



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Agita Jēruma

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

Promocijas darba kopsavilkums

SPECIALITĀTE –
INTERNĀ MEDICĪNA – INFEKTOLOĢIJA

Rīga, 2012

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedrā un Valsts aģentūrā „Latvijas Infektoloģijas centrs”

Darba zinātniskā vadītāja:

Dr.habil.med., profesore,
Latvijas Zinātņu akadēmijas korespondētājlocekle
Ludmila Vīksna, RSU

Darba zinātniskais konsultants:

Dr.med. ***Valentīna Sondore*** (LIC)
Dr.habil.med, profesors ***Artūrs Sočņevs*** (RSU)

Oficiālie recenzenti:

Dr.med., asoc.profesore ***Ilona Hartmane*** (RSU)
Dr.habil.med., profesors ***Alvidas Laiškonis***
(Lietuvas Veselības zinātņu universitāte)
Dr.habil.biol., profesors ***Aleksandrs Rapoportš*** (LU)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2012.gada 12. aprīlī plkst.16.00 Rīgas Stradiņa universitātes Internās medicīnas promocijas padomes atklātajā sēdē Rīgas Stradiņa universitātes Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgā.

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa universitātes bibliotēkā.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr.habil.med., profesore ***Līga Aberberga-Augškalne***

Pētnieciskā darba finansējums un atbalsts



1. ESF nacionālās programmas „Atbalsts doktorantūras programmu īstenošanai un pēcdoktorantūras pētījumiem” projekta „*Atbalsts doktorantūras un pēcdoktorantūras pētījumiem medicīnas zinātnēs*” līguma Nr.2004/0005/VPD1/ESF/PIAA/04/NP/3.2.3.1./0004/0066 atbalsts.
2. Valsts pētījumu programmas „*Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošo galveno patoloģiju zinātniska izpēte ar multidisciplināra pētnieciskā konsorcija palīdzību*” projekta Nr.10 „Asins transmisīvās cilvēka dzīvildzi ietekmējošās vīrusinfekcijas: vīrusu persistence slimnieka organismā, diagnostikas un ārstēšanas paradigmas” ietvaros 2007.–2009.gadā.
3. Klīniskais pētījums BV 16309 „Multicenter Open Label Expanded Access Program of Peginterferon alfa 2a (Ro 25-8310) Monotherapy and Combination Therapy with Ribavirin (Ro 20-9963) in patient with Chronic Hepatitis C”, 2000. –2005.g.

SATURS

1. Izmantotie saīsinājumi	6
2. Darba aktualitāte	8
3. Darba mērķis	10
4. Darba uzdevumi	11
5. Darba novitāte un klīniskā nozīme	12
6. Darba hipotēzes	13
7. Darba struktūra un apjoms	14
8. Materiāls un metodes	15
8.1. Pētījumā iesaistītie pacienti	15
8.2. Pētījuma metodes	18
8.2.1. HCV infekcijas apstiprināšana	18
8.2.2. Asins klīniskie izmeklējumi	19
8.2.3. Asins bioķīmiskie izmeklējumi	19
8.2.4. HLA genotipēšana	20
8.2.5. Aknu audu biopātāņu morfoloģiska izmeklēšana	21
8.2.6. Rezultātu statistiskā apstrāde	21
9. Rezultāti, to analīze	23
9.1. Pacientu demogrāfiskie rādītāji	23
9.2. Aknu audu morfoloģiskā izmeklēšana	23
9.3. Asins ainas raksturlielumu analīze	24
9.4. Asins bioķīmisko izmeklējumu rezultātu analīze	26
9.4.1. GGT aktivitāte	26
9.4.2. Kopējā holesterīna līmenis	27
9.4.3. Glikozes līmenis	28
9.4.5. Fe līmenis	29
9.4.6. Gamma globulīni	30
9.4.7. Alfa fetoproteīns	30

9.5. Apoptozes un fibrozes marķieru saistība ar HVHC un etiotropās terapijas efektivitāti HVHC pacientiem	31
9.5.1. HS līmenis kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti	31
9.5.2. CK-18 neoepitopa līmenis kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti	32
9.6. Neatbildētāju grupas pacienti ar īslaicīgi pēc terapijas nenosakāmu HCV	33
9.7. HLA II klases allēļu saistība ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti	34
10. Diskusija.....	40
11. Secinājumi.....	47
12. Praktiskās rekomendācijas	48
13. Darba aprobācija	49
14. Zinātniskās publikācijas	50
15. Ziņojumi par darba rezultātiem	52

1. IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

AFP	–	alfa fetoproteīns
AlAT	–	alanīnaminotransferāze
Anti-HCV	–	antivielas pret hepatīta C vīrusu
APB	–	aknu punkcijas biopsija
CK-18	–	citokeratīns 18
Cit.C	–	citohroms C
DNS	–	dezoksiribonukleīnskābe
ELISA	–	imūnfermentatīva reakcija (angļu val. <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>)
EVR	–	agrīna virusoloģiska atbilde (angļu val. <i>early virological response</i>)
GGT	–	gammaglutamiltranspeptidāze
g/dL	–	grami decilitrā
g/L	–	grami litrā
Hb	–	hemoglobīns
HCC	–	hepatocelulāra karcinoma (angļu val. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	–	hepatīta C vīruss
HCV RNS	–	hepatīta C vīrusa ribonukleīnskābe
HLA	–	cilvēka leukocītu antigēns
HVHC	–	hronisks vīrushepatīts C
HS	–	hialuronskābe
INF	–	interferons
IL	–	interleikīns
IR	–	insulīna rezistence
LIC	–	valsts aģentūra „Latvijas Infektoloģijas centrs”

MHC	– galvenais (lielais) audu saderības komplekss (angļu val. <i>major histocompatibility complex</i>)
mlj.	– miljons
mmol/L	– milimoli litrā
mkmol/L	– mikromoli litrā
N vai n	– subjektu vai mērījumu skaits
ng/L	– nanogrami litrā
ng/mL	– nanogrami mililitrā
OR	– izredžu attiecība (angļu val. <i>odds ratio</i>)
p	– varbūtība, būtiskuma līmenis, p vērtība (angļu val. <i>value</i>)
PEG INF	– pegilētais interferons
PĶR	– polimerāzes ķēdes reakcija
PVO	– Pasaules Veselības organizācija
RBV	– ribavirīns
SD	– standartnovirze, standartdeviācija (angļu val. <i>standart deviation</i>)
SE	– standartklūda (angļu val. <i>standard error of mean</i>)
SV	– starptautiskās vienības
SVR	– noturīga virusoloģiska atbilde (angļu val. <i>sustained virological response</i>)
SV/L	– starptautiskās vienības litrā
V/L	– vienības litrā
VHC	– vīrushepatīts C

2. DARBA AKTUALITĀTE

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 pārnēsamajiem infekcijas slimību ierosinātājiem cilvēku vidū.

Neraugoties uz to, ka ir labi zināmi HCV izplatīšanās un pārnese ceļi, katru gadu pasaulē, saskaņā ar PVO datiem, tiek reģistrēti 3-4 miljoni jaunu HCV infekcijas gadījumu, no kuriem apmēram 80% kļūst par hroniski slimiem.

Latvijā 2008.gadā veiktajā epidemioloģiskajā pētījuma ir konstatēts, ka 1,7% Latvijas iedzīvotāju ir HCV RNS pozitīvi (Tolmane I, et al.). 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.

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% . HCV izraisītai aknu cirozei piemīt arī malignas transformācijas risks, ikgadējā HCC incidence starp aknu cirozes pacientiem ir 1,5-3,3%.

Neskatoties uz būtiskiem sasniegumiem HVHC etiotropās terapijas jomā pēc PEG INF un RBV ieviešanas klīniskajā praksē, tikai neliels skaits 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. Nav mazsvarīgi arī tas, ka HVHC pacientu ārstēšana izmaksā tūkstošiem latu vienam pacientam, bet vēlamo rezultātu nereti nepieņem.

Līdz šim HVHC ārstēšanas panākumi, medikamentu devas un to pielietošanas ilgums galvenokārt tika saistīts ar vīrusu raksturojošiem laboratoriskiem raksturlielumiem – HCV genotipu un HCV RNS slodzi pirms terapijas. Tomēr vairāk kā 30% no HVHC pacientiem, ārstējoties ar PEG INF un RBV, nespēj atbrīvoties no HCV, un tas nozīmē, ka patoloģiskā procesa attīstība turpinās. Tātad ir vēl citi faktori, kas ietekmē iespēju atbrīvoties no HCV.

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

3. DARBA MĒRĶIS

Noskaidrot bioķīmiskos, morfoloģiskos, imūnģenētiskos un demogrāfiskos raksturlielumus un marķierus, kas ļauj prognozēt HVHC pacientiem etiotropās terapijas efektivitāti.

4. DARBA UZDEVUMI

1. Veikt HVHC pacientu veselības stāvokli noteicošos bioķīmiskos un morfoloģiskos izmeklējumus.
2. Analizēt HVHC pacientu bioķīmisko un morfoloģisko izmeklējumu datus kontekstā ar saņemtais 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.

5. DARBA NOVITĀTE UN KLĪNISKĀ NOZĪME

Darbā konstatēta saistība starp HVHC pacientu morfoloģiskajām aknu audu izmaiņām, asins bioķīmiskajiem raksturlielumiem un HVHC etiotropās terapijas efektivitāti, kā arī saistība starp HLA II klases DRB1, DQA1 un DQB1 gēnu allēlēm HVHC pacientiem Latvijā un HVHC etiotropās terapijas efektivitāti.

Pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, izstrādātas rekomendācijas HVHC pacientu pirmsterapijas izmeklēšanas algoritma pilnveidošanai un pacientu veselības stāvokļa uzlabošanai potenciāli novēršamu laboratoriski nosakāmu izmaiņu gadījumā.

6. 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.

7. DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS

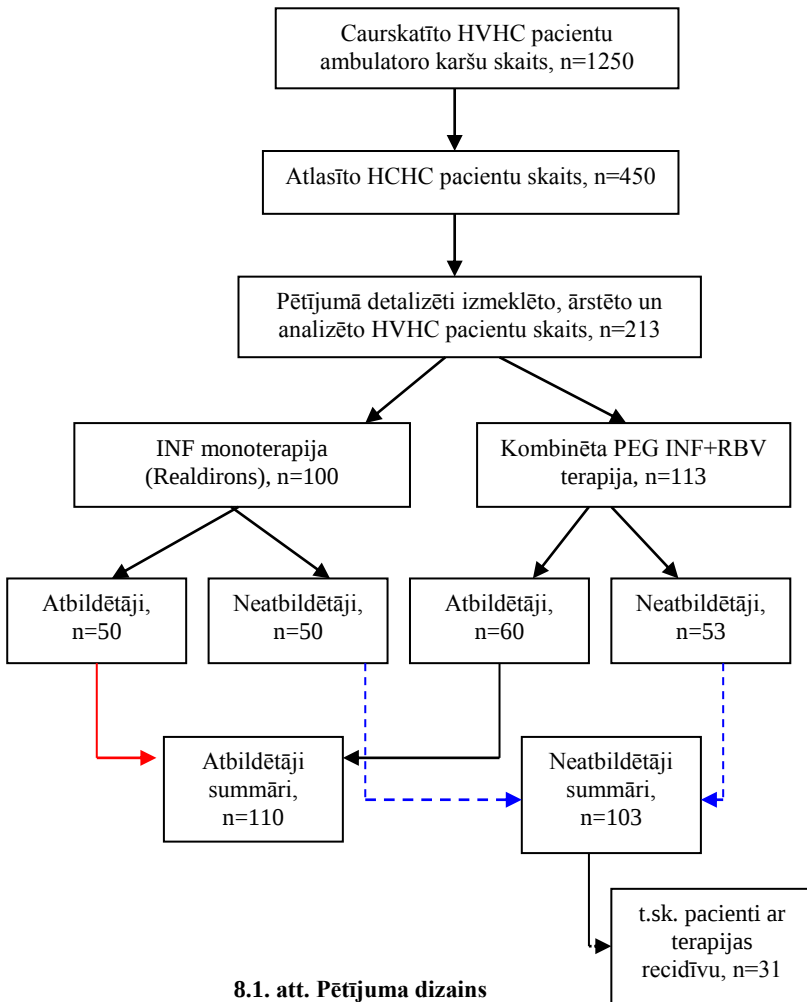
Darbs uzrakstīts latviešu valodā. Tam ir 11 daļas: ievads, darba zinātniskā aktualitāte, mērķis un uzdevumi, darba hipotēzes, literatūras apskats, materiāls un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, praktiskās rekomendācijas, literatūras saraksts. Darbam ir 5 pielikumi.

Literatūras sarakstā iekļauti 188 izmantoto darbu nosaukumi. Kopējais promocijas darba apjoms ir 131 lappuses, to skaitā 49 attēli un 50 tabulas.

8. MATERIĀLS UN METODES

8.1. 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 8.1. attēlā.



8.1. att. 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.

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;
- 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 RBV 800-1200 mg/dm perorāli. RBV deva noteikta saskaņā ar pacienta svaru. Abi minētie PEG INF, saskaņā ar literatūras datiem, uzskatāmi par līdzvērtīgiem. 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.

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**.

Atbildētāju un neatbildētāju savstarpējais salīdzinājums veikts gan atkarībā no saņemtais terapijas satura, atsevišķi monoterapijas un kombinētās terapijas grupās, gan summāri, t.i., neatkarīgi no saņemtais terapijas satura.

Par terapijas neefektivitātes kritērijiem ir uzskatāmi sekojoši parametri:

- kombinētās terapijas grupā – nespēja sasniegt 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 HVHC recidīvu.

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.

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.

8.2. 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.

8.2.1. 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.

Anti-HCV noteikšana: anti-HCV asins serumā noteiktas ar heterogēno imūnfermentatīvo analīzi (ELISA). 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.

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

8.2.2. Asins klīniskie izmeklējumi

Asins ainas izmeklēšanai izmantots automātiskais hematoloģiskais analizators KX-21, Code No. 461-2261-1, SYSMEX Corporation, Kobe, Japan. No hematoloģiskajiem raksturlielumiem darba gaitā sīkāk ir analizēts hemoglobīns, leikocītu skaits, neitrofīlo leikocītu absolūtais skaits un trombocītu skaits.

8.2.3. Asins bioķīmiskie izmeklējumi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.2.4. HLA genotipēšana

Imūnģenētiskie izmeklējumi veikti 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 molekulārģenotipēšana veikta ar amplificēto DNS allēlēm specifģsko divpakģpju amplificēšanas metodi. Pģtģjuma

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).

8.2.5. Aknu audu bioptātu morfoloģiska izmeklēšana

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

8.2.6. 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, - $[(2a+1)(2d+1)] / [2b+1)(2c+1)]$. Statistiskā ticamība tika noteikta pēc Fišera kritērija. 95% ticamības intervāls (95%CI) tika noteikts pēc formulas: $95\% \text{ CI} = \ln \text{OR} \pm 1,96$

Pētījuma dizains – retrospektīvs un prospektīvs.

9. REZULTĀTI, TO ANALĪZE

9.1. Pacientu demogrāfiskie rādītāji

Pētījuma gaitā tika analizēts pacientu vecums, uzsākot terapiju, un pacientu dzimums saistībā ar terapijas efektivitāti.

Neatbildētāji summārajos datos ir bijuši statistiski ticami ($p=0,025$) vecāki nekā atbildētāji (9.1.tabula), kas ļauj secināt, ka HVHC etiotropo terapiju ir vēlams uzsākt iespējami ātrāk.

9.1.tabula

Pacientu vecums uzsākot terapiju

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

Starp atbildētājiem, analizējot summāros terapijas efektivitātes datus, (9.2.tabula) biežāk sastopamas sievietes ($p=0,008$), nekā vīrieši.

9.2. 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	

9.2. Aknu audu morfoloģiskā izmeklēšana

No pētījumā iekļautajiem 213 pacientiem APB veikta 207 pacientiem pirms terapijas uzsākšanas, 3 pacientiem izmeklējums nav veikts hemo-koagulācijas traucējumu dēļ (1 patients lietojis antikoagulantus, 2 ir hemo-

filija), 2 pacienti no APB veikšanas atteikušies, vienam manipulācija bijusi tehniski neveiksmīga, jo nav iegūti izmeklēšanai derīgi aknu audi.

Aknu biopātū morfoloģisko ainu izvērtēja speciālisti morfoloģi, aprakstot iekaisuma, steatozes, apoptozes, fibrozes un cirotiskas izmaiņas apliecinotus faktus.

Histoloģiska korelācija ar terapijas efektivitāti konstatēta pacientiem ar aknu fibrozi. Fibrozas izmaiņas aknu audos biežāk vērojamas neatbildētājiem kombinētās terapijas grupā, kur $p=0.040$ un summārajā grupā, kur $p=0,018$ (9.3.tabula).

9.3.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	

Realdirona grupā statistiskas atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem, kontekstā ar fibrozi, nav novērotas, kaut gan līdzīgas tendences iezīmējas ar abām pārējām grupām.

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.

9.3. 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 (9.4.tabula), ka neatbildētājiem ir salīdzinoši augstāks Hb līmenis nekā atbildētājiem, gan pirms terapijas uzsākšanas, gan pabeidzot terapiju.

9.4. 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 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. 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 reāldirona grupas pacienti nav saņēmuši RBV, līdz ar to nav iemesla pazemināties Hb.

9.4. Asins bioķīmisko izmeklējumu rezultātu analīze

Darba gaitā pacientiem tika noteikti asins bioķīmiskie parametri: bilirubīna līmenis, ALAT aktivitāte, GGT, glikozes līmenis, kopējais 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.

9.4.1. GGT aktivitāte

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

Izvērtējot GGT aktivitāti, konstatēts (9.5.tabula), ka tā ir paaugstināta 46,81% terapijas neatbildētāju un tikai 21,57% atbildētāju.

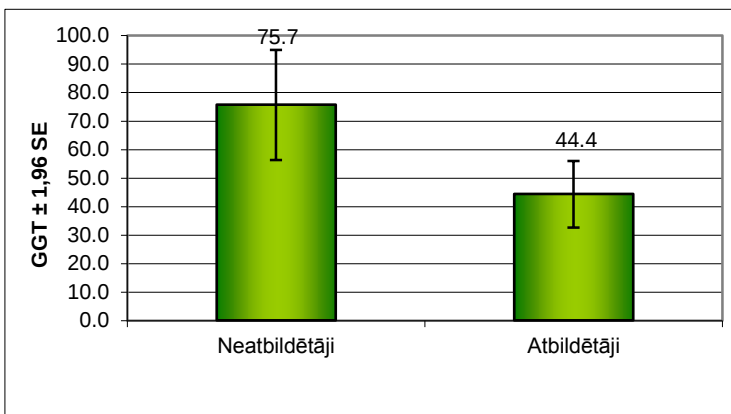
9.5. tabula

GGT novērtējums pirms terapijas

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

GGT ir augsti atšķirības ticamības rādītāji starp atbildētājiem un neatbildētājiem, gan pēc Pīrsona ($p=0,008$), gan pēc Fišera testa ($p=0,010$).

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 (9.1.attēls) un pārsniedz referentā intervāla (10-66 V/l vīriešiem; 5-39 V/l sievietēm) augšējo robežu.



9.1. att. GGT rādītāji pirms terapijas

Paaugstinātais GGT līmenis terapijas neatbildētāju grupā, saskaņā ar mums pieejamo informāciju, nav saistīts ar alkohola vai medikamentu lietošanu, jo 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.

9.4.2. 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.

Salīdzinot holesterīna daudzumu neatbildētājiem un atbildētājiem (9.6.tabula), konstatēts, 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%.

Holesterīna novērtējums pirms terapijas

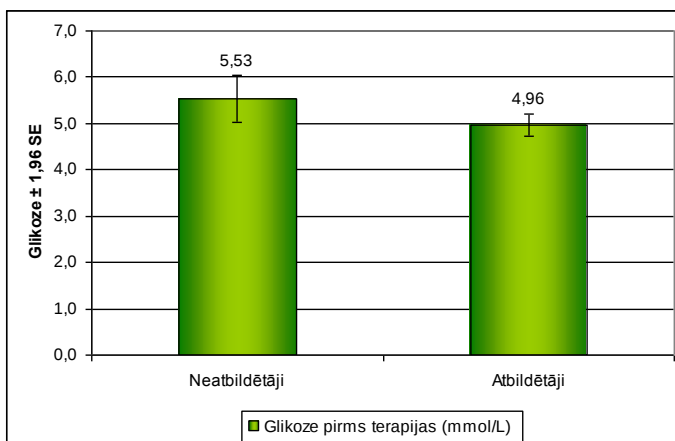
	N	Pacientu skaits ar neiz- mainītu holesterīna līmeni	Pacientu skaits ar paaug- stinātu holesterīna līmeni	p
Neatbildētāji	13	6	7	0,048
Atbildētāji	16	13	3	0,064
Kopā	29	19	10	

Statistiska ticamība konstatēta pēc Pīrsona rādītāja ($p=0,048$), bet pēc Fišera testa ($p=0,064$) līdz statistiskai ticamībai nedaudz pietrūkst.

9.4.3. Glikozes līmenis

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

Salīdzinot glikozes līmeni, vērojama tendence, ka atbildētājiem biežāk (80%) glikozes līmenis ir referentā intervāla ietvaros, tur pretī neatbildētāju grupā šādi pacienti ir tikai 63,6%.

**9.2. att. Glikozes rādītāji pirms terapijas**

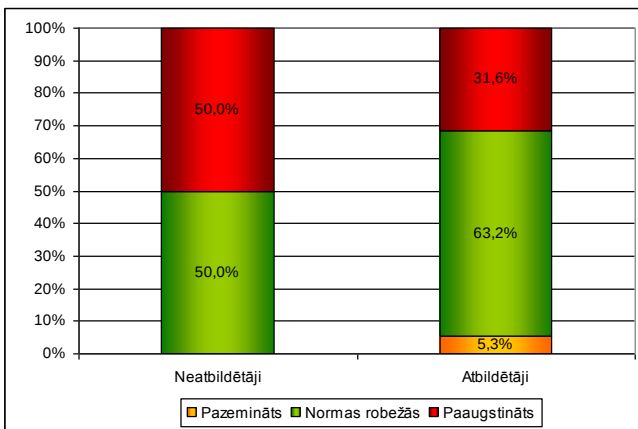
Izvērtējot glikozes līmeņa vidējos rādītājus pirms terapijas uzsākšanas, ir konstatēta statistiski ticama ($p=0,033$) atšķirība starp neatbildētājiem un atbildētājiem. Neatbildētājiem vidējā glikozes vērtība ir bijusi augstāka kā atbildētājiem: 5,53 mmol/L un 4,96 mmol/L attiecīgi (9.2.attēls).

Abas vidējās vērtības gan neiziet ārpus referentā intervāla ietvariem, tomēr klīniskajai praksei fakts ir noteikti noderīgs.

9.4.4. Fe līmenis

Vidējā Fe vērtība, kas noteikta pacientiem ($n=35$) pirms terapijas uzsākšanas, ir 25,64 mkmol/L ($SD=9,555$).

Fe līmenī atšķirības starp atbildētājiem un neatbildētājiem nav konstatētas. Taču starp atbildētājiem vērojama tendence, ka lielākā daļa pacientu ir ar neizmainītu Fe līmeni, 31,6% Fe bijis paaugstināts, bet 5,3% pazemināts. Starp neatbildētājiem vienlīdzīgi sadalījies pacientu daudzums ar paaugstinātu un neizmainītu Fe līmeni (9.3.attēls).



9.3. att. Dzelzs līmenis pirms terapijas

9.4.5. Gamma globulīni

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

Veicot kvalitatīvu gamma globulīnu līmeņa salīdzinājumu, konstatēts, ka starp atbildētājiem ir vairāk pacientu ar neizmainītu γ globulīnu līmeni – 74,8%, salīdzinot ar 62% neatbildētāju grupā ($p=0,036$). Neatbildētājiem biežāk ir bijis novērots paaugstināts γ globulīnu līmenis – 34% salīdzinot ar 25,2% atbildētāju (9.7.tabula).

9.7. 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
Neatbildētāji	100	4	62	34	0,036
Atbildētāji	103	0	77	26	
Kopā	203	4	139	60	

9.4.6. Alfa fetoproteīns

Pirms terapijas uzsākšanas atšķirību AFP ($n=39$) līmenī starp atbildētājiem un neatbildētājiem nav konstatētas, abu grupu vidējās vērtības ir referentā intervāla robežās, attiecīgi 6,83 ng/ml atbildētājiem un 6,61 ng/mL neatbildētājiem.

Atkārtoti izvērtējot AFP ($n=62$) 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas atbildētājiem AFP ir normas robežās, bet neatbildētāju grupā 18,9% pacientu AFP līmenis ir paaugstināts ($p=0,021$). Neatbildētāju vidējā AFP vērtība 11,34 ng/mL ir statistiski ticami ($p=0,035$) augstāka par atbildētāju grupā konstatēto 3,97 ng/mL un pārsniedz referentā intervāla augšējo robežu (9.8.tabula).

AFP līmenis 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas

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

Šī atrade var apliecināt turpinošos fibrotiskā procesa progresiju pacientiem, kuriem nav izdevies atbrīvoties no vīrusa.

9.5. Apoptozes un fibrozes marķieru saistība ar HVHC un etiotropās terapijas efektivitāti HVHC pacientiem

Pētījuma ietvaros 22 HVH pacientiem pirms etiotropās terapijas uzsākšanas un 88 pacientiem vismaz 6 mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas tika noteikti apoptozes marķieri CK-18 un Cit.C, kā arī fibrozes marķieris HS.

Apoptozes un fibrozes marķieru analīze tika veikta saistībā ar pielietotās terapijas efektivitāti, tāpat kā iepriekš, sadalot pacientus divās grupās: atbildētājos un neatbildētājos.

9.5.1. HS līmenis kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti

Salīdzinot abu pacientu grupu HS vidējos rādītājus pirms terapijas, konstatēts, ka 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 (9.9.tabula).

9.9. tabula

Hialuronskābes koncentrācija pirms terapijas

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

Pēc terapijas pabeigšanas ticamas atšķirības starp abu grupu pacientiem netika konstatētas.

9.5.2. CK-18 neopitopa līmenis kontekstā ar HVHC terapijas efektivitāti

Pirms terapijas uzsākšanas atšķirības CK-18 līmenī starp atbildētājiem un neatbildētājiem netika konstatētas, visiem pacientiem CK-18 bijis virs referentā intervāla.

Pēc terapijas pabeigšanas konstatēts, ka neatbildētājiem CK-18 līmenis asinīs ir gandrīz divas reizes augstāks kā atbildētājiem (9.10.tabula). Šī difference ir statistiski ticama ($p=0,000$).

9.10.tabula

CK-18 neopitopa līmenis pēc terapijas

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

Visiem neatbildētāju grupas pacientiem pēc HVHC etiotropās terapijas pabeigšanas CK-18 līmenis bijis virs referentā intervāla 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 ($p=0,001$).

Izvērtējot otru apoptozes marķieri Cit.C, ticamas atšķirības starp pētāmajām pacientu grupām ne pirms HVHC etiotropās terapijas uzsākšanas, ne pēc terapijas pabeigšanas konstatēt neizdevās.

9.6. 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, kas norāda uz recidīva risku, pacientiem būtu iespējams veikt terapijas kursa korekciju.

HCV recidīvu grupas pacienti tika salīdzināti gan ar atbildētājiem, gan arī ar pārējiem, t.i., primārajiem neatbildētājiem. Recidīvu un atbildētāju grupas pacientu salīdzinājuma rezultāti būtiski neatšķīrās no atbildētāju un pārējo neatbildētāju datiem.

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 (9.11.tabula).

AlAT aktivitāte pirms terapijas

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

Pacienti 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 AlAT aktivitātes vērtība 116,31 V/L (SD=65,77).

9.7. HLA II klases allēļu saistība ar HVHC etiropās terapijas efektivitāti

Imūnģenētiskās izmeklēšanas gaitā tika analizēta HLA II klases DRB1, DQA1 un DQB1 allēļu sastopamība starp HVHC pacientiem kopumā, kā arī tika noteikta šo allēļu korelācija ar HVHC terapijas saturu, proti, izmantotajiem medikamentiem un ārstēšanas rezultātu.

Šajā pētījuma daļā tika 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 ($n=34$).

HLA II-DRB1 gēnu 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 (9.12.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 ($p<0,020$).

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
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	0,7	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 (9.13.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.

HLA II-DQA1 gēnu 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 (9.14.tabula) biežāk sastopama HLA II-DQA1 gēnu allēle *0201 ($p < 0,072$), retāk HLA II-DQA1*0102 ($p < 0,102$).

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 (9.15.tabula) saistībā ar pielietoto HVHC terapiju, konstatēta sekojoša sakarība: pacientiem ar allēli DQA1*0101 ($p<0,04$) efektīva ir bijusi INF (Realdiron) monoterapija, bet pacientiem ar allēli DQA1*0301 ($p<0,05$) ir efektīva kombinētā terapija.

9.16. 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 (9.16.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 ($p<0,026$).

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 (9.17.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, 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.

10. DISKUSIJA

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

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 nerasniedza. 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. Ņemot vērā SVR korelāciju ar pacienta vecumu, būtiski ir, pēc savlaicīgas HVHC diagnozes precizēšanas, nevilcināties ar antivirālās terapijas uzsākšanu.

Fibrozes klātbūtne lielākā vai mazākā mērā pētījumā iesaistītajiem pacientiem konstatēta lielākajā daļā gadījumu, tomēr procentuāli biežāk fibroze ir konstatēta tiem pacientiem, kuriem terapija nav devusi efektu. Tālu progresējusi, piemēram, tiltveida fibroze un ciroze, kā liecina literatūras dati, ir viens no būtiskiem neatkarīgiem prognostiskajiem faktoriem SVR nerasniegšanai. To apliecina arī mūsu pētījuma rezultāti.

Uzsākot analizēt pacientu asins laboratorisko izmeklējumu – asins ainas, asins bioķīmisko un imunoloģisko parametru, rezultātus, vispirms tika noteikta, 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 asins ainas parametrus, tikv novērots, ka neatbildētajiem PEG INF+RBV kombinētās terapijas grupā pirms terapijas un pabeidzot terapiju Hb ir augstāks nekā atbildētajiem. Šie fakti var vadināt uz domām par pacientu līdzestību. Bez tam 2008.gadā Japānas pētnieki ir publicējuši datus, ka augsts Hb sekmē SVR sasniegšanu. Tāpat ir aprakstīts, ka HVHC 1. genotipa pacientiem, ārstētiem ar PEG INF+RBV, Hb pazemināšanās pakāpe ir cieši saistīta ar SVR sasniegšanu, un šīs izmaiņas varētu tikt izmantotas kā terapijas efektivitātes farmakodinamisks marķieris.

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. Ir aprakstīta GGT korelācija ar tālāk progresējušu fibrozi un IR. Arī šajā 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.

Starp neatbildētajiem proporcionāli vairāk ir bijis pacientu ar paaugstinātu holesterīna līmeni pirms terapijas uzsākšanas, kaut gan vidējie kopējā holesterīna lielumi abu grupu starpā neatšķīrās.

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. Literatūrā vairāk ir atrodamas norādes par SVR saistību ar augstāku kopējā holesterīna līmeni pirms HVHC etiotropās

terapijas uzsākšanas. 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. Ir publicēti dati, kas saista zemu holesterīna līmeni ar tālāk progresējušu aknu bojājumu un tāpēc mazāk efektīvu HVHC terapiju. Līdz ar to holesterīna sabalansētai vielmaiņai varētu būt nozīme HVHC pozitīvu terapijas rezultātu iegūšanā.

Glikozes līmenis asinīs terapijas atbildētājiem 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. Hiperglikēmijas saistība ar sliktākām izredzēm sasniegt SVR ir aprakstīta speciālajā literatūrā. Šī atrade, cita starpā, tiek saistīta ar IR, kas arī tiek uzskatīta par sliktāka terapijas iznākuma marķieri.

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, kas tiek pielietots neinvazīvai izteiktas fibrozes noteikšanai HVHC gadījumā.

Izvērtējot AFP līmeni pirms terapijas uzsākšanas, nedz atšķirības abu grupu starpā, nedz AFP līmeņa saistība ar terapijas iznākumu netika konstatēta. Atkārtoti izvērtējot AFP līmeni sešus mēnešus pēc HVHC etiotropās terapijas

pabeigšanas, konstatēts, ka atbildētāju grupā AFP līmenis visiem pacientiem ir neizmainīts, bet 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 atrodamī ziņojumi par to, ka paaugstināts AFP līmenis HVHC pacientiem bez HCC liecina par tālāk progresējušu aknu fibrozi un smagāku slimības norisi. AFP līmenis pazeminās antivirālās terapijas laikā. Taivānas pētnieki ir secinājuši, ka par augstāku fibrozes pakāpi liecina AFP vērtība, kas pārsniedz 6 ng/mL un mūsu 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. 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.

Saistībā ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti tika analizēta apoptozes marķieru – CK-18 neoepitopa 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. 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.

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. Ir aprakstīta HLA-DRB1*15 un DRB1*1501 saistība ar spontānu atbrīvošanos no VHC.

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. Šī bieži tiek minēta kā konstatētā pacientiem ar spontānu atbrīvošanos no HCV 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. Ķīnas zinātnieki arī ir aprakstījuši saistību starp HLA-DRB1*04 allēli un INF+RBV terapijas neefektivitāti. Šajā pētījumā šī allēle biežāk bija sastopama pacientiem, kam bija efektīva kombinēta terapija. 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*0201 allēle HCV inficētiem pacientiem, salīdzinot ar veseliem kontroles grupas indivīdiem, ir sastopama reti, 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. Ar spontānu atveseļošanos no VHC, pēc dažu pētnieku konstatētajiem faktiem, ir saistīta allēle HLA-DQA1*0103, bet šajā pētījumā šāda saistība netika konstatēta.

Izmeklējot HLA-DQA1 gēnu allēļu saistību ar HVHC etiotropās terapijas efektivitāti, tika konstatēts, ka pacientiem ar allēli HLA-DQA1*0101 ir izrādījusies efektīva INF monoterapija, bet pacientiem ar allēli HLA-DQA1*0301 ir efektīva kombinēta PEG INF+RBV terapija. Literatūrā attiecība uz HLA-DQA1* gēnu saistību 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.

Izvērtējot HLA-DQB1 gēnu allēļu sastopamību, tika konstatēts, ka HVHC pacientiem biežāk ir sastopama 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 norītošu HCV infekciju, ir aprakstīta šīs allēles biežāka sastopamība pacientiem ar aknu cirozi Francijā. Savukārt, HLA-DQB1*0303 allēle tiek saistīta ar vieglāk norītošu HCV infekciju .

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, lai gan Japānā veiktā pētījumā ir atrasta haplotipa DRB1*15/DQB1*05 saistība ar efektīvu INF terapiju.

Pētījumā iesaistīto 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.

Šī pētījuma rezultāti apstiprina hipotēzi par to, ka makroorganisma stāvoklim, kuru raksturo bioķīmiskie, imūnģenētiskie 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.

11. SECINĀJUMI

1. HVHC pacientu bioķīmiskajam, morfoloģiskajam un imūngenētiskajam 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.

12. 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. Pacienti, kuri terapijas laikā neatbrīvojas no HCV, turpmākā novērošanas periodā nosakāms AFP un CK-18, lai sekotu tālākai patoloģiskā procesa gaitai.

13. DARBA APROBĀCIJA

Promocijas darba „Hronisks vīrushepatīts C: bioķīmiskie un imūn-ģenētiskie diagnostiskie marķieri etioloģiskās terapijas efektivitātes prognozēšanai” aprobācija – 2011. gada 5. aprīlī plkst. 13.00 mutisks ziņojums Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras sēdē ar Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedras darbinieku un Latvijas Infektologu asociācijas biedru piedalīšanos.

14. 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. Viksna, A. Jēruma, V. Ķūse, B. Rozentāle. Ribavirīna un peginterferona alfa-2a kombinēta hroniska vīrushepatīta C terapija // RSU Zinātniskie Raksti, 2003: 10.-13.
4. L. Viksna, V. Ķūse, V. Sondore, B. Rozentāle, A. Jēruma. Vīrusid pielietošanas iespējas hroniska C vīrushepatīta ārstēšanā // RSU Zinātniskie Raksti, 2003: 14.-17.
5. L. Viksna, 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. Gapesheina, 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 clearance of

- hepatitis C virus in hemophilia patients // *Medicina* (Kaunas), 2008; 44(1):15-21. (PMID:18277084)
9. L. Viksna, J. Keišs, A. Sočņevs, B. Rozentāle, M. Pilmane, N. Sevas-tjanova, 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. Viksna, 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.

15. 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.