L (SD=166,82). Starp neatbildētājiem zemākā konstatētā CK-18 vērtība bija 120,0 V/L, augstākā 1010,0 V/L, savukārt vidējā vērtība – 332,19 V/L (SD=214,92) (6.38. tabula, 6.37. att.).



6.37. att. Citokeratīns 18 pēc terapijas (V/L)

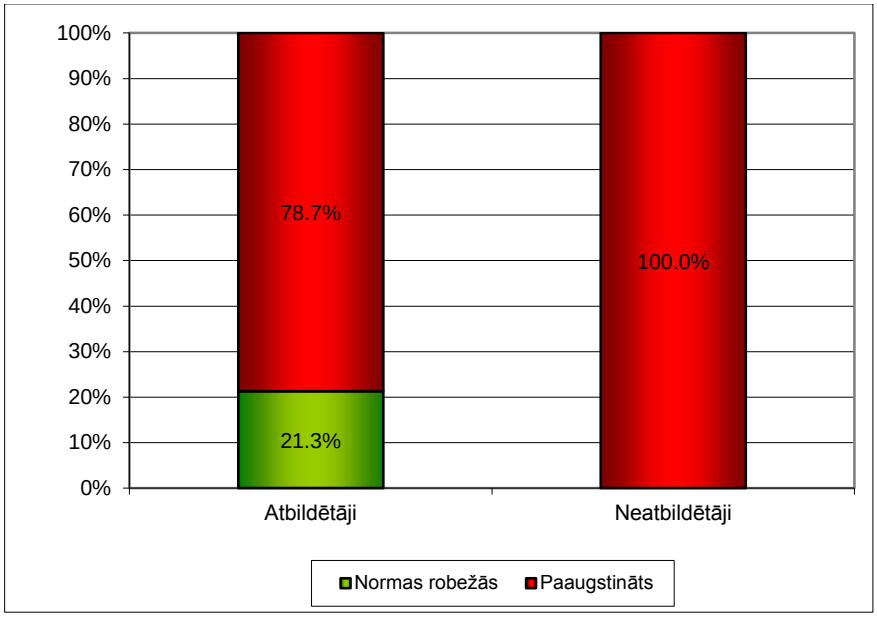
Salīdzinot atbildētāju un neatbildētāju CK-18 vidējos rādītājus, konstatēts, ka neatbildētājiem CK-18 daudzums asinīs ir gandrīz divas reizes augstāks kā atbildētājiem (6.38. tabula). Šī diference ir statistiski ticama (p=0,000).

Veicot kvantitatīvu CK-18 vērtību salīdzinājumu (6.38. att., 6.39. tabula) starp abām grupām arī ir konstatētas ticamas atšķirības: neatbildētāju grupā 100 % visiem pacientiem CK-18 līmenis ir virs referentā intervāla (47,1-103,9 V/L) augšējās robežvērtības, savukārt starp atbildētājiem šo pacientu proporcija ir ievērojami mazāka – 78,7 % CK-18 ir paaugstināts, bet 21,3 % tas atrodas referentā intervāla ietvaros (p=0,001).

6.38. tabula

CK-18 neoepitopa līmenis pēc terapijas

	N	CK-18 V/L ± SE	p
Neatbildētāji	41	332,19 ± 33,56	0,000
Atbildētāji	47	184,36 ± 24,33	
Kopā	88	253,23 ± 21,70	



6.38. att. Citokeratīna 18 novērtējums pēc terapijas

6.39. tabula

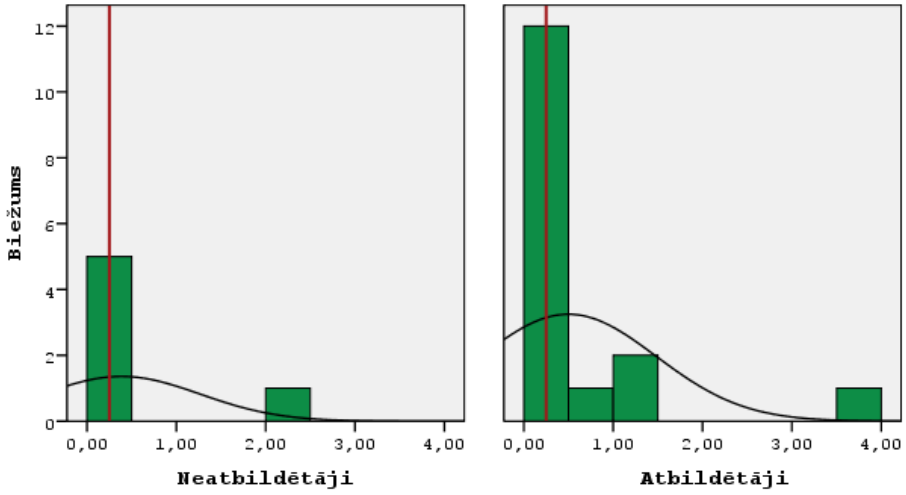
CK-18 neoepitopa novērtējums pēc terapijas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu CK-18 līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu CK-18 līmeni	p
Neatbildētāji	41	0	41	0,001
Atbildētāji	47	10	37	
Kopā	88	10	78	

Diference CK-18 daudzumā asinīs starp atbildētājiem un neatbildētājiem var būt saistīta ar apoptozes mazināšanos pēc veiksmīgas HVHC etiopropās terapijas, kad pacients atbrīvojas no vīrusa.

6.7.3. Citohroma C līmenis kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti

Pirms terapijas uzsākšanas atbildētāju grupa (6.39. att.) Cit.C vidējā vērtība bijusi 0,49 ng/mL (SD=0,93), minimālā vērtība 0, maksimālā – 3,82 ng/mL. Neatbildētājiem (6.39. att.) vidējā Cit.C vērtība 0,383 ng/mL (SD=0,88), minimālā vērtība 0, maksimālā – 2,18 ng/mL.



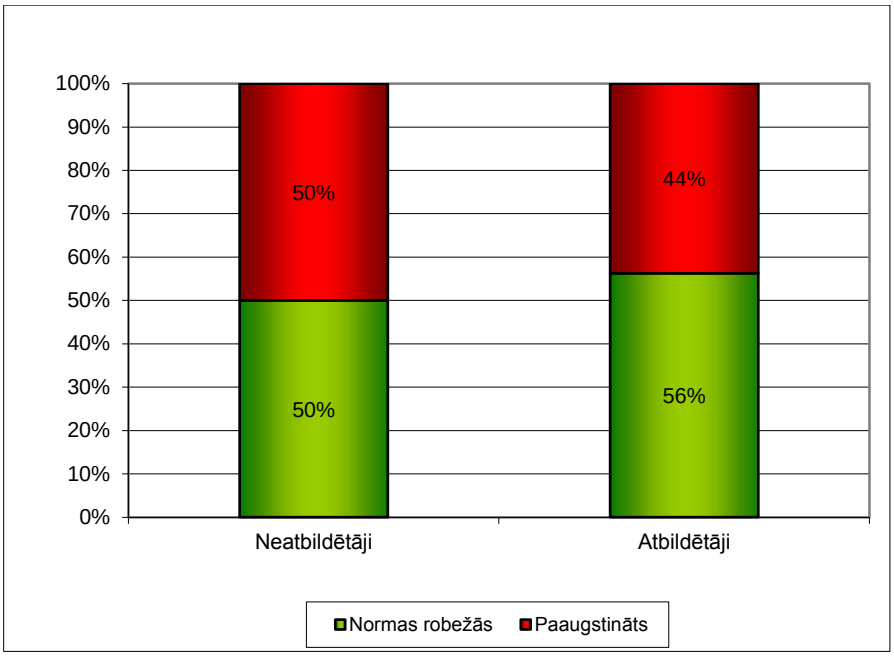
6.39. att. Citohroms C pirms terapijas (ng/mL)

Statistiski ticamas atšķirības starp pētāmajām grupām netika konstatētas, ne veicot Cit.C vidējo vērtību salīdzinājumu (6.40. tabula) (p=0,804), ne kvantitatīvi salīdzinot Cit.C vērtības (6.41. tabula, 6.39.att.) (p=1,00).

6.40. tabula

Citohroma C līmenis pirms terapijas

	N	Cit. C ng/mL ± SE	p
Neatbildētāji	6	0,38 ± 0,36	0,804
Atbildētāji	16	0,50 ± 0,25	
Kopā	22	0,47 ±0,20	



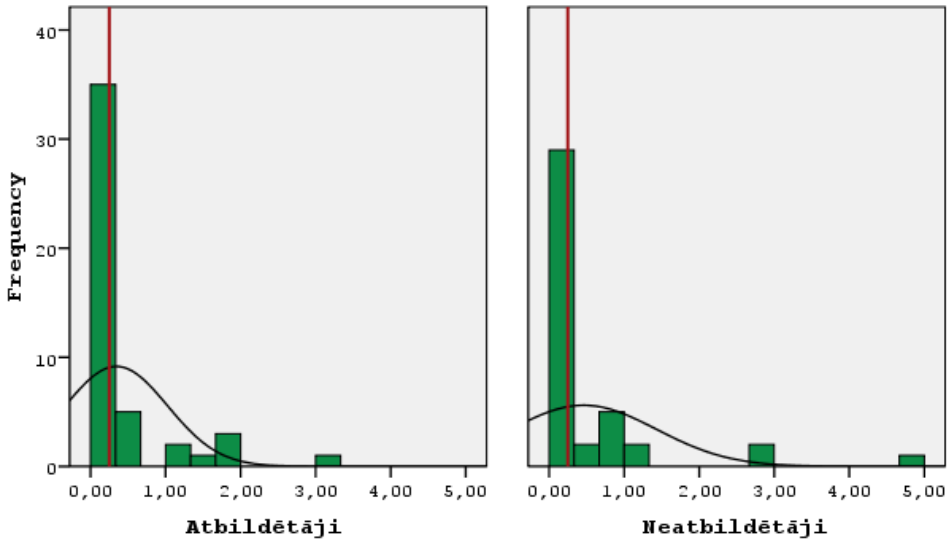
6.40. attēls. Citohroma C novērtējums pirms terapijas

6.41. tabula

Citohroma C novērtējums pirms terapijas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu Cit. C līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu Cit. C līmeni	p
Neatbildētāji	6	3	3	1,000
Atbildētāji	16	9	7	
Kopā	22	12	10	

Pēc terapijas pabeigšanas atbildētāju grupā Cit.C vidējā vērtība ir 0,34 ng/mL (SD=0,682), minimālā vērtība 0, maksimālā – 3,21 ng/mL. Neatbildētāju grupā Cit. C vidējā vērtība bijusi 0,46 ng/mL (SD 0,97), minimālā vērtība – 0, maksimālā – 4,98 ng/mL (6.41. att.).



6.41. att. Citohroms C pēc terapijas (ng/mL)

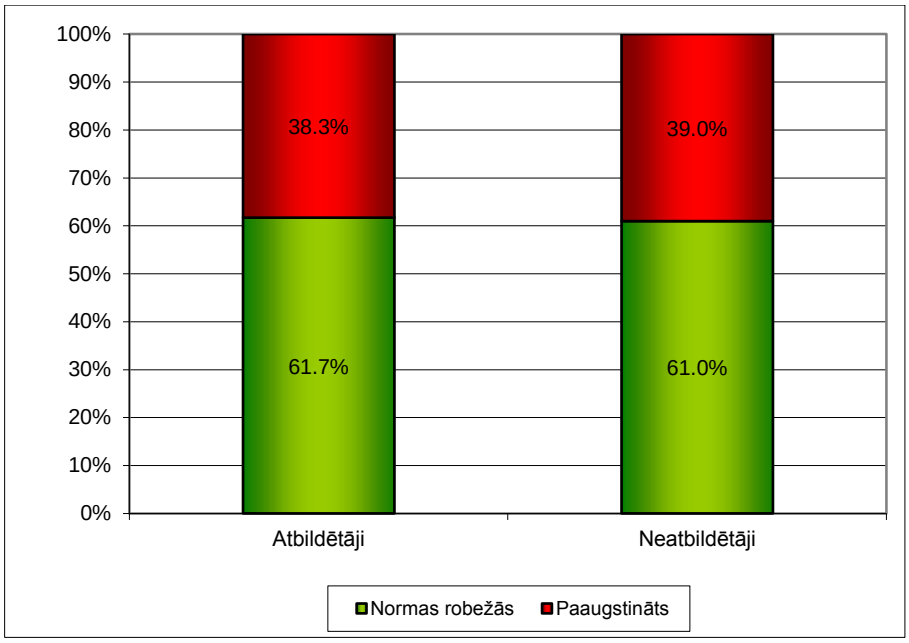
Veicot abu grupu vidējo Cit.C vērtību salīdzinājumu (6.42. tabula), statistiski ticamas atšķirības starp pētāmajām grupām nekonstatējām (p=0,520).

6.42. tabula

Citohroma C līmenis pēc terapijas

	N	Cit. C ng/mL ± SE	p
Neatbildētāji	41	0,46 ± 0,15	0,520
Atbildētāji	47	0,34 ± 0,10	
Kopā	88	0,40 ± 0,09	

Veicot kvantitatīvu Cit.C vērtību salīdzinājumu (6.43. tabula, 6.42. att.) tajās pašās grupās arī statistiski ticamas atšķirības nav atrastas, Cit.C sadalījums ir praktiski identisks abās grupās: atbildētājiem Cit.C bijis normas robežās 61,7 % pacientu un paaugstināts 38,3 %, neatbildētājiem Cit.C bijis normas robežās 61 % pacientu, paaugstināts 39 % pacientu (6.42.att.).



6.42. att. Citohroma C novērtējums pēc terapijas

6.43. tabula

Citohroma C novērtējums pēc terapijas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu Cit. C līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu Cit. C līmeni	p
Neatbildētāji	41	25	16	1,000
Atbildētāji	47	29	18	
Kopā	88	54	34	

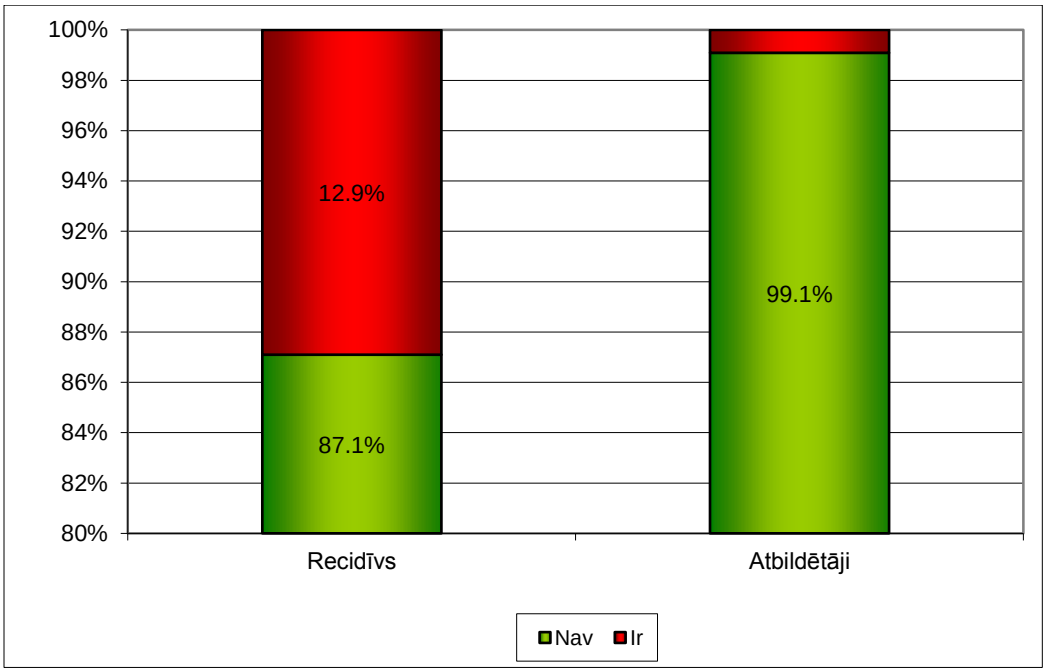
6.8. Neatbildētāju grupas pacienti ar īslaicīgi pēc terapijas nenosakāmu HCV

Pētījuma gaitā atsevišķi, no kopējās neatbildētāju grupas, tika analizēta tā pacientu grupa, kam sākotnēji HVHC etiotropā terapija šķita efektīva, jo HCV RNS, pabeidzot terapiju, nebija nosakāma, taču 6 mēnešu novērošanas periodā pēc terapijas pabeigšanas virēmija atjaunojās, respektīvi, attīstījās infekcijas recidīvs. Pacientu skaits recidīvu grupā bija 31.

Šīs pacientu grupas analīze un atšķirību meklēšana ir būtiska, jo, savlaicīgi atpazīstot pazīmes vai raksturlielumus, kas norāda uz recidīva risku, pacientiem būtu iespējams veikt terapijas kursa korekciju, piemēram, pagarināt to vai izmainīt medikamentu devu.

Savstarpēji salīdzinot atbildētājus terapijai (n=110) un HCV recidīvu grupu (n=31), konstatētas sekojošas atšķirības (6.44., 6.45. tabula, 6.43., 6.44. att.):

- Lielākā daļa pcientu **ar cukura diabētu** (n=4) starp visiem 213 pētījuma iekļautajiem pacientiem bija no pacientu grupas ar infekcijas recidīvu, līdz ar to veidojās statistiski ticama atšķirība, t.i., HCV recidīvu grupā cukura diabēts sastopams biežāk kā terapijas atbildētājiem (p=0,008) un arī biežāk kā pārējiem terapijas neatbildētājiem (n=72) (p=0,007).

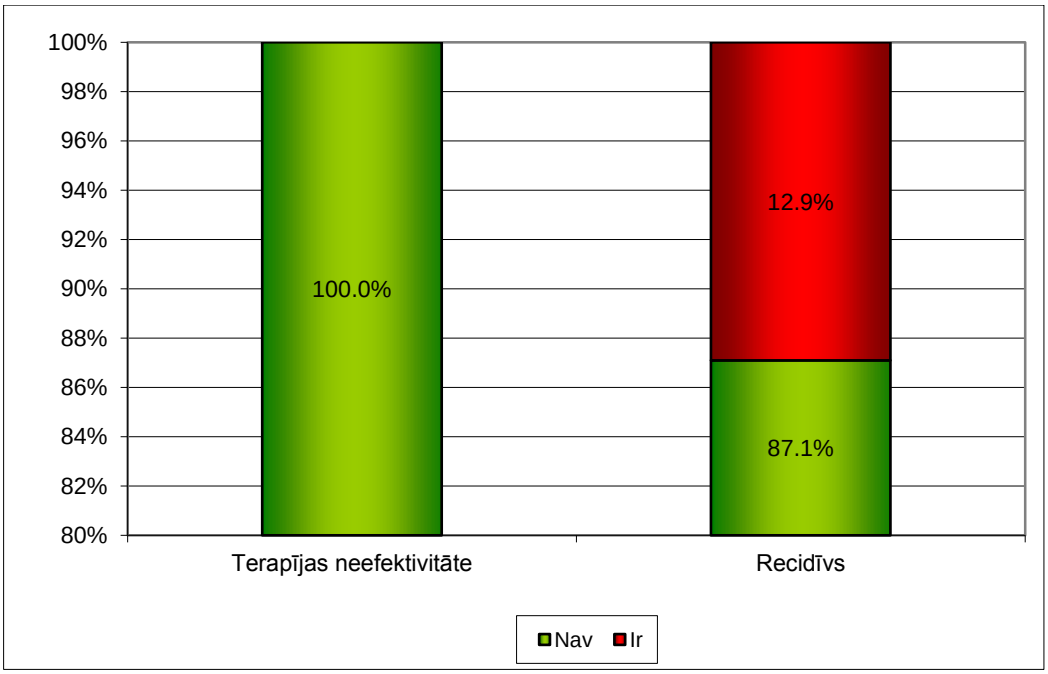


6.43. att. Cukura diabēta sastopamība

6.44. tabula

Cukura diabēta sastopamība

	N	Pacientu skaits ar cukura diabētu	Pacientu skaits bez cukura diabēta	p
Recidīvs	31	4	27	0,008
Atbildētāji	110	1	109	
Kopā	141	5	136	



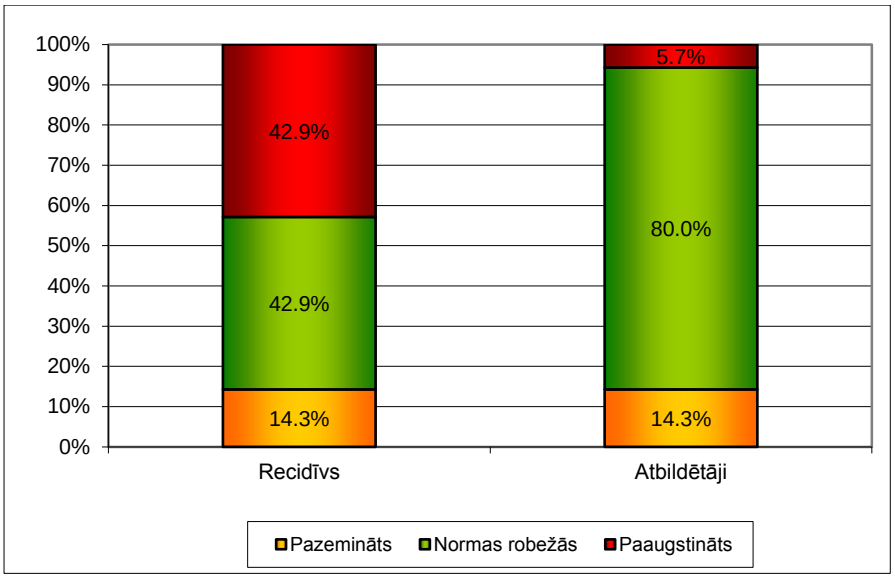
6.44. att. Cukura diabēts

6.45.tabula

Cukura diabēts

	N	Pacientu skaits ar cukura diabētu	Pacientu skaits bez cukura diabēta	p
Recidīvs	31	4	27	0,007
Neatbildētāji	71	0	71	
Kopā	102	4	98	

- Pacientiem ar pēcterapijas recidīvu biežāk konstatēts **paaugstināts glikozes līmenis** pirms terapijas uzsākšanas nekā atbildētājiem. Recidīvu grupā glikoze ir bijusi referentā intervāla ietvaros 42,9 % gadījumu, paaugstināta 42,9 % un pazeminātā 14,3 %. Savukārt atbildētāju grupā 80 % pacientu glikozes līmenis ir referentā intervāla ietvaros, 5,7 % paaugstināts un 14,3% pazeminātā ar p=0,020, izvērtējot pēc Pīrsona rādītāja (6.46. tabula). Veikto izmeklējumu skaits ir 7 pēcterapijas recidīvu grupā un 35 atbildētāju grupā (6.45.att.).



6.45. att. Glikozes novērtējums pirms terapijas

6.46. tabula

Glikozes novērtējums pirms terapijas

	N	Pacientu skaits ar pazeminātu glikozes līmeni	Pacientu skaits ar neizmainītu glikozes līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu glikozes līmeni	p
Recidīvs	7	1	3	3	0,020
Atbildētāji	35	5	28	2	
Kopā	42	6	31	5	

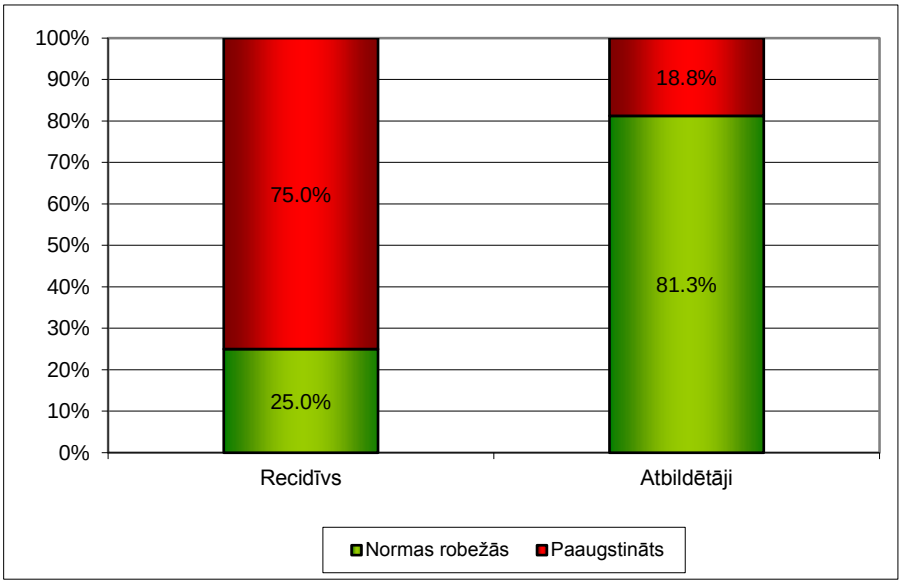
Atšķirības ir vērojamas, arī salīdzinot glikozes līmeņa vidējās vērtības pirms terapijas uzsākšanas. Pacientiem ar pēcterapijas recidīvu vidējā glikozes vērtība bijusi 6,01 mmol/L, kas ir augstāka kā atbildētāju grupā konstatētā (6.47.tabula) vidējā vērtība 4,96 mmol/L, un arī pārsniedz referentā intervāla augšējo robežu ar p=0,010.

6.47. tabula

Glikozes līmenis pirms terapijas

	N	Glikoze mmol/L ± SE	p
Recidīvs	7	6,01 ± 0,62	0,00
Atbildētāji	35	4,96 ± 0,75	

- Pacientiem ar pēcterapijas recidīvu biežāk kā atbildētājiem ir bijis paaugstināts **kopējā holesterīna līmenis** pirms terapijas uzsākšanas: 75 % pacientu ar pēcterapijas HCV recidīvu ir paaugstināts holesterīna līmenis. Terapijas atbildētāju grupā šī pacientu proporcija ir 18,8 %, izmaiņām ir ticamība pēc Pīrsona rādītāja (p=0,028), kas zūd pēc Fišera testa (p=0,061) (6.48. tabula, 6.46. att.).



6.46. att. Holesterīna novērtējums pirms terapijas

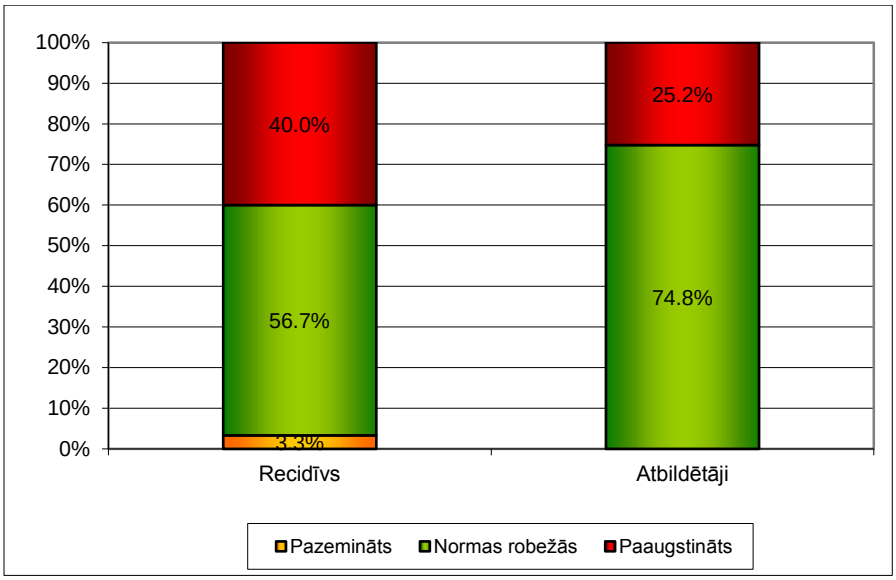
Izvērtējot vidējās kopējā holesterīna vērtības, atšķirības starp pacientiem ar pēcterapijas HCV recidīvu un atbildētājiem nav novērotas.

6.48. tabula

Holesterīna novērtējums pirms terapijas

	N	Pacientu skaits ar neizmainītu holesterīna līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu holesterīna līmeni	p
Recidīvs	4	1	3	0,028
Atbildētāji	16	13	3	0,061
Kopā	20	14	6	

- Pacientiem ar pēcterapijas HCV recidīvu biežāk ir bijis vērojams **paaugstināts γ globulīna** līmenis, salīdzinot ar atbildētājiem terapijai (6.47. att.): 40 % pēcterapijas recidīvu grupā un 25,5 % atbildētāju grupā atšķirību ticamība ir p=0,043 pēc Pīrsona rādītāja (6.49. tabula). Kopējais veiktais izmeklējumu skaits: 30 recidīvu grupā un 103 atbildētāju grupā. Vidējo γ globulīna līmeņa vērtību savstarpējā salīdzinājumā atšķirības starp grupām netika novērotas.



6.47. att. Gamma globulīna novērtējums pirms terapijas

6.49. tabula

Gamma globulīnu novērtējums pirms terapijas

	N	Pacientu skaits ar pazeminātu γ globulīnu līmeni	Pacientu skaits ar neizmainītu γ globulīnu līmeni	Pacientu skaits ar paaugstinātu γ globulīnu līmeni	p
Recidīvs	30	1	17	12	0,043
Atbildētāji	103	0	77	26	
Kopā	133	1	94	38	

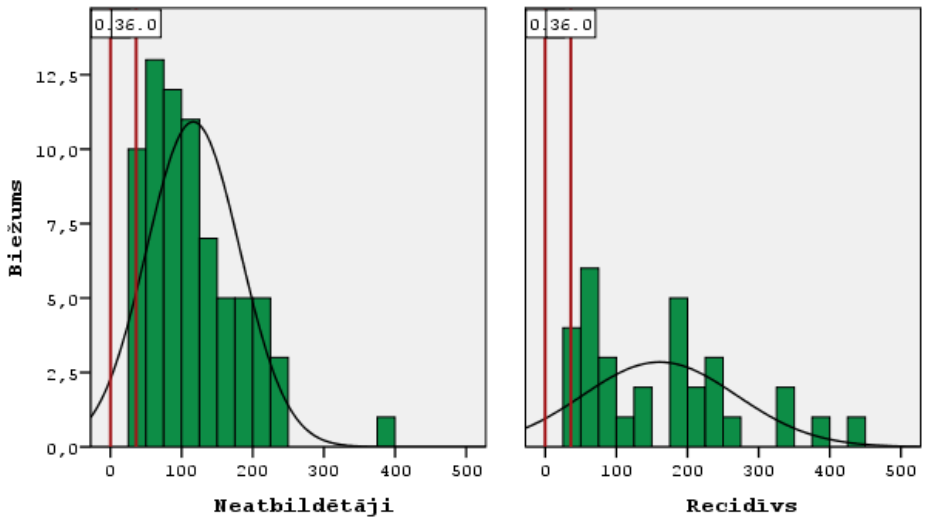
- Savstarpēji salīdzinot pacientus ar pēcterapijas HCV recidīvu un pārējos, t.i., pacientus – primāros neatbildētājus, kuriem terapijas neefektivitāte ir konstatēta jau 12.terapijas nedēļā vai pabeidzot terapiju, vienīgās statistiski ticamās atšķirības pirms terapijas uzsākšanas ir konstatētas AlAT aktivitātē (6.48. att.).

Pacientiem ar pēcterapijas recidīvu HCV vidējā AlAT aktivitāte pirms terapijas uzsākšanas bijusi 160,74 V/L (SD=108,58), kas ir ticami augstāka (p=0,012) kā pārējo neatbildētāju grupā, kur konstatēta vidējā (6.50. tabula) AlAT aktivitātes vērtība 116,31 V/L (SD=65,77).

6.50. tabula

AlAT aktivitāte pirms terapijas

	N	AlAT V/L ± SE	p
Neatbildētāji	72	116,3 ± 7,75	
Recidīvs	31	160,7 ± 19,50	0,012



6.48.att. ALAT aktivitāte pirms terapijas

Rezultātu apkopojums

Veicot iegūto rezultātu analīzi konstatēts, ka terapijas efektivitātes prognozēšanā nozīme tālāk uzskaitītajiem faktiem:

1. Pacientu vecumam – terapijas atbildētāji ir gados jaunāki.
2. Pacientu dzimumam – sievietēm terapija ir efektīvāka nekā vīriešiem.
3. Aknu fibroze neatbildētājiem sastopama biežāk nekā atbildētājiem.
4. Hb līmenis asinīs atbildētājiem ir zemāks nekā neatbildētājiem.

5. GGT līmenis asinīs neatbildētājiem pirms terapijas ir augstāks nekā atbildētājiem.
6. Holesterīna līmenis asinīs neatbildētājiem pirms terapijas ir augstāks nekā atbildētājiem.
7. Glikozes līmenis asinīs neatbildētājiem pirms terapijas ir augstāks nekā atbildētājiem.
8. Albumīna daudzums pirms terapijas asinīs neatbildētājiem terapijai ir zemāks nekā atbildētājiem.
9. γ globulīns asinīs neatbildētājiem ir augstāks nekā atbildētājiem.
10. HS līmenis pirms terapijas neatbildētājiem ir augstāks nekā atbildētājiem.

Terapijas efektivitāti neietekmē tālāk uzskaitītie fakti:

1. Steatozes esamība neietekmē terapijas efektivitāti.
2. AlAT vienāds gan atbildētājiem, gan neatbildētājiem.
3. Bilirubīns nav terapijas efektivitātes prognozes rādītājs.
4. Kopējās olbaltumvielas nenosaka ar terapijas efektivitāti.
5. α fetoproteīna daudzums ir atšķirīgs pēcterapijas posmā. α fetoproteīna līmenis sākotnēji ir vienāds atbildētājiem un neatbildētājiem.
6. TSH rādītājos nav atšķirību starp atbildētāju un neatbildētāju grupu.
7. GSH visiem pacientiem pirms terapijas ir zemāks par normu.

7. DISKUSIJA

Pēc inficēšanās ar HCV līdz pat 80% pacientu izveidojas hronisks hepatīts, kura gadījumā ir nepieciešama antivirālā terapija, lai novērstu patoloģiskā procesa tālāku progresiju.

Latvijā 2008.gadā veiktajā epidemioloģiskajā pētījumā ir konstatēts, ka 1,7% Latvijas iedzīvotāju ir HCV RNS pozitīvi [14]. Tas, savukārt, ļauj secināt, ka Latvijā kopumā varētu būt inficēti vairāk kā 38 tūkstoši iedzīvotāju, no kuriem 50-80%, respektīvi, 19-30 tūkstošiem ir nepieciešama HVHC antivirālā terapija.

Tā kā pašreiz pielietojamās HVHC etiotropās terapijas efektivitāte nav simtprocentīga un SVR sasniedz vien 50-80% pacientu, ir būtiski noteikt, kuriem pacientiem pielietotā terapija būs ar pozitīvu iznākumu, bet kuriem nē. Šādu atšķirību konstatācijai un raksturojošo faktu noteikšanai bija veltīts šis pētījums.

Jau analizējot pacientu demogrāfiskos rādītājus, tika konstatēts, ka pacienti, kuri terapijas laikā atbrīvojās no VHC, bija jaunāki nekā pacienti, kuri SVR nesasniedza. Šī atrade sasaucas ar speciālajā literatūrā aprakstīto korelāciju starp pacientu vecumu un HVHC terapijas efektivitāti, pacientiem jaunākiem par 40-45 gadiem ir lielākas izredzes sasniegt SVR [7, 10, 12, 108, 114]. Ņemot vērā SVR korelāciju ar pacienta vecumu, būtiski ir, pēc savlaicīgas HVHC diagnozes precizēšanas, nevilcināties ar antivirālās terapijas uzsākšanu. Par labu ātrākai pacientu ārstēšanai liecina arī fakts, ka akūta VHC pacienti, saņemot terapiju ar INF, SVR sasniedz līdz pat 90% gadījumu. Tas, savukārt, norāda uz to, ka pastāv gan vīrusa, gan saimnieka organisma faktori, kuru savstarpējās attiecības nosaka vai/un rada INF un arī kombinētās terapijas lielāku neefektivitāti, ja HCV ilgstoši atrodas cilvēka organismā. Tātad, ir nepieciešams laiks, lai nostiprinātos agrīnās HCV infekcijas stadijās, pārejot hroniskā procesā [97].

SVR korelācija ar piederību sieviešu dzimumam savulaik ir aprakstīta vairāku pētnieku rakstos, taču vēlākajos PEG INF+RBV pētījumos tā nav konstatēta [7, 41, 108]. Tomēr starp pacientiem ar SVR mūsu pētījumā vairāk bija sieviešu kā vīriešu. Vīriešu pārsvars pacientu grupā, kuriem terapija nav bijusi efektīva, varētu būt saistīts arī ar vīriešu dzimumam raksturīgām metabolisma īpatnībām kā riska faktoru ātrākai fibrozes progresijai un ar to saistītai terapijas neefektivitātei [1, 16, 41, 67, 72].

Lielākajai daļai pētījumā iesaistīto pacientu netika novērotas blakus slimības, iespējams tāpēc, ka pacientu vidējais vecums, neatkarīgi no terapijas efektivitātes,

nepārsniedza 36 gadus. Pacientiem, kuriem pēc saņemtās terapijas attīstījās HVHC recidīvs, biežāk kā pārējiem neatbildētājiem un arī atbildētājiem tika novērots 2.tipa cukura diabēts. Cukura diabēts šiem pacientiem varētu būt saistīts ar IR, kas, savukārt, ir nozīmīgs negatīvs prognostisks faktors SVR sasniegšanā [7, 33, 97]. Šī pētījuma dati faktiski apliecina to, ka izmaiņas cukura vielmaiņā nozīmīgi ietekmē SVR sasniegšanu vai nesasniegšanu.

Fibrozes klātbūtne lielākā vai mazākā mērā pētījumā iesaistītajiem pacientiem konstatēta lielākajā daļā gadījumu, tomēr, salīdzinot atbildētājus un neatbildētājus, terapijai procentuāli biežāk fibroze ir konstatēta tiem pacientiem, kuriem terapija nav devusi efektu. Tālu progresējusi, piemēram, tiltveida fibroze un ciroze, kā liecina literatūras dati, ir saistīta ar sliktāku terapijas iznākumu [7]. Šo fibrotisko, kā arī neatgriezenisku morfoloģisku izmaiņu esamība ir viens no būtiskiem neatkarīgiem prognostiskajiem faktoriem SVR nesasniegšanai [7]. To apliecina arī šī pētījuma rezultāti [163].

Pētījumā netika konstatēta aknu steatozes saistība ar terapijas rezultātu, kaut gan vairākos HVHC terapijas pētījumos ir pierādīts, ka steatozei ir negatīva saistība ar SVR sasniegšanu un pretēji, ja steatozes nav, prognoze ir labvēlīgāka SVR sasniegšanai [112]. Šo citu autoru atradi netieši apstiprina arī tas, ka netika konstatētas adipozitātes, kas ir zināma gan kā fibrozes progresijas riska faktors HVHC gadījumā, gan arī saistīta ar sliktākām izredzēm sasniegt SVR, korelāciju ar terapijas neefektivitāti. Jāpiebilst, ka pētījuma rīcībā esošais pacientu daudzums ar dokumentētu adipozitāti nebija liels, tikai 18 cilvēku. Līdz ar to steatoze, adipozitāte un ar šiem raksturlielumiem saistītie jautājumi HVHC ārstēšanas efektivitātes aspektā ir vēl jāpēta.

Uzsākot analizēt pacientu asins laboratorisko izmeklējumu – asins ainas, asins bioķīmisko un imunoloģisko parametru, rezultātus, vispirms tika noteikts, cik lielai pacientu daļai laboratorisko izmeklējumu rezultāti vispār iziet ārpus referentā intervāla ietvariem. Izrādījās, ka lielākajai daļai pacientu, pie tam neatkarīgi no terapijas efektivitātes, laboratorisko izmeklējumu rezultāti atrodas referentā intervāla robežās. Laboratorisko izmeklējumu rezultāti novirzījās no referentā intervāla tikai 27,9% pētījumā iekļauto pacientu. Analizējot atšķirības starp pacientu grupām un to saistību ar citiem rādītājiem, tika pievērsta uzmanība leikocītu skaitam, trombocītu skaitam un Hb līmenim. Pacientiem, kas ārstēti ar PEG INF+RBV, novērojām, ka neatbildētājiem pirms terapijas un pabeidzot terapiju Hb ir augstāks nekā atbildētājiem. Šie fakti var vedināt uz domām par pacientu līdzestību, respektīvi, to, ka pacienti neatbildētāju grupā

vai nu nelieto vispār, vai būtiski mazākā devā nekā noteikts RBV. Bez tam 2008.gadā Japānas pētnieki ir publicējuši datus, ka augsts Hb sekmē SVR sasniegšanu [32]. Tāpat ir aprakstīts, ka HVHC 1.vīrusa genotipa pacientiem, ārstētiem ar PEG INF+RBV, Hb pazeminināšanās pakāpe ir cieši saistīta ar SVR sasniegšanu, un šīs izmaiņas varētu tikt izmantotas kā terapijas efektivitātes farmakodinamisks marķieris [17].

Neskatoties uz to, ka visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas bija paaugstināta AlAT aktivitāte, jo šis rādītājs bija arī viens no iekļaušanas kritērijiem pētījumā, tā izmaiņas dinamikā, saistība ar citiem terapijas efektivitātes marķieriem ir aktuāls jautājums VHC pētnieku vidē. Zināms, ka pretēji hroniskam VHB, kur augsta AlAT aktivitāte pirms terapijas uzsākšanas ar antivirāliem preparātiem ir saistīta ar lielāku terapijas efektivitāti, HVHC gadījumā vairumam pētnieku nav izdevies konstatēt būtisku saistību starp AlAT aktivitāti pirms terapijas un SVR [7, 57, 90]. Tomēr ir atsevišķi darbi, piemēram, ASV, kur PEG INF monoterapijas pētījumā ir aprakstīts, ka AlAT paaugstinājums 3x virs referentā intervāla augšējās robežas pirms terapijas un augstāka iekaisīgā procesa aktivitāte – HAI>10, saistās ar lielākām izredzēm SVR sasniegšanai [49]. Šī pētījuma laikā atšķirības AlAT aktivitātē starp terapijas atbildētājiem un neatbildētājiem netika novērotas. Taču, analizējot pacientus, kuriem pēc terapijas pabeigšanas veidojas recidīvi, tika konstatēts, ka šiem pacientiem, salīdzinot ar pārējiem neatbildētājiem, ir augstāks vidējais bāzes AlAT rādītājs. Šī atrade varētu norādīt, ka augstāka AlAT aktivitāte pirms terapijas uzsākšanas varētu būt saistīta ar recidīvu veidošanās risku.

Izvērtējot GGT aktivitāti saistībā ar HVHC terapijas aktivitāti, konstatēts, ka pacientiem, kuri terapijas laikā neatbrīvojas no HCV, biežāk ir vērojama paaugstināta GGT aktivitāte, ir arī augstāks vidējais GGT rādītājs pirms terapijas uzsākšanas. Šie dati ir atbilstoši literatūrā atrodamajai informācijai par zema pirms terapijas GGT līmeņa pozitīvo korelāciju ar pacientu spēju sasniegt SVR [4, 7, 37,44, 86]. Ir aprakstīta GGT korelācija ar tālāk progresējušu fibrozi un IR [5,7,37,102]. Pētījumā fibrozes klātbūtne biežāk tika novērota pacientiem, kam terapija izrādījās neefektīva. Šīs izmaiņas var būt saistītas ar paaugstināto GGT līmeni neatbildētāju grupā. Ar medikamentu lietošanu GGT izmaiņas nav sasaistāmas, jo lielākajai daļai pētījumā iekļauto pacientu nebija nopietnu blakus slimību, kas varētu prasīt GGT ietekmējošu medikamentozu terapiju. Tāpat pētījumā nebija iekļauti alkoholu pastiprināti lietojoši pacienti.

Analizējot kopējā holesterīna līmeni, konstatēts, ka starp neatbildētājiem terapijai proporcionāli vairāk ir bijis pacientu ar paaugstinātu holesterīna līmeni pirms

terapijas uzsākšanas, kaut gan vidējie kopējā holesterīna lielumi abu grupu starpā neatšķīrās. Līdzīga aina ir konstatēta, salīdzinot atbildētājus terapijai ar pacientiem, kam pēc terapijas pabeigšanas ir vērojams recidīvs. Abos gadījumos, ņemot vērā nelielo izmeklēto pacientu skaitu, statistiskai apstrādei tika izvēlēts Pīrsona rādītājs, kas arī parādīja ticamu atšķirību. Tas ļauj izdarīt pieņēmumu, ka augstāks kopējā holesterīna līmenis pirms terapijas uzsākšanas ir saistīts ar sliktāku terapijas iznākumu.

Atšķirībā no šajā pētījumā iegūtajiem datiem, literatūrā vairāk ir atrodamas norādes par SVR saistību ar augstāku kopējā holesterīna līmeni pirms HVHC etiotropās terapijas uzsākšanas [131, 132, 133]. Līdzīga holesterīna un SRV korelācija ir aprakstīta arī HCV/HIV koinficētiem pacientiem, ārstētiem ar INF+RBV vai PEG INF+RBV [21, 23]. Pacientiem, kuriem bijis zems holesterīna līmenis pirms terapijas uzsākšanas, tas paaugstinās, ja pacienti sasniedz SVR, savukārt, pacientiem, kas no HCV neatbrīvojas, šāda holesterīna līmeņa palielināšanās netiek novērota [129]. Ir publicēti dati, kas saista zemu holesterīna līmeni ar tālāk progresējušu aknu bojājumu un tāpēc mazāk efektīvu HVHC terapiju [130,132]. Līdz ar to holesterīna sabalansētai vielmaiņai varētu būt nozīme HVHC pozitīvu terapijas rezultātu iegūšanā.

Veicot glikozes līmeņa izvērtējumu saistībā ar terapijas efektivitāti, tika noskaidrots, ka terapijas atbildētājiem glikozes līmenis asinīs biežāk ir referentā intervāla ietvaros, turpretī neatbildētāju vidū 27,3% pacientu, uzsākot terapiju, glikozes līmenis bijis paaugstināts. Minētā atrade tikai norāda uz tendenci glikozes līmeņa izmaiņās, jo statistiska ticamība netika konstatēta. Izvērtējot glikozes līmeņa vidējos rādītājus, konstatēts, ka arī tie neatbildētājiem ir ticami augstāki, taču nepārsniedz referento intervālu. Cieša korelācija novērota, salīdzinot atbildētājus ar pacientiem, kuriem pēc šķietami veiksmīgas terapijas bija recidīvs: pacientiem ar recidīvu paaugstināts glikozes līmenis ir novērots 42,9%. Arī vidējā vērtība ir augstāka, un tā pārsniedz referentā intervāla augšējo robežu. Jāpiebilst, ka 4 no 5 pētījumā iekļautajiem pacientiem ar 2.tipa cukura diabētu bija tieši starp pacientiem ar pēcterapijas recidīvu. Hiperglikēmijas saistība ar sliktākām izredzēm sasniegt SVR ir aprakstīta speciālajā literatūrā [66]. Šī atrade tiek saistīta ar IR, kas arī tiek uzskatīta par sliktāka terapijas iznākuma marķieri. Lai objektīvāk izvērtētu glikozes līmeņa ietekmi uz terapijas efektivitāti, būtu vēlama lielākas pacientu grupas ar cukura diabētu izveidošana un IR noteikšana, kas ļautu labāk izprast ar minētajām metabolisma īpatnībām saistītos procesus un, balstoties uz to, izstrādāt ieteikumus optimāla cukura līmeņa uzturēšanai pacienta asinīs.

Gan atbildētāju, gan neatbildētāju HVHC pacientu grupā pirms terapijas uzsākšanas novērots pazeminātс GSH līmenis, pie tam rādītāju lieluma atšķirības starp pacientu grupām netika novērotas. Konstatētās izmaiņas GSH līmenī atbilst literatūrā aprakstītajai oksidatīvā stresa lomai HVHC norisē [122, 123, 124].

Par Fe daudzuma asinīs ietekmi vai saistību ar HCV vairošanos, ietekmi uz terapijas rezultātu un citiem slimības procesiem literatūras dati nav viennozīmīgi. Tādēļ arī tika analizēti šie raksturlielumi un konstatēts, ka Fe koncentrācija pacientu asinīs, kontekstā ar pielietotās terapijas efektivitāti, statistiski ticamas atšķirības nav, taču novērojama tendence, ka starp pacientiem, kuriem terapija izrādījās neefektīva, biežāk ir vērojams paaugstināts Fe daudzums asinīs. Neskatoties uz literatūrā atrodamās informācijas neviennozīmību attiecībā uz Fe lomu SVR sasniegšanā un sastopamajiem datiem, kas apliecina saistību starp paaugstinātu Fe saturu aknu audos un sliktākām izredzēm sasniegt SVR [7], šī pētījuma rezultāti to neapliecina, un arī jaunākie citu autoru pētījumi vairs neakcentē šādu korelāciju [7, 10, 50].

Pētījuma gaitā netika konstatētas atšķirības starp terapijas neatbildētājiem un atbildētājiem bilirubīna līmenī, pie tam tas neizgāja ārpus referentā intervāla robežām. Hronisku hepatītu gadījumā bilirubīns nereti nav izmainīts. Tas pats bija vērojams arī kopējo olbaltumvielu daudzumā. Konstatētie fakti nav pretrunā ar literatūras datiem, un tas pilnīgi saskan ar izpratni par HVHC patoģenēzi.

Tomēr, salīdzinot albumīna līmeni, konstatēts, ka atbildētājiem uz terapiju tas ir ticami augstāks nekā neatbildētājiem. Neskatoties uz to, ka abos gadījumos izmeklējumu vidējās vērtības neiziet ārpus referentā intervāla robežām, atšķirību fakts, iespējams, ka būtu pētāms detalizētāk, izvērtējot tā nozīmi slimības attīstības izpratnē. Atšķirības albumīna daudzumā ir iespējams izskaidrot ar to, ka pacientiem ir traucētas aknu sintētiskās funkcijas, pie tam dažādās pakāpēs. Par to liecina morfoloģisko izmeklējumu analīze pētījuma pacientiem.

Salīdzinot gamma globulīnu līmeni, novērojām, ka neatbildētāju grupā salīdzinoši biežāk ir bijis paaugstināts γ globulīnu līmenis, bet abu pacientu grupu γ globulīnu vidējie rādītāji praktiski neatšķiras. Salīdzinot γ globulīnu līmeni starp atbildētājiem terapijai un pacientiem ar pēc terapijas recidīvu, novērots, ka recidīva pacientiem ir paaugstināts γ globulīnu līmenis 40% gadījumu, kas ir biežāk kā terapijas atbildētājiem un arī pārējiem neatbildētājiem. Šāda tendence varētu norādīt uz salīdzinoši tālāk progresējušu fibrozi pacientiem ar paaugstinātu γ globulīnu līmeni, kas noved pie mazāk efektīvas terapijas. Gamma globulīnu noteikšana ir iekļauta

neinvazīvo fibrozes noteikšanas testu komplektā, piemēram, FibroIndex [95, 160], kas tiek sekmīgi pielietots neinvazīvai izteiktas fibrozes noteikšanai HVHC gadījumā.

Izvērtējot AFP līmeni pirms terapijas uzsākšanas terapijas atbildētājiem un neatbildētājiem, nedz atšķirības abu grupu starpā, nedz AFP līmeņa saistību ar terapijas iznākumu netika nekonstatēts. Taču 2007. gadā Francijā veiktā pētījumā ar PEG INF+RBV šāda korelācija ir aprakstīta, proti, augstāks AFP līmenis pirms terapijas uzsākšanas prognozē sliktākas izredzes sasniegt SVR [24].

Atkārtoti izvērtējot AFP līmeni sešus mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas, tika konstatēts, ka terapijas atbildētāju grupā AFP līmenis visiem pacientiem ir neizmainīts, bet terapijas neatbildētāju grupā 18,9% tas ir paaugstināts. Atšķirības tika konstatētas arī AFP vidējo vērtību starpā: atbildētājiem AFP vidējā vērtība atbilda referentajam intervālam, savukārt neatbildētājiem tā pārsniedza referentā intervāla augšējo robežu. Šīs atšķirības var norādīt uz turpinošos fibroģenēzi pacientiem, kuriem HVHC terapija izrādījās neefektīva. Arī literatūrā ir atrodami ziņojumi par to, ka paaugstināts AFP līmenis HVHC pacientiem bez HCC liecina par tālāk progresējušu aknu fibrozi un smagāku slimības norisi [25, 27, 30, 36]. APF līmenis pazeminās antivirālās terapijas laikā [27, 36]. Taivānas pētnieki ir secinājuši, ka par augstāku fibrozes pakāpi liecina AFP vērtība, kas pārsniedz 6 ng/mL [42] un šī pētījuma dati arī apstiprina šo tēzi.

Pētījuma gaitā tika analizēta neinvazīva aknu fibrozes marķiera HS daudzums un tā saistība ar pielietotās HVHC terapijas efektivitāti. HS līmenis ir fibroģenēzes atspoguļotājs un tādēļ, attīstoties smagai aknu fibrozei vai aknu cirozei, tās daudzums pieaug. Tomēr var neparādīt agrīnās fibrozes stadijas, šis metabolīts var būt neizmainīts [43, 45,116, 117, 118].

Pētījuma laikā tika konstatēts, ka HS līmenis pirms terapijas uzsākšanas atbildētāju grupā visiem pacientiem ir bijis referentā intervāla ietvaros un arī HS vidējā vērtība atbildētāju grupā ir bijusi zemāka kā neatbildētājiem, 28,72 ng/mL un 96,05 ng/mL attiecīgi. Šī atrade varētu runāt par labu tam, ka fibrozes neesamība ir saistīta ar labākām iespējām sasniegt SVR.

Salīdzinot HS daudzumu sešus mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas, t.i., laikā, kad ir iespējams droši noteikt SVR, statistiski ticama diference starp terapijas atbildētājiem un neatbildētājiem netika konstatēta. Tomēr jāatzīmē, ka, lai arī statistiski ticamas atšķirības HS daudzuma vidējā vērtībā starp pētāmajām pacientu grupām netika konstatētas, terapijas neatbildētāju grupā vidējais fiksētais HS

līmenis bija 95,87 ng/mL, kas pārsniedz referentā intervāla augšējo robežu, kur pretī atbildētāju grupā HS vidējā vērtība bija 48,19 ng/mL, tā neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem. Šis novērojums varētu liecināt par fibroģenēzes mazināšanos pacientiem, kuri veiksmīgas terapijas rezultātā ir atbrīvojušies no HCV. Iespējams, diference starp pacientu grupām būtu lielāka, ja atkārtoti izmeklējumi tiktu veikti vēl pēc ilgāka laika perioda, piemēram, vairākus gadus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas. Latvijā iepriekš veiktajos pētījumos vidējais HS līmenis, kas ir konstatēts neārstētiem HVHC pacientiem, bijis 103,82±15,47 ng/mL [163], kas arī ir augstāks kā šajā pētījumā konstatētais HS līmenis atbildētājiem uz terapiju un arī apliecina fibrotiskā procesa aktivitātes mazināšanos apstākļos, kad likvidēts tā virzītājspēks – HCV.

Saistībā ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti tika analizēta apoptozes marķieru – CK-18 neoepitopu un Cit.C līmenis asinīs. Pirms terapijas uzsākšanas atšķirības apoptozes marķieru ziņā starp terapijas atbildētājiem un neatbildētājiem neizdevās konstatēt. Izvērtējot izmeklējumus, kas veikti sešus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, izdevās konstatēt CK-18 līmeņa atšķirības. Terapijas neatbildētāju grupā visiem izmeklētajiem pacientiem CK-18 līmenis ir bijis paaugstināts. Savukārt atbildētāju grupā paaugstināts CK-18 novērots tikai 76,7% pacientu. Būtiskas ir arī atšķirības CK-18 vidējo vērtību ziņā: neatbildētājiem CK-18 daudzums ir gandrīz divas reizes augstāks nekā atbildētājiem: 332,19 V/L un 184,36 V/L, attiecīgi. Minētā atrade apstiprina literatūrā aprakstīto CK-18 līmeņa ievērojamu mazināšanos pēc veiksmīgas HVHC etiotropās terapijas [98]. Latvijā iepriekš veiktajos pētījumos neārstētiem HVHC pacientiem konstatētais vidējais CK-18 līmenis bijis 232,3±15,8 V/L (163), kas arī ir augstāks kā šajā pētījumā konstatētais CK-18 līmenis terapijas atbildētāju grupā. Konstatētais fakts ir vērtējams kā apoptotiskā procesa mazināšanos raksturojošs objektīvs lielums. Nosakot CK-18 līmeni dinamikā, pacientiem HVHC etiotropās terapijas saņemšanas laikā būtu iespējams ar netiešiem rādītājiem, t.i., CK-18 vērtēt pielietotās terapijas efektivitāti, balsoties uz CK-18 līmeņa izmaiņām.

Izvērtējot otru pētīto apoptozes marķieri Cit.C, atšķirības starp abām pacientu grupām konstatēt neizdevās. Šis fakts, iespējams, liecina par citu, ne HCV tieši inducētu, apoptozes mehānismu, kas attīstījies izmeklētajiem pacientiem, jo, ņemot vērā, ka normāli Cit.C asinīs vispār nav jābūt, pacientiem, kuri ir atbrīvojušies no HCV, Cit.C būtu jānormalizējas, ja apoptoze ir bijusi saistīta tikai ar HVHC.

Viens no pētījumā izvirzītajiem darba mērķiem un uzdevumiem bija noteikt HVHC pacientu vidū sastopamās MHC HLA II klases gēnu allēles un to saistību ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti.

Nosakot HLA-DRB1 gēnu allēles HVHC pacientiem, salīdzinājumā ar veseliem asins donoriem, tika konstatēts, ka HVHC pacientu vidū biežāk ir satopamas allēles HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*03 un HLA-DRB1*05, bet retāk satopamas allēles HLA-DRB1*06, HLA-DRB1*04 un HLA-DRB1*15. Tas ļauj izteikt pieņēmumu, ka Latvijas iedzīvotāju populācijā allēles DRB1*07, DRB1*03 un DRB1*05 predisponē hroniskai HCV infekcijai, bet allēles DRB1*06, HLA-DRB1*04 un DRB1*15 pasargā vai pat izslēdz iespēju inficēties ar HCV. Allēļu DRB1*0301, DRB1*07 un DRB1*0701 saistība ar hronisku HCV infekciju ir minēta arī citos pētījumos, bet tie neskāra Latvijas populāciju [70, 137, 138, 139]. Ir aprakstīta HLA-DRB1*15 un DRB1*1501 saistība ar spontānu atbrīvošanos no VHC [78, 79].

Analizējot padziļināti HLA-DRB1 allēles saistībā ar HVHC etiotropās terapijas rezultātu, tika konstatēts, ka pacientiem ar HLA-DRB1*01 allēli efektīva ir pat INF (Realdirons) monoterapija. Tā ir tā pati allēle – HLA-DRB1*01, kas bieži tiek minēta kā konstatētā pacientiem ar spontānu atbrīvošanos no HCV [28, 70, 73, 78, 80, 137]. Iespējams, šīs imūnģenētiskās īpatnības dēļ HLA-DRB1*01 allēles nēsātāji, ja tomēr spontāni neatbrīvojas no HCV, piemēram, īpašas HCV rezistences dēļ, daudz labāk reaģē uz vienkāršu un salīdzinoši ar citu HLA allēļu īpašniekiem mazefektīvu HVHC etiotropo terapiju.

Kombinētās PEG INF+RBV terapijas grupā starp pacientiem, kas sasniedza SVR, biežāk bija sastopamas allēles HLA-DRB1*04 un HLA-DRB1*06. Ir aprakstīta HLA-DRB1*07 saistība ar HVHC terapijas neefektivitāti ar INF ārstētiem pacientiem Francijā [150] un Polijā [152], taču atšķirībā no mūsu datiem abu pētījumu rezultāti bija bez statistiskas ticamības. Ķīnā, tieši pretēji, ir konstatēts, ka HVHC pacientiem ar HLA-DRB1*07 ir lielākas izredzes sasniegt SVR INF+RBV kombinētas terapijas laikā [157]. Šī atšķirība, visticamāk, ir saistāma ar izmeklēto populāciju rasu dažādību un ar konkrētu MHC HLA II klases gēnu sastopamību. Ķīnas zinātnieki arī ir aprakstījuši saistību starp HLA-DRB1*04 allēli un INF+RBV terapijas neefektivitāti [157]. Šajā pētījumā šī allēle biežāk bija sastopama pacientiem, kam bija efektīva kombinēta terapija. Arī šīs atšķirības skaidrojamas ar HLA II klases gēnu allēļu sastopamību konkrētas rases cilvēkiem, kaut gan jāpiebilst, ka bijušas arī terapijas režīmu atšķirības: INF+RBV un PEG INF+RBV.

Analizējot HLA-DQA1 gēnu allēles, tika konstatēts, ka pacientiem ar HVHC biežāk ir sastopama allēle HLA-DQA1*0201, bet retāk allēle HLA-DQA1*0102. Taizemē veiktā līdzīgā pētījumā ir aprakstīti gluži pretēji dati: HLA-DQA1*0201allēle HCV inficētiem pacientiem, salīdzinot ar veseliem kontroles grupas indivīdiem, ir satopama reti [161], līdz ar to izteikts apgalvojums, ka šī allēle ir protektīva attiecībā pret inficēšanos ar HCV. Pretrunas rezultātos, līdzīgi kā HLA-DRB1 gadījumā, varētu būt saistītas ar populāciju etniskajām atšķirībām, jo Polijā ir aprakstīts, ka haplotips DRB1*0701/ DQA1*0201/DQB1*02 ir bieži sastopams starp gados jauniem HVHC pacientiem, kas labi reaģē uz INF terapiju [70, 73]. Ar spontānu atveseļošanos no VHC, pēc dažu pētnieku konstatētajiem faktiem, ir saistīta allēle HLA-DQA1*0103 [136], bet šajā pētījumā šādu saistību nekonstatējām.

Izmeklējot HLA-DQA1 gēnu allēļu saistību ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti, tika konstatēts, ka pacientiem ar allēli HLA-DQA1*0101 ir izrādījusies efektīva Realdirona monoterapija, bet pacientiem ar allēli HLA-DQA1*0301 ir efektīva kombinēta PEG INF+RBV terapija. Literatūrā attiecība uz HLA-DQA1* gēnu saitību ar terapijas efektivitāti visbiežāk tiek minēti Polijas zinātnieku dati par haplotipa DRB1*0701/ DQA1*0201/DQB1*02 biežu sastopamību pacientiem, kam ir efektīva INF terapija [70, 73, 74].

Izvērtējot HLA-DQB1 gēnu allēļu sastopamību, tika konstatēts, ka HVHC pacientiem biežāk ir satopama allēle HLA-DQB1*0201-2, bet retāk sastopamās allēles HLA-DQB1*0303 un DQB1*0602-8. Literatūrā ir aprakstīta HLA-DQB1*0201 allēles sastopamība pacientiem ar hroniski noritošu HCV infekciju [161], ir aprakstīta šīs allēles biežāka sastopamība pacientiem ar aknu cirozi Francijā [145]. Savukārt, HLA-DQB1*0303 allēle tiek saistīta ar vieglāk noritošu HCV infekciju [162].

Pozitīva saistība ar HVHC etiotropo terapiju tika konstatēta allēlei HLA-DQB1*0502-4, kas statistiski ticami biežāk bija sastopama pētījuma pacientiem, kuriem efektīva bija Realdirona terapija. Iepriekš veiktajos citu valstu zinātnieku pētījumos šīs allēles saistība ar terapijas iznākumu nav konstatēta [73, 153, 158], lai gan Japānā veiktā pētījumā ir atrasta haplotipa DRB1*15/DQB1*05 saistība ar efektīvu INF terapiju [155].

Pētījumā iesaitīto Latvijas pacientu haplotipu analīze uzrādīja sekojošu saistību ar HVHC etiotropo terapiju: Realdirona terapija ir efektīva pacientiem haplotipiem HLA DRB1*01/DQB1*0201-2/DQA1*0101, DRB1*05/DQB1*0301/ DQA1*0301 un DRB1*05/DQB1*0502-4/DQA1*0102, savukārt kombinētā terapija ir efektīva

pacientiem ar haplotipiem HLA DRB1*04/DQB1*0301/DQA1*0301, DRB1*04/DQB1*0302/ DQA1*0501 un DRB1*05/DQB1*0601DQA1*/0103.

Savlaicīgi, t.i. pirms terapijas uzsākšanas, atbilstoši saimnieka organisma imūnģenētiskajām īpatnībām un precizējot, kuriem pacientiem terapija varētu nebūt veiksmīga, balstoties uz citiem raksturlielumiem, kas ļautu sagatavoties terapijas kursiem, veicot korekcijas – koanalizējot metaboliskās izmaiņas, pagarinot ārstēšanas kursu, citu medikamentu pievienošanu, būtu iespējams ievērojami uzlabot ārstēšanas efektivitāti.

Atbilstoši HCV kinētikai ir rekomendācijas par terapijas kursu prolongēšanu līdz 72 nedēļām HCV 1. genotipa pacientiem, kuri nesasniedz RVR, bet sasniedz EVR [90] un pretēji, ja HCV 1. genotipa pacients sasniedz RVR, tad 90% gadījumu SVR tiks panākta jau pēc 24 nedēļu terapijas kursa standarta 48 nedēļu vietā [90].

Noskaidrots, ka metformīna pievienošana PEG INF+RBV kombinācijai pazemina insulīna rezistenci un paaugstina SVR, īpaši efektīva šāda terapija ir sievietēm ar aptaukošanos [26]. Līdz ar to minētais medikaments varētu būt, piemēram, jāizmanto pacientiem ar izmainītu cukura līmeni uz IR pirms etiotropās HVHC terapijas.

Kubas zinātnieki publicējuši datus, ka INF un RBV kombinācijai pievienojot glicirizīnskābi, cinku un askorbīnskābi saturošu medikamentu, kam piemīt imūn-modulējošas un antioksidanta īpašības, palielinās gan terapijas SVR – 43 un 31% attiecīgi, gan mazinās procesa patoloģiskā HVHC morfoloģiskā aktivitāte – 57% un 37%, gan biežāk vērojama AlAT aktivitātes normalizācija – 67% un 41%. Šādu papildinājumu saņēmušo pacientu grupā bija vērojami mazāki anēmiju raksturojošie raksturlielumi [165].

Pētījuma rezultāti apstiprina hipotēzi par to, ka makroorganisma stāvoklim, kuru raksturo bioķīmiskie un morfoloģiskie raksturlielumi, ir būtiska nozīme HVHC terapijas efektivitātē. Korelācijas starp tiem un SVR statistiski ticamas un vērā ņemamas, prognozējot etiotropās terapijas rezultātu, kā arī nozīmīgas posmā pirms etiotropās terapijas, ja ir iespējama šo negatīvās ietekmes raksturlielumu korekcija ar mērķi paaugstināt etiotropās ārstēšanas rezultātu.

Mūsu pētījuma rezultāti apstiprina hipotēzi un norāda, ka noteiktas HLA-II klases allēles, genotipi un haplotipi ir saistīti ar risku vai gluži, otrādi, saslimt ar VHC, labāk vai sliktāk reaģēt uz pielietoto terapiju SVR izpratnē.

Neskatoties uz dalījumu homogēnās pacientu grupās, analizējot ģenētisko asociāciju, būtu jāņem vērā etniskās atšķirības dažādās populācijās.

Veiktais pētījums nodrošina jaunu informāciju – hipotēzi par ģenētisko predispozīciju un imūnās sistēmas iespējamo aizsardzību HVHC attīstībai. Ir nepieciešams turpināt slimības gaitas molekulāro mehānismu pētījumus, lai nākotnē būtu iespējams prognozēt un paredzēt tās iznākumus, kas nozīmētu, ka tiek piedāvāti jauni līdzekļi un pieejas ārstēšanā, kā arī sagatavotas terapijas iespējas, tai skaitā preparātu kombinācijas izvēlē utl.

8. SECINĀJUMI

1. HVHC pacientu bioķīmiskajam, morfoloģiskajam un imūnģenētiskajam statusam ir būtiska nozīme etiotropās terapijas efektivitātē.

2. HVHC etiotropās terapijas neefektivitāte ir saistīta ar lielāku pacientu vecumu, piederību vīriešu dzimumam, fibrotisku izmaiņu klātbūtni aknu audos, paaugstinātu GGT līmeni uzsākot terapiju, augstāku glikozes līmeni, uzsākot terapiju, augstāku γ globulīnu līmeni, uzsākot terapiju, augstāku holesterīna līmeni, uzsākot terapiju, augstāku Fe līmeni, uzsākot terapiju, augstāku HS līmeni, uzsākot terapiju, kā arī augstāku Hb līmeni, gan uzsākot terapiju, gan terapijas beigās.

3. Augsta AlAT aktivitāte (4 reizes lielāka par referento intervālu) pirms terapijas uzsākšanas var būt saistīta ar terapijas recidīva risku.

4. Atbrīvošanās no HCV ir saistīta ar CK-18 neoepitopa līmeņa samazināšanos.

5. Pacientiem, kuri neatbrīvojas no HCV, tālākā novērošanas periodā ir vērojama AFP līmeņa paaugstināšanās, kas norāda uz patoloģiskā procesa tālāku progresiju.

6. Starp HVHC pacientiem Latvijā biežāk sastopamas MHC HLA II klases gēnu allēles DRB1*03, DRB1*05, DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*0201-2 un haplotipi DRB1*01/DQB1*0201-2/DQA1*0101, DRB1*05/DQB1*0301/DQA1*0301, DRB1* 05/DQB1*0502-4/DQA1*0102, DRB1*07/DQB1*0201-2/DQA1*0401.

7. Ar Realdirona terapijas efektivitāti Latvijā ir saistītas MHC HLA II klases gēnu allēles DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*0502-4 un haplotipi DRB1* 01/DQB1*0201-2/DQA1*0101, DRB1*05/DQB1*0301/DQA1*0301, DRB1* 05/DQB1*0502-4/DQA1*0102.

8. Ar kombinētās PEG INF+RBV terapijas efektivitāti Latvijā ir saistītas MHC HLA II klases gēnu allēles DRB1*04, DRB1*06, DQA1*0301 un haplotipi DRB1*04/DQB1*0301/DQA1*0301, DRB1*04/DQB1*0302/DQA1*0501, DRB1* 05/DQB1*0601DQA1*/0103.

9. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Veicot pacientu izmeklēšanu pirms HVHC etiotropās terapijas uzsākšanas, līdztekus pašreiz nosakāmajiem rādītājiem, izmeklēšanas algoritmā iekļaut GGT, glikozes, holesterīna un HS noteikšanu.
2. Pirms terapijas uzsākšanas rekomendēt koriģēt ar diētas un medikamentu palīdzību marķierus, kas ir potenciāli ietekmējami, kā glikoze un lipīdu profils.
3. Pacientiem, kuri terapijas laikā neatbrīvojas no HCV, turpmākā novērošanas periodā nosakāms AFP un CK-18, lai sekotu tālākai patoloģiskā procesa gaitai.

10. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Lauer G. M., Walker B. D. Hepatitis C virus infection // N Engl J Med, 2001; 345(1): 41-52.
2. Esteban J. I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe // J Hepatology, 2008; 48(1): 148-162.
3. Di Marco V., Almasio P., De Lisi S., Vincenza C., et al. The effect of antiviral therapy on clinical outcome of HCV cirrosis with portal hypertension: a prospective cohort study // Hepatology, 2006; 44(1): 456.
4. Villela-Nogueira C. A., Perez R. M., De Segadas Soares J. A., Moraes Coelho H. S. Gamma-glutamyl transferase (GGT) as an independent predictive factor of sustained virologic response in patients with hepatitis C treated with interferon-alpha and ribavirin // J Clinical Gastroenterol, 2005; 39(8): 728-730.
5. Silva I., Ferraz M. L., Perez R., Lanzoni V., et al. Role of γ-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection // J Gastroenterol Hepatology, 2004; 19(3): 314-318.
6. Nafen M. A., Medhat A., Shehata M., et al. Hepatitis C in acommunity of upper Egypt: 1. cross-sectional survey //Am J Trop Med and Hyg, 2000; 63(5,6): 236-241.
7. Kau A., Vermehren J., Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C // J Hepatology, 2008; 49(4): 634-651.
8. Dor- Mohammadi T., Daryani N. E., Bashashati M., Hashtrudi A., et al. Relationship between serum alanine aminotransferase levels and liver histology in chronic hepatitis C-infected patients // Indian J Gastroenterol, 2005; 24(2): 49-51.
9. Planas R., Balleste B., Alvarez M. A., Rivera M., et al. Natural history of decompensated C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients // J Hepatology, 2004; 40(5): 823-830.
10. Bonkovsky H. L., Troy N., McNeal K., Baner B. F., et al. Iron and HFE or TfR1 mutations as comorbid factors for development and progression of chronic hepatitis C // J Hepatology, 2002; 37(6): 848-854.
11. Prati D., Shiffman M. L., Diago M., Gane E., et al. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C // J Hepatology, 2006; 44(4): 679-685.
12. Puoti C., Castellacci R., Montagnese F., Zaltron S., et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC) // J Hepatology, 2002; 37(1): 117-123.
13. Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy // J Hepatology, 2002; 38(4): 529-532.

14. Tolmane I., Rozentāle B., Keišs J., Arša F. C vīrushepatīta izplatība Latvijā: epidemioloģiska pētījuma rezultāti // Latvijas Ārsts, 2009; 5: 36-38.
15. Hui C. K., Belaye T., Montegrande K., Wright T. L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase // J Hepatology, 2003; 38(4): 511-517.
16. Zarski J.-P., McHutchison J., Bronowicki J.-P., Sturm N., et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C // J Hepatology, 2003; 38(3): 307-314.
17. Sulkowski M., Shiffman M., Afdhal N., Reddy R., et al. Hemoglobin decline is associated with SVR among HCV genotype 1-infected persons treated with peginterferon (PEG)/ribavirin(RBV): analysis from the IDEAL study // J Hepatology, 2009; 50(1): 51.
18. Moreno-Otero R. Therapeutic modalities in hepatitis C: challenges and development // J Viral Hepatitis, 2005; 12(1):10-19.
19. Stern C., Moucari R., Cardoso A.-C., Martinot-Peignoux M., et al. Influence of gender on viral load according to age in patients with chronic hepatitis C: a possible effect of hormonal factors // J Hepatology, 2009; 50(1): 158
20. Alberti A., Zehnter E., Lee S. S., Hadziyannis S. J., et al. Sustained virological response rates with peginterferon α-2a (40kD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in randomised controlled clinical trials are replicated in the clinical practice setting // J Hepatology, 2007; 46(1): 55.
21. Cesari M., Caramma I.C., Galli M., et al. Impact of hyperglicemia and cholesterol level on the outcome of hepatitis C treatment in HIV/HCV coinfected patients // HIV Medicine, 2009;10(9):580-585.
22. Maecellin P., Hadiyannis S. J., Zeuzem S., Diago M., et al. Host and viral baseline characteristics in hepatitis C naive and non-responder patients: comparison of three large randomised multinational trials // J Hepatology, 2007; 46(1): 232.
23. Del Valle J., Mira J.A., de los Santos I., et al. Baseline serum low-density lipoprotein cholesterol levels predict response to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfected patients // AIDS, 2008; 22(8):923-929.
24. Males S., Gad R.R., Esmat G., et al. Serum alpha-foetoprotein level predicts treatment outcome in chronic hepatitis C // Antivir Therapy, 2007; 12(5):797-803.
25. Hu K.Q., Kyulo N.L., Lim N., et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma // Am J of Gastroenterol, 2004; 99(5):860-865.
26. Romero-Gomez M., Diago M., Andrade R. J., Calleja J. L., et al. Metformin with peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients with insulin resistance (TRIC-1): final results of a randomized and double-blinded trial // Hepatology, 2008; 48(4): 380.

27. Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Chung R.T., et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial // J of Hepatol, 2005; 43(3):434-441.
28. Cangussu L. O., Gerbase-DeLima M., Mingoti S. A., Campos E. F., et al. The influence of HLA in the clinical outcome of patients with chronic hepatitis C // Hepatology, 2008; 48(4): 528.
29. Mata-Marin J. A. High RNA HCV as associated factor to hyperglycemia in hepatitis C chronic patients // Hepatology, 2008; 48(4):532.
30. Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma // Hepatogastroenterology, 2008; 55(85):1423-1427.
31. Oze T., Hiramatsu N., Yakushijin T., Inoue Y., et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with chronic hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin // Hepatology, 2008; 48(4): 859.
32. Hashimoto H., Itoh Y., Minami M., Yasui K., et al. Evaluation of predictive factors associated with sustained viral response to PEG-INF plus ribavirin combination therapy in Japanese chronic hepatitis C patients // Hepatology, 2008; 48(4): 836.
33. Moucari R., Ripault M.-P., Martinot-Peignoux M., Voitot H., et al. Insulin-resistance in chronic hepatitis C patients: new predictor of sustained virological response independent of HCV genotype and liver fibrosis stage // Hepatology, 2008; 48(4): 874.
34. Reddy R., Dieterich D. T., Hadziyanis S. J., Messinger D., et al. Multiple logisitic regression analysis identifies ribavirin as a modifiable and independent predictor of relapse amongst chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin // Hepatology, 2008; 48(4): 881.
35. Wagner von M., Hofmann W. P., Teuber G., Berg T., et al. Sustained virological response is associated with worse QOL during and improved QOL after treatment with peginterferon alfa-2a and ribavirin // Hepatology, 2008; 48(4): 886-887.
36. Chen T.M., Huang P.T., Tsai M.H., et al. Predictors of alpha-fetoprotein elevation in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma, and its normalization after pegylated interferon alfa 2a-ribavirin combination therapy // J Gastroenterol Hepatol, 2007; 22(5):669-675.
37. Parise R. E., Oliveira A. C., Figueiredo-Mendes C., Lanzoni V., et al. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection // Liver Int, 2006; 26(9): 1095-1099.
38. Mehta P., Ploutz-Snyder R., Nandi J., Rawlins S.R., et al. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C // Am J Gastroenterol, 2008; 103(4): 928-936.

39. Berenguer M., Lopez-Labrador F. X., Wright T. L. Hepatitis C and liver transplantation // J Hepatology, 2001; 35(5): 666-678.
40. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D. Apoptosis in hepatitis C // J Viral Hepat, 2003; 10(5): 335-342.
41. Asselah T., Bieche I., Paradis V., Bedossa P., et al. Genetics, genomics and proteonomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C // Semin Liver Dis, 2007; 27(1): 13-27.
42. Tai W.C., Hu T.H., Wang J.H., et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C // J Formos Med Assoc,2009; 108(3):210-218.
43. Lackner C., Struber G., Liegl B., et al. Comparison and validation of simple non-invasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C // Hepatology, 2005; 41(6):1376-1382.
44. Taliani G., Gemignani G., Ferrari C., Aceti A., et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients // Gastroenterology, 2006; 130: 1098-1106.
45. Kawamoto M., Mizuguchi T., Katsuramaki T., et al. Assesment of liver fibrosis by a non-invasive method of transient elastography and biochemical markers // World J Gastroenterol, 2006; 12(27):4325-4330.
46. Harcourt G., Hellier S., Bunce M., et al. Effect of HLA class II genotype on T helper lymphocyte responses and viral control in hepatitis C virus infection // J Viral Hepatol, 2001; 8(3):174-179.
47. Hofmann W. P., Herrmann E., Zeuzem S. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms // Liver Int, 2008; 28(10):1332-1343.
48. Akuta N., Suzuki F., Tsubota A., Suzuki Y., et al. Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan: therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors // J Hepatology, 2002; 37(6): 831-836.
49. Lee S. S., Heathcote E. J., Reddy K. R., Zeuzem S., et al. Prognostic factor and early predictability of sustained viral response with peginterferon Alfa-2a (40KD) // J Hepatology, 2002; 37(4): 500-506
50. Hofer H., Österreicher C., Jessner W., Ferenci P., et al. Hepatic iron concentration does not predict response to standart and pegylated-INF/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C // J Hepatology, 2004; 40(6): 1018-1022.
51. Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M., Goeser T., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 // J Hepatology, 2004; 40(6): 993-999.

52. Kikuchi I., Ueda A., Mihara K., et al. The effect of HLA alleles on response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // Eur J Gastroenterol Hepatl, 1998; 10(10):859-863.
53. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C // Hepatology, 2002; 36:S3-S20.
54. Manns M. P., Mchutchison J. G., Gordon S. C., Rustgi V. K., 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.
55. Maylin S., Martinot-Peignoux M., Ripault M.-P., Moucari R., et al. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody // Liver Int, 2009; 29(4): 511-517.
56. Korenaga M., Hino K., Okita K. A possible role of human leucocyte antigen (HLA) typing in predicting response to interferon therapy in chronic hepatitis C // Nippon Rinsho, 2001; 59(7):1345-1350.
57. Heathcote J., Main J. Treatment of hepatitis C // J Viral Hepat, 2005; 12(3): 223-235.
58. Volkmann X., Cornberg M., Wedemeyer H., et al. Caspase activation is required for antiviral treatment response in chronic hepatitis C virus infection // Hepatology, 2006; 43(6): 1311-1316.
59. Muto H., Tanaka E., Matsumoto A., et al. Types of human leukocyte antigen and decrease in HCV core antigen in serum for predicting efficacy of interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C: analysis by prospective study // J Gastroenterol, 2004; 39(7):674-680.
60. Siebert U., Sroczynski G., Manns M. P., McHutchison J. G., et al. Cost effectiveness of peginterferon α-2b plus ribavirin versus interferon α2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C // Gut, 2003; 52: 425-432.
61. Soest van H., Hattum van J. Treatment of chronic hepatitis C: lessons from human immunodefiency virus dynamics // Scand J Gastroenterology, 2001; 36(234): 93-97.
62. Mallat A., Hezode C., Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C // J Hepatology, 2008; 48(4):657-665.
63. El-Serag H., Kramer J. R. Hepatitis C infection: dying with or from the infection? // J Hepatology, 2008; 48(2): 183-184.
64. Raimondi S., Bruno S., Mondelli M. U., Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis // J Hepatology, 2009; 50(6): 1142-1154.
65. Selzner N., Chen L., Borozan I., Edwards A., et al. Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients // J Hepatology, 2008; 48(5): 708-713.

66. Romero-Gomez M., Fernandez-Rodriguez C. M., Andrade R. J., Diago M., et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C // J Hepatology, 2008; 48(5): 721-727.
67. Kurosaki M., Matsunaga K., hirayama I., Tanaka T., et al. The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase levels are associated with fibrosis progression in chronic hepatitis C with non-response to interferon therapy // J Hepatology, 2008; 48(5): 736-742.
68. Rodriguez-Torres., Govindarajan S., Sola R., Clumeck N., et al. Hepatis steatosis in HIV/HCV co-infected patients: correlates, efficacy and outcomes of anti-HCV therapy: a paired liver biopsy study // J Hepatology, 2008; 48(5): 756-764.
69. Deuffic-Burban S., Delterne P., Louvet A., Canva V., et al. Impact of viral eradication om mortality to hepatitis C : a modeling approach in France // J Hepatology, 2008; 49(2): 175-183.
70. Los-Rycharska E., Szaflarska-Poplawska A. Influence of selected HLA tissue compability antigens on the course and efficacy of viral hepatitis C treatment – actual knowledge position // Advances in Medical Sciences, 2009; 54(1):14-19.
71. Wong J. B., Koff R. S. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C // Annals Int Medicine, 2000; 133(9): 665-675.
72. Lagging L. M., Westin J., Svensson E., Aires N., et al. Progression of fibrosis in untreated patients with hepatitis C virus infection // Liver, 2002; 22(2): 136-144.
73. Wawrzynowicz-Syczewska M., Underhill J.A., Clare M.A., et al. HLA class II genotypes associated with chronic hepatitis C virus infection and response to alpha-interferon treatment in Poland // Liver, 2000; 20(3):234-239.
74. Corghi D.B., Gonçales N.S.L., Marques S.B.D., et al. Distribution of human leukocyte antigen class II alleles in Brazilian patients with chronic hepatitis C virus infection // Braz J Med Biol Res, 2008; 41(10):884-889.
75. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F., Goodman Z., et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // J Hepatology, 2001; 34(5): 730-739.
76. Sroczynski G., Esteban E., Conrads-Frank A., et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C // J Viral Hepat, 2010; 17(1):34-50.
77. Colloredo G., Guido M., Sonzogni A., Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease // J Hepatology, 2003; 39(2): 239-244.

78. McKiernan S.M., Hagan R., Curry M., et al. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C clearance, originating from a single source // Hepatology, 2004; 40(1):108-114.
79. Lechmann M., Schneider E.M., Giers G., et al. Increased frequency of the HLA-DR15 (B1*1501) allele in German patients with self-limited hepatitis C virus infection // Eur J Clin Invest, 1999; 29(4):337-343.
80. Barret S., Ryan E., Crowe J. Association of the HLA-DRB1*01 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin // J Hepatol, 1999; 30:979-983.
81. Choo Q.-l., Kuo G., Ralston r. et al. Isolation of acDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B, viral hepatitis genome // Science, 1989; 244:359-362.
82. Poutstchi H., Negro F., Hui J., Cua I.H., et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3 // J Hepatology, 2008; 48(1): 28-34.
83. Muir A. J., Bornstein J. D., Killenberg P. G. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites // N Engl J Med, 2004; 350(22): 2265-2271.
84. Soresi M., Tripi S., Franco V., Giannitrapani L., et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis // Liver Int, 2006; 26(9): 1119-1125.
85. Wagner von M., Lee J. H. Impaired health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels // J Viral Hepat, 2006; 13(12): 828-834.
86. Tan J., Lok A. S. F. Update on viral hepatitis: 2006 // Cur Opin Gastroenterol, 2007; 23(3): 263-267.
87. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: management of hepatitis C // Hepatology, 1997; 26(1):S2-S10.
88. Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R., Smith C., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N Engl J Med, 2002; 347(13): 975-982.
89. Hoofnagle J. H., Seeff L. B. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C // N Engl J Med, 2007; 355(23): 2444-2451.
90. Zeuzem S., Berg T., Moeller B., Hinrichsen H., et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C // J Viral Hepat, 2009; 16(2): 75-90.
91. Okanoue T., Itoh Y., Minami M., Sakamoto S., et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients // J Hepatology, 1999; 30: 653-659.

92. Simin M., Brok J., Stimac D., Gluud C., et al. Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C // Aliment Pharmacol Ther, 2007; 25(10): 1153-1162.
93. Bagheri H., Fouladi A., Barange K., Lapyere-Mestre M., et al. Follow-up of adverse drug reactions from peginterferon alfa-2b – ribavirin therapy // Pharmacotherapy, 2004; 24 (11): 1546-1553.
94. Alberti A., Benvegnù L. Management of hepatitis C // J Hepatology, 2003; 38(1): 104-118.
95. Koda M., Matunaga Y., Kawakami M., et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Hepatology, 2007; 45(2):297-306.
96. Reddy K. R., Nelson D. R., Zeuzem S. Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C // J Hepatology, 2009; 50(2):402-411.
97. Tai A. W., Chung R. T. Treatment failure in hepatitis C: mechanisms of non-reponse // J Hepatology, 2009; 50(2): 412-420.
98. Sgier C., Negro F., Male P.J., Moradpour D., et al. Effect of antiviral therapy on the circulating levels of cytokeratin-18 fragments in chronic hepatitis C // J Viral Hepat, 2009; 50(1): 157.
99. Kronenberger B., Wagner M., Herrmann E., Mihm U., et al. Apoptotic cytokeratin 18 neoepitopes in serum of patients with chronic hepatitis C // J Viral Hepat, 2005; 12(3): 307-314.
100. Ben-Ari Z., Schmilovotz-weiss H., Belinki A., Pappo O., et al. Circulating soluble cytochrome c in liver disease as a marker of apoptosis // J Intern Med, 2003; 254(2): 168-175.
101. Papatheodoridis G.V., Hadziyannis E., Tsochatzis E., et al. Serum apopototic caspase activity as a marker of severity in chronic C virus infection // Ann Gastroenterol, 2008; 21(1)39-44.
102. Benini F., Pigozzi M. G., Baisini O., Romanini L., et al. Increased serum gamma-glutamyl-transpeptidase concentration is associated with nonalcoholic steatosis and not with cholestasis in patients with chronic hepatitis C // J Gastroenterol Hepatol, 2007; 22(10): 1621-1626.
103. Colombo M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // Best Pract Res Clin Gastroenterol, 1999; 13:519-528.
104. Ikeda K., Saitoh S., Koida I., et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrosis // Hepatology, 1993; 18:47-53.

105. Zeuzem S., Feinman S.V., Rasenack J., et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // N Engl J Medic, 2000; 343:1666-1672.
106. Foster G.R., Goldin R.D., Thomas H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis // Hepatology, 1998; 27:209-212.
107. Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley W.G.E., et al.Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis // N Engl J of Medic, 2000; 343:1673-1680.
108. 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 ALGOVIR Project Group. // Hepatology, 2000; 31:211-218.
109. Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M., et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression // Am J Gastroenterol, 2002;97:2408-2414.
110. Poynard T., Ratziu V., McHutchinson J., et al. Effect on treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C // Hepatology, 2003;38:75-85.
111. Puoti C., Pellicelli A.M., Romano M., et al. Treatment of hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels with peginterferon α-2a and ribavirin: a multicentric study // Liver Int, 2009; 29(10):1479-1484.
112. Negro F., Clement S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C // J Viral Hepat, 2009; 16(10):681-688.
113. Cross T.J.S., Quaglia A., Hughes S., et al. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection // J Viral Hepat, 2009; 16(7):492-499.
114. Dieterich D.T., Rizzetto M., Manns M.P. Management of chronic hepatitis C patients who have relapsed or not responded to pegylated interferon alfa plus ribavirin // J Viral Hepat, 2009; 16(12):833-843.
115. Fisher R., Baumert T., Blum H.E. Hepatitis C virus infection and apoptosis // World J Gastroenterol, 2007; 13(36):4865-4872.
116. Halfon P., Bourliere M., Penaranda G., et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus // Comparative Hepatology, 2005;4:6 http://www.comparative-hepatology.com/content/4/1/6
117. McHutchinson J.G., Blatt L.M., de Medina m., et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. // J Gastroenterol Hepatol, 2000; 15(8):819-821.
118. Wong V., Hughes V., Trull A., et al. Serum hyaluronic acid is a useful markers of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // J Viral Hepatol, 1998; 5:187-192.

119. Calabrese F., Pontisso P., Pettenazo E., et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels // Hepatology, 2000; 31(5):1153-1159.
120. Gonzalez-Quintela A., Mallo N., Mella C., et al. Serun levels of cytokeratin-18 (tissue polypeptide-specific antigen) in liver diseases // Liver Int, 2006; 26(10):1217-1224.
121. Sakaida I., Kimura T., Yamasaki T., et al. Cytochrome c is a possible new marker for fulminant hepatitis in humans // J Gastroenterol, 2005; 40(2): 179-185.
122. Townsend D.M., Tew K., Tapiero H. The importance of glutathione in human disease // Biomedicine & Pharmacotherapy, 2003; 57:145-155.
123. Gőrenek L., Acar A., Aydin A et al. Oxidative stress and antioksidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated alfa-2b plus ribavirin therapy // J Translational Medicine, 2006;4:25 http://www.translational-medicine.com/content/4/1/25
124. Jain S.K., Pemberton P.W., Smith A., et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease // J Hepatol, 2002; 36(6): 805-811.
125. Kidd P.M. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage // Altern Med Rev, 1997; 1: 155-176.
126. Weber G.F. Final common pathway in neurodegenerative diseases: regulatory role of the glutathione cycle // Neurosci Biobehav Rev, 1999; 23:1079-1086.
127. Barbaro G., DiLorenzo G., Soldini M., et al. Hepatic glutathione deficiency in chronic hepatitis C: quantitative evaluation in patients who are HIV positive and HIV negative and correlations with plasmatic and lymphocytic concentrations and with activity of the liver disease // Am J Gastroenterol, 1996; 91(12):2569-2573.
128. Hsu C.S., Liu C.H., Chen C.L., et al. Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C: a case-control study // Hepatol Int, 2008; 2(2):250-257.
129. Corey K.E., Kane E., Munroe C., et al. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up // Hepatology, 2009; 50: 1030-1037.
130. Petit J.M., Benichou M., Duvillard L., et al. Hepatitis C virus-associated hypobetalipoptoteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis // Am J Gastroenterol, 2003; 98(5):1150-1154.
131. Minuk G.Y., Weinstein S., Kaita K.D. Serum cholesterol and low-density lipoproptein cholesterol levels as predictors of response to interferon therapy for chronic hepatitis C // Ann Intern Med, 2000; 132:761-762.
132. Angelico F., Francisco S., Del Ben M., et al. Low plasma cholesterol and oxidative stress predict rapid virological response to standard therapy with peginterferon and ribavirin in HCV patients // Aliment Phamacol & Therapeutics, 2009; 30(5):444-451.

133. Gopal K., Johnson T.C., Gopal S., et al. Correlation between beta-lipoprotein levels and outcome of hepatitis C treatment // Hepatology, 2006; 44:335-340.
134. Dai C.Y., Chuang W.L., Ho C.K., 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.
135. Chu C.J., Lee S.D., Hung T.H., et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin // Aliment Pharmacol Ther, 2009; 29:46-54.
136. Cramp M. E., Carucci P., Underhill J., Williams R., et al. Association between HLA class II genotype and spotaneous clearance of hepatitis C viraemia // J Hepatology, 1998; 29: 207-213.
137. Yee L.J. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection // Genes and Immunity, 2004; 5: 237–245.
138. Alric L., Fort., Izopet J., et al Genes of the major histocompatability complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection // Gastroenterology, 1997; 113: 1675-1681.
139. Thursz M., Yallop R., Goldin R., et al. Influence of the MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C // The Lancet, 1999; 354:2119-2124.
140. Sarmiento O.L., Ford C.L., Newbern E.C., et al. The importance of assessing effect modification when asserting racial differences in association between human leukocyte antigen class II alleles and hepatitis C virus outcomes // J Infect Diseases, 2002; 185: 266-268.
141. 141. Asti M., Martinetti M., Zavaglia C., et al. Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease // Hepatology, 1999; 29:1272–1279.
142. Kuzushita N., Hayashi N., Moribe T., et al. Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus // Hepatology, 1998; 27: 240–244.
143. Renou C., Halfon P., Pol S., et al. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels // Gut, 2002; 51: 585–590.
144. Haruna Y., Miyamoto ., Yasunami R., et al. Human leukocyte antigen DRB1 1302 protects against bile duct damage and portal lymphocyte infiltration in patients with chronic hepatitis C // J Hepatol, 2000; 32: 837–842.
145. Hüe S., Cacoub P., Renou C., et al. Human leukocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease // J Infect Dis, 2002; 186:106–109.

146. Yasunami R., Miyamoto T., Kanda T. HLA-DRB1 is related to the pathological changes of the liver in chronic hepatitis C // Hepatol Res, 1997; 7: 3–12.
147. Tillmann H.L., Chen D.F., Trautwein C., et al. Low frequency of HLA-DRB1*11 in hepatitis C virus induced end stage liver disease // Gut, 2001; 48: 714–718.
148. Almarri A., El Dwick N., Al Kabi S., et al. Interferon-α therapy in HCV hepatitis: HLA phenotype and cirrhosis are independent predictors of clinical outcome // Human Immunology, 1998; 59(4):239-242.
149. Sim H., Wojcik J., Margulies M., et al. Response to interferon therapy: influence of human leucocyte antigen alleles in patients with chronic hepatitis C // J Viral Hepat, 1998; 5(4):249-253.
150. Alric L., Izopet J., Fort M., et al. Study of the association between major histocompability complex class II genes and the response to interferon alpha in patients with chronic hepatitis C infection // Human Immunology, 1999; 60(6): 516-523.
151. Dincer D., Besisik F., Oguz F et al. Genes of major histocompatibility complex class II influence chronic C hepatitis treatment with interferon in hemodialysis patients // Int J Artif Organs. 2001;24(4): 212-4
152. Piekarska A., Woszczek G., Sidorkiewicz M., et al. HLA class II alleles and response to hepatitis C treatment with interferon alpha 2b // Przegl Epidemiol, 2002; 56(1):123-128.
153. Airoldi A., Zavaglia C., Silini E., et al. Lack of strong association between HLA class II, tumor necrosis factor and transporter associated with antigen processing gene polymorphisms and virological response to alpha-interferon treatment in patients with chronic hepatitis C // Eur J Immunogenet, 2004; 31(6): 259-265.
154. Nishiguchi S., Kaneshiro S., Tanaka M., et al. Association of HLA alleles with response (especially biochemical response) to Interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C // J Interferon & Cytokine Research, 2003; 23(3):135-141.
155. Yu M.L., Dai C.Y., Chen S.C., et al. Human leukocyte antigen class I and II and response to interferon-α treatment, in Taiwanese patients with chronic hepatitis C virus infection // J Infectious Diseases, 2003;188:62-65.
156. Romero-Gomez M., Gonzalez-Escribano M.F., Torres B., et al. HLA class I B44 is associated with sustained response to interferon + ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C // Am J Gastroenterol, 2003; 98(7):1621-1626.
157. Jiao J., Wang J.B. Hepatitis C virus genotypes, HLA-DRB alleles and their response to interferon-α and ribavirin in patients with chronic hepatitis C // Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005; 4(1):80-83.
158. Dai C.Y., Chuang W.L., Hseih M.Y., et al. Human leukocyte antigen alleles and the response to pegylated interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients // Antiviral Research, 2010; 85(2):396-402.

159. Rhodes S., Erlich H., Im K., et al. Association between the human MHC and sustained virological response in the treatment of chronic hepatitis C infection // Genes and Immunity, 2008; 9: 328-333.
160. Smith J.O., Sterling R.K. Non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C // Aliment Pharmacol & Therapeutics, 2009; 30(6): 557-576.
161. Vejbaesya S., Songsivilai S., Tanwandee T., et al. HLA association with hepatitis C virus infection // Hum Immunol, 2000; 61(3): 348-353.
162. Aikawa T., Kojima M., Onishi H., et al. HLA DRB1 and DQB1 alleles and haplotypes influencing the progression of hepatitis C // J Med Virol, 1996; 49: 274-278.
163. Viksna L., Keišs J., Sočņevs A., et al. Novel laboratory tests in assessment of liver function in acute and chronic viral liver diseases // Proc Latvian Acad Sci, 2009; section B, vol. 63(4/5): 228-233.
164. Schinoni M.I., Paraná R., Cavalcante D. Apoptosis and progression of hepatic fibrosis in hepatitis C patients // Braz J Infect Dis, 2006; 10(2):117-122.
165. Gomez E. V., Oramas B. G., Soler E. A., Navarro R. L., et al. Viusid, a nutritional supplement, in combination with interferon α-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C // Liver Int, 2007; 27: 247-259.
166. 166.Zeltiņa I. Promocijas darba kopsavilkums. Ērču encefalīta prognozes izpēte // Rīga, 2007: 1-57.
167. Sīmanis R. Promocijas darba kopsavilkums. Vīrushepatīts C hemofīlijas slimniekiem: norise, ārstēšana, prognoze // Rīga, 2007: 1-41.
168. Stūre G. Promocijas darba kopsavilkums. HIV/AIDS gaitas prognozēšanas iespējas // Rīga, 2007: 1-52.
169. Vīksna L. Vīrushepatīts C // Rīga, Nacionālais apgāds, 2003: 1.-128.
170. Graham R.Foster. A guide to PEGylation, Pharmacokinetics and Pegylated Interferons // Roche, Switzerland, Better by Design, 2003: 1- 35.
171. Zeuzem S. Pegylated interferon plus Ribavirin in chronic hepatitis C. More than half of patients show of lasting response // MMW Fortschr Med, 2002; 144(8): 30-34.
172. McHutchison J.G., Manns M.P., Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances substained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology, 2002; 123(4): 1061-1069.
173. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon α-2b plus Ribavirin compared with Interferon α-2b plus Ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet, 2001; 358(9286): 958-965.
174. Trepo C. Hepatitis C: Therapeutic perspecitves // Gastroenterol. Clin. Biol, 2002; 26(2): 297-302.

175. Poynard T., McHutchison J.G., Manns M.P., et al. Impact of Pegylated Interferon α-2b and Ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology, 2002; 122(5): 1303-1313.
176. Brunette Gary W. CDC health Information for International Travel 2010. The yellow book // Mosby Elsevier, 2009.
177. Dimova R.B., Talal A.H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of pegylated-interferon alfa // Journal Hepatology, 2010; 53(3): 418-420.
178. Abe H., Ochi H., Maekawa T., et al. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients // J Hepatology, 2010; 53(3): 439-443.
179. Roomer R., Hansen B.E., Janssen H.L.A., et al. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C // J Hepatology, 2010; 53(3): 455-459.
180. Grünhage F., Nattermann J., Gressner O.A., et al. Lower copy numbers of the chemokine CCL3L1 gene in patients with chronic hepatitis C // J Hepatology, 2010; 52(2): 153-159.
181. Castéra L., Sebastiani G., Le Bail B., et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C // Journal Hepatology, 2010; 52(2): 191-198.
182. Cheng W.S.C., Roberts S.K., McCaughan G., et al. on behalf of the CHARIOT Study Group. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing // J Hepatology, 2010; 53(4): 616-624.
183. Bechmann L.P., Jochum C., Kocabayoglu P., et al. Cytokeration 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury // J Hepatology, 2010; 53(4): 639-647.
184. Chang K.M., Thimme R., Melpolder J.J., et al. Differential CD4(+) and CD8(+) T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection // Hepatology, 2001; 33(1): 267-276.
185. Rosen H.R., Miner C., Sasaki A.W., et al. Frequencies of HCV-specific effector CD4+ T cells by flow cytometry: correlation with clinical disease stages // Hepatology, 2002; 35(1): 190-198.
186. Nkontchou G., Bastard J.P., Ziol M., et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis // J Hepatology, 2010; 53(5): 827-833.
187. Fillebeen C., Pantopoulos K.. Iron inhibits replication of infectious hepatitis C virus in permissive Huh7.5.1 cells // J Hepatology, 2010; 53(6): 995-999.

188. Lange C.M., Roomp K., Dragan A., et al. HLA class I allele associations with HCV genetic variants in patients with chronic HCV genotypes 1a or 1b infection // J Hepatology, 2010; 53(6): 1022-1029.

11.ZINĀTNISKĀS PUBLIKĀCIJAS

1. A. Jēruma, V. Ķūse, L. Saldava. Hroniska C vīrushepatīta terapija: dažādu α-interferona preparātu salīdzinājums // RSU Zinātniskie Raksti, 2001: 90.-94.
2. L. Viksna, J. Jansons, M. Mihailova, I. Sominska, U. Dumpis, F. Arsha, B. Rozentale, V. Sondore, A. Jeruma, I. Folkmane, R. Rozentals, P. Pumpens. Molecular characterization of hepatitis B and hepatitis C viruses in Latvia // RSU Zinātniskie Raksti, 2002: 91.-94.
3. L. Vīksna, A. Jēruma, V. Ķūse, B. Rozentāle. Ribavirīna un peginterferona alfa-2a kombinēta hroniska vīrushepatīta C terapija // RSU Zinātniskie Raksti, 2003: 10.-13.
4. L. Vīksna, V. Ķūse, V. Sondore, B. Rozentāle, A. Jēruma. Viusid pielietošanas iespējas hroniska C vīrushepatīta ārstēšanā // RSU Zinātniskie Raksti, 2003: 14.-17.
5. L. Vīksna, A. Jēruma, V. Sondore, B. Rozentāle, V. Ķūse, A. Bļugers. C hepatīta vīrusa infekcija: fakti, problēmas, risinājumi // Latvijas Ķirurģijas Žurnāls, 2003; 3: 122.-128.
6. N. Makarova, V. Groma, V. Zalcmane, H. Gapeshina, V. Capligina, A. Jeruma, L. Viksna, B. Rozentale. Chronic hepatitis C infection in intravenous drug addicts: ultrastructural and immunohistochemical study // Proceedings of the 13th European Microscopy Congress, Beļģija, 2004: 375.-376.
7. R. Simanis, A. Jeruma, J. Eglite, S. Lejniece, L. Viksna, A. Sochnevs. HLA class II expression in haemophilia patients with HCV infection // RSU Zinātniskie Raksti, 2006: 259.-263.
8. R. Simanis, S. Lejniece, A. Socnevs, J. Eglite, G. Cernevska, Z. Kovalova, D. Gardovska, A. Jeruma, V. Kuse, L. Viksna. Natural clearence of hepatitis C virus in hemophilia patients // Medicina (Kaunas), 2008; 44 (1):15-21. (PMID: 18277084)
9. L. Vīksna, J. Keišs, A. Sočņevs, B. Rozentāle, M. Pilmane, N. Sevastjanova, I. Buiķe, A. Jēruma, E. Eglīte, K. Ābeltiņa, V. Sondore. Novel laboratory tests in assessment of liver function in acute and chronic viral liver diseases // Proc. Latvian. Acad. Sci., 2009; section B, vol. 63(4/5):228-233.
10. L. Vīksna, V. Sondore, A. Jēruma, J. Keišs, A. Sočņevs, B. Rozentāle. Asins transmisīvās vīrusinfekcijas Latvijā: jauni priekšstati par šo slimību attīstību, jaunas diagnostikas un ārstēšanas stratēģijas // Valsts pētījuma programmas noslēguma izdevumam – monogrāfijai. Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti

apdraudošas slimības zinātniskā analīze un galvenās rekomendācijas. Autoru kolektīvs Valda Pīrāga redakcijā, 2009:133-142.

11. L.Viksna, V.Sondore, J.Keiss, A.Jeruma, P.Prieditis, I.Strumfa, A.Sochnevs, B.Rozentale. Noninvasive alternatives of liver biopsy //nodaļa grāmatā "Liver biopsy" (Hirokazu Takahashi redakcijā), Rijeka, Croatia, 2011: 181-202.

12. ZIŅOJUMI PAR DARBA REZULTĀTIEM

1. Mutisks ziņojums - Treatment of chronic hepatitis C: comparative study of the different interferons, 4th Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases, Tallina, Igaunija, 2000.g. 19. maijs.
2. Mutisks ziņojums - Hronisks C hepatīts narkotiku lietošanas gadījumos: klīniski morfoloģisks pētījums // RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 2004.g. 5.marts
3. Mutisks ziņojums - Chronic hepatitis C in Latvia: facts and problems, The 1st International Digestive Diseases Workshop of Taiwan and the Baltis States, Rīga, Latvija, 2004.g. 31. maijs.
4. Mutisks ziņojums - Treatment of chronic viral hepatitis C in Latvia, The 1st International Digestive Diseases Workshop of Taiwan and the Baltis States, Rīga, Latvija, 2004.g. 31. maijs.
5. Mutisks ziņojums - Hepatīta C vīrusa (HCV) infekcija Latvijā: klīniskais, bioķīmiskais, morfoloģiskais, imunoloģiskais raksturojums, mūsdienu terapijas principi: preparātu pielietojums un efektivitāte, Latvijas Infektologu asociācijas sēde, Rīga, Latvija, 2002.g. 27. jūnijs.
6. Mutisks ziņojums - Hronisks vīrushepatīts C: etiotropās terapijas pieredze v/a "Latvijas Infektoloģijas centrs", Latvijas Infektologu asociācijas sēde, Rīga, Latvija, 2008.g. 18. decembris.
7. Mutisks ziņojums – Hronisks vīrushepatīts C: jauni priekšstati, jaunas diagnostikas un ārstēšanas stratēģijas: Latvijas Infektologu asociācijas sēde, Rīga, Latvija, 2009.g. 26. novembris.

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Rīgā, Cēsu ielā 31/6, LV1012, 3.stāvs 323. kabinets

tel. 7043776 fax 7043701

12.jūnijā 2007.g. A-20

Lēmums Nr.20

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2007.gada 12.jūnijā izskatīja RSU klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijas iesniegtā pieteikuma projekta „Asins transmisīvās cilvēka dzīvildzi ietekmējošās vīrusinfekcijas: vīrusu persistence slimnieku organismā, diagnostika un ārstēšanas paradigmas - ģenētisko pētījumu tēma - HLAI, II un III klases gēnu noteikšana pacientam ar vīrusu infekcijām" atbilstību bioētikas normām.

Pamatojoties uz Centrālā medicīnas ētikas komitejas 2007. gada 12. jūnija sēdes protokola Nr. 5 punktu 2, tiek izsniegts atzinums, ka RSU klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijas iesniegtais pieteikuma projekts „Asins transmisīvās cilvēka dzīvildzi ietekmējošās vīrusinfekcijas: vīrusu persistence slimnieku organismā, diagnostika un ārstēšanas paradigmas- ģenētisko pētījumu tēma - HLAI, II un III klases gēnu noteikšana pacientam ar vīrusu infekcijām" atbilst bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas komitejas
priekšsēdētāja vietnieks prof. A.Lejnieks

L.Rudze,7043776

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.7409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
5. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
6. Asoc.prof. Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms

Pieteikuma iesniedzējs: profesore Ludmila Vīksna
V/a Latvijas Infektoloģijas centrs

Pētījuma nosaukums: Asins transmisīvās cilvēka dzīvildzi ietekmējošās vīrusinfekcijas: vīrusu persistence organismā, diagnostikas un ārstēšanas paradigmas.

Iesniegšanas datums: 29.05.2007.

Izskatītie dokumenti:
(X) Pētījuma protokols
(X) Pētījuma populācija: Infektoloģijas centra pacienti.
(X) Informācija par pētījumu
(X) Piekrišana dalībai pētījumā

Citi dokumenti:
1. V/a „Latvijas Infektoloģijas centrs" direktores piekrišana

Ieteikumi

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam.

Vārds, uzvārds: Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.
priekšsēdētājs

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 07.06.2007.

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE
ĒTIKAS KOMITEJA

2.pielikums

Rezultātu apskatā iekļauto izmeklējumu apkopojums

Izmeklējums	Izmeklēto pacientu skaits
Aknu audu morfoloģiskā izmeklēšana	207
HLA II klases gēnu allēļu noteikšana	168
AlAT aktivitāte pirms terapijas V/L	213
GGT aktivitāte pirms terapijas V/L	98
Kopējā holesterīns pirms terapijas mmol/L	29
Glikozes pirms terapijas mmol/L	57
Fe pirms terapijas mkmol/L	35
GSH terapijas mg%	73
Bilirubīns pirms terapijas mkmol/L	172
Kopējās olbaltumvielas pirms terapijas g/L	203
Albumīns pirms terapijas g/L	203
Gamma globulīni pirms terapijas %	203
AFP pirms terapijas ng/mL	39
AFP 6 mēnešus pēc terapijas ng/mL	62
TSH pirms terapijas mSV/L	116
HS pirms terapijas ng/mL	22
HS 6 mēnešus pēc terapijas ng/mL	88
CK-18 pirms terapijas V/L	22
CK-18 6 mēnešus pēc terapijas V/L	88
Cit.C pirms terapijas ng/mL	22
Cit.C 6 mēnešus pēc terapijas ng/mL	88
Hb pirms terapijas g/dL (kombinētās terapijas grupa)	113
Hb terapijas beigās g/dl (kombinētās terapijas grupa)	113
Hb 6 mēnešus pēc terapijas g/dL (kombinētās terapijas grupa)	88

3.pielikums

Konstatētās blakusslimības

Slimība	Pacientu skaits
Adipozitāte	18
Arteriālā hipertensija	10
HOPS, bronhiālā astma	7
2. tipa cukura diabēts	5
Kuņģa vai duodēna čūla	5
Nierakmeņu slimība	4
Žilbēra sindroms	3
HBV infekcija	3
Depresija	2
Šizofrēnija	2
Koronārā sirds slimība	2
Hemofīlija	2
Hronisks pielonefrīts	2
Hronisks kalkulozs holecistīts	2
Limfoma (remisija)	2
Hereditāra hemohromatoze	1
Tireoidīts	1
Hipertireoze	1
Epilepsija	1
Celiakija	1
Skolioze	1
Psoriāze	1
Sklerodermija	1
Limfoma (remisija)	1
Bronhokarcinoma (remisija)	1
Vaskulīts	1
Hroniska herpes vīrusu infekcija	1

HCV vīrusu slodze rādītāji terapijas kontekstā.

Kombinētās terapijas grupa

		N	Vidējais	Std. izkl.	Std. kļūda	Min	Max
HCV vīrusu slodze pirms terapijas (IU/ml)	neatbildētāji	36	1784116,67	1805328,187	300888,031	4500	7740000
	atbildētāji	38	1271836,84	1384116,823	224533,398	1800	5800000
	Kopā	74	1521054,05	1612483,842	187447,439	1800	7740000
HCV vīrusu slodze 12. terapijas nedēļā (IU/ml)	neatbildētāji	30	329112,33	460053,614	83993,914	0	1930000
	atbildētāji	30	236,67	1296,277	236,667	0	7100
	Kopā	60	164674,50	362670,586	46820,571	0	1930000

ANOVA

	df	F	Sig.
HCV vīrusu slodze pirms terapijas (IU/ml)	1	1,889	,174
HCV vīrusu slodze 12. terapijas nedēļā (IU/ml)	1	15,331	,000

Ar augstu ticamības pakāpi var apgalvot, ka vīrusu slodze atbildētājiem terapijas 12. nedēļā ir mazāka nekā neatbildētājiem, kamēr pirms terapijas tās praktiski neatšķiras.

Tālāk salīdzināta vīrusu slodzi tiem kombinētās terapijas grupas pacientiem , kuriem tā noteikta abos gadījumos, neatkarīgi no efektivitātes. Tādi bija 60 gadījumi.

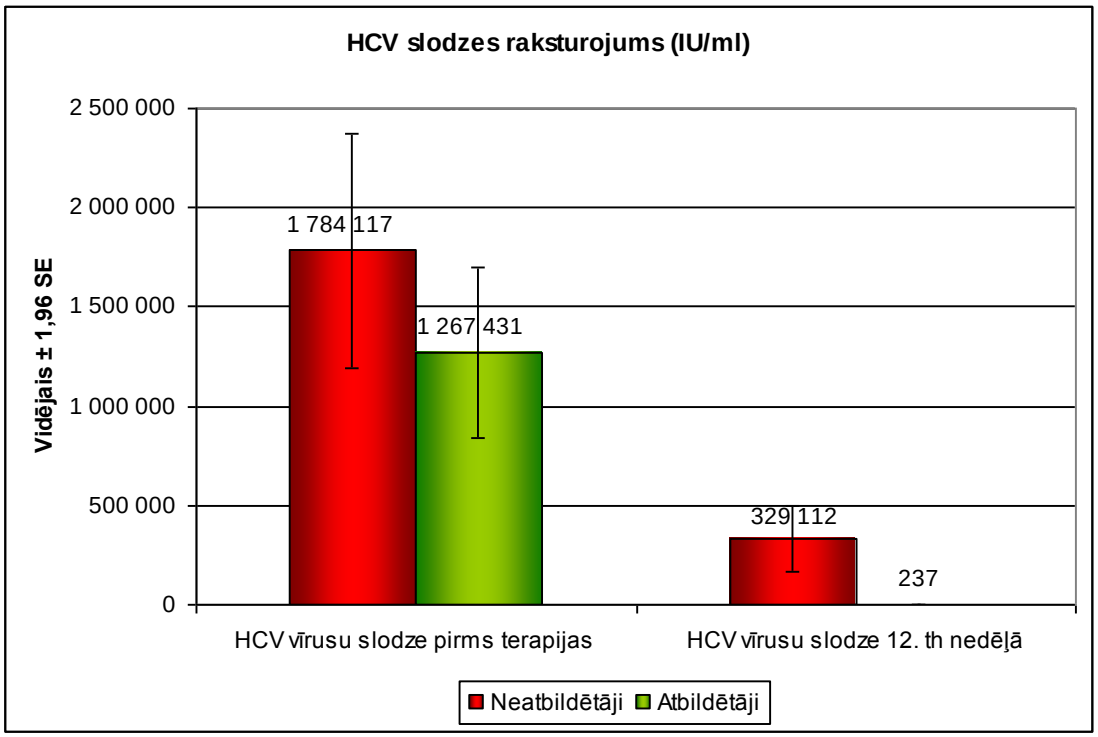
Pāra pazīmju statistika

	Vidējais	N	Std. Izkl.	Std. kļūda
HCV vīrusu slodze pirms terapijas (IU/ml)	1643705,00	60	1692722,047	218529,477
HCV vīrusu slodze 12. th nedēļā (IU/ml)	164674,50	60	362670,586	46820,571

Paired Samples Test

	Paired Differences				
	Vidējo starpība	Std.izkl.	t	df	Sig. (2-tailed)
HCV vīrusu slodze pirms terapijas (IU/ml) - HCV vīrusu slodze 12. th nedēļā (IU/ml)	1479030,5	1634758,4	7,008	59	,000

Tātad atšķirība starp slodzi pirms terapijas un 12 terapijas nedēļā ir statistiski ticama visiem. Pielietots Stjudenta kritērijs.



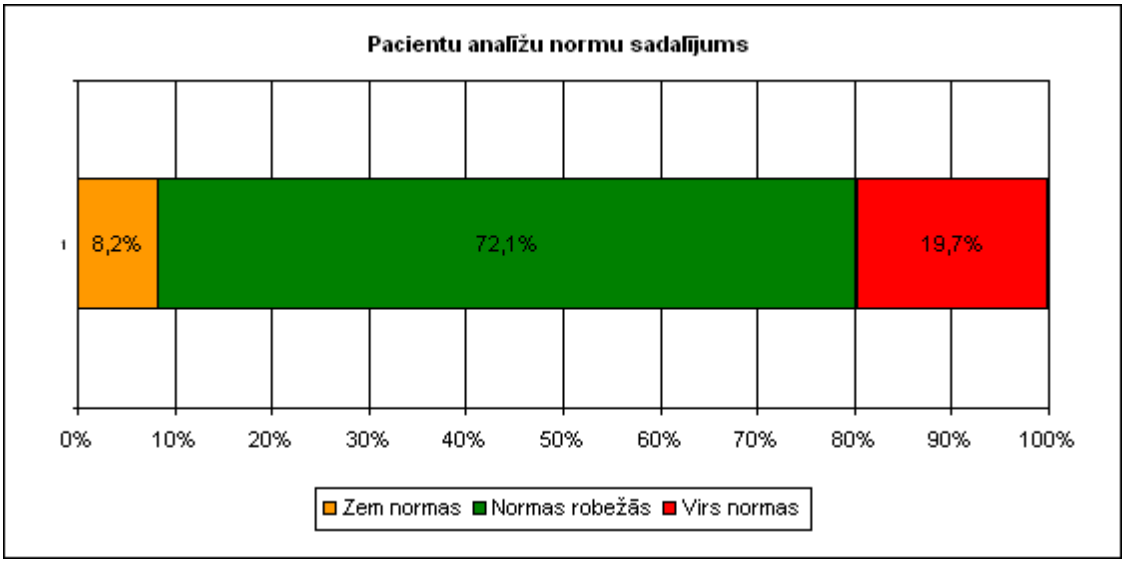
Izmeklēto pacientu analīžu raksturlielumu procentuālais sadalījums

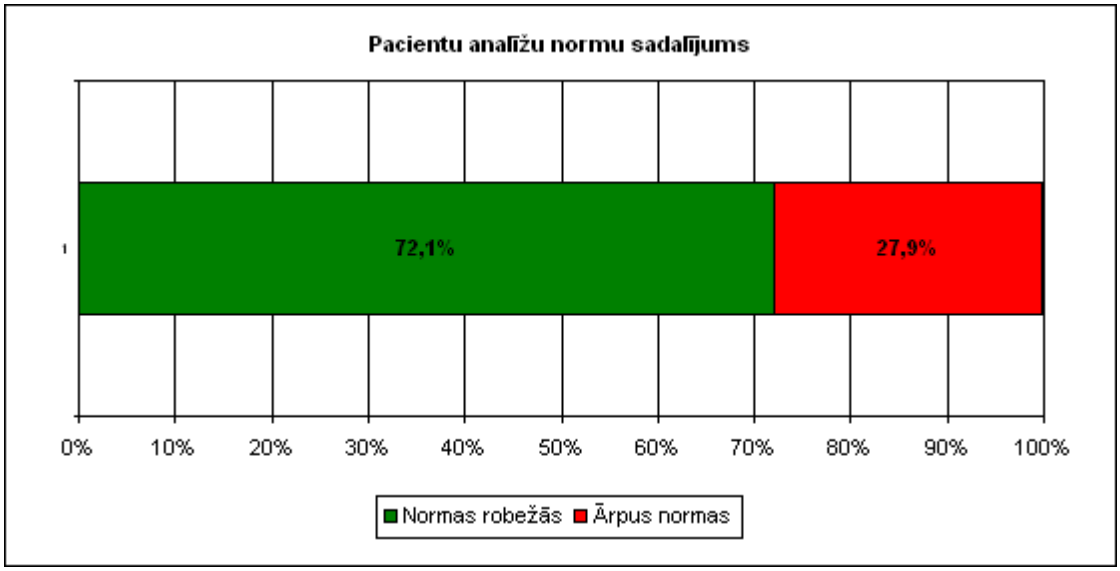
Pacientu analīžu normu sadalījums

	Mean	%
Zem normas	**1,40**	**8,2%**
Normas robežās	**8,87**	**72,1%**
Virs normas	**2,49**	**19,7%**
Kopējais analīžu skaits	12,77	100%

Pacientu analīžu normu sadalījums

	Mean	%
Normas robežās	**8,87**	**72,1%**
Ārpus normas	**3,90**	**27,9%**
Kopējais analīžu skaits	12,77	100%




Pacientu analīžu normu sadalījums
72,1%
27,9%
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
100%
Normas robežās
Ārpus normas