



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Ieva Tolmane

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

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna – infektoloģija

Rīga, 2012

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā „Latvijas Infektoloģijas centrs”

Darba zinātniskie vadītāji:

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

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

Oficiālie recenzenti:

*Dr.habil.med.* profesore **Ludmila Vīksna** (RSU)

*Dr.habil.biol.* profesors **Pauls Pumpēns** (LU)

*Dr.med.* profesore **Riina Salupere** (Tartu universitāte)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2012.gada 4.decembrī plkst. 15.00 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 un Rīgas Stradiņa universitātes mājas lapā [www.rsu.lv](http://www.rsu.lv).

Promocijas padomes sekretāre: Līga Aberberga-Augškalne

## Pētniskā darba finansējums un atbalsts



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu, līguma nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

## **Pateicības**

Autore pateicas promocijas darba vadītājiem – profesorei Baibai Rozentālei par atbalstu, uzticēšanos un padomiem, un docentam Raimondam Sīmanim par praktiskiem padomiem visā darba tapšanas gaitā. Paldies recenzentiem – profesorei Ludmilai Vīksnai, profesoram Paulam Pumpēnam un profesorei Riinai Saluperei par vērtīgiem ieteikumiem un rosinošo kritiku un Andrejam Ivanovam par konsultācijām datu statistiskajā apstrādē un prognozes modeļa izveidē. Liels ir LIC un tā darbinieku nopelns, īpaši Ambulatorās nodaļas ārstu un medmāsu ieguldījums dažādos darba etapos.

Īpaši autore vēlas pateikties savam skolotājam hepatoloģijā – profesoram Jāzepam Keišam par atbalstu un iedrošinājumu ikdienas darbā. Paldies tiem nenosauktajiem kolēģiem, kuri deva padomus darba plānošanas un veikšanas procesā. Nenovērtējams iedvesmotājs un balsts darba procesā autorei bija ģimene, paldies maniem mīļajiem par izturību un sapratni!

Liels paldies!

# Saturs

1. Darbā izmantotie saīsinājumi .....	6
2. Darba aktualitāte .....	9
3. Darba novitāte .....	10
4. Darba mērķis .....	10
5. Darba uzdevumi .....	10
6. Darba hipotēzes .....	11
7. Materiāls un metodes .....	12
7.1. Pētījuma grupas .....	12
7.2. Pētījumā izmantotās metodes .....	16
8. Rezultāti .....	21
8.1. Pacienta faktoru analīze .....	22
8.2. Vīrusa faktoru nozīme .....	29
8.3. Aknu audu morfoloģisko izmaiņu izvērtējums .....	30
8.4. Interleikīna 28B gēna polimorfisms .....	32
8.5. Hroniska VHC izārstēšanās prognozes modelis .....	34
9. Secinājumi .....	49
10. Praktiskās rekomendācijas .....	51
11. Publikācijas par pētījuma tēmu .....	52
12. Tēzes un ziņojumi par pētījuma tēmu .....	53

# 1. DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

a – regresijas konstante

ALAT – alanīnaminotransferāze

ANA – antinukleārās antivielas

ANOVA – statistiskā analīze grupu salīdzināšanai (angļu val. – *ANalysis Of VAriance between groups*)

Anti-HCV – antivielas pret C hepatīta vīrusu

b – regresijas koeficienti

CC – interleikīna 28B kodējošā gēna CC genotips

CT – interleikīna 28B kodējošā gēna CT genotips

CD – cukura diabēts

CNR – pētījuma kods

df – brīvības pakāpju skaits

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

ELISA – imūnfluorescences reakcija (angļu val. - *enzyme linked immunosorbent assay*)

Exp (B) – koeficients  $e^B$  vai OR (izredžu attiecības) rādītājs

F - Fišera testa vērtība dispersiju analīzē

GGT – gamma glutamiltranspeptidāze

gt – HCV genotips

HAI – histoloģiskās aktivitātes indekss

HBs antigēns – B hepatīta virsmas (superficiālais) antigēns

$\chi^2$  tests – Hī kvadrāta tests

HCC – hepatocelulāra karcinoma (angļu val. - *hepatocellular carcinoma*)

HCV – C hepatīta vīruss

HCV-RNS –hepatīta C vīrusa ribonukleīnskābe

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

HOMA-IR – insulīna rezistences novērtēšanas homeostāzes modelis

IFN – alfa interferons

IL 28B – interleikīns 28B

IR – insulīna rezistence  
IR HOMA – insulīna rezistences homeostāzes novērtēšanas modelis (angļu val. – *homeostasis model assessment of insulin resistance*)  
KMI – ķermeņa masas indekss  
KUS – klīniskā universitātes slimnīca  
LIC – Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca, stacionārs „Latvijas Infektoloģijas centrs”  
N vai n – subjektu vai mērījumu skaits (angļu val. - *number*)  
Ne-CC – interleikīna 28B kodējošā gēna CT, TC un TT genotipi  
NtAv – neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu  
OR – izredžu attiecība (angļu val. - *odds ratio*)  
p – varbūtība, būtiskuma līmenis, p vērtība  
PEG IFN – pegilētais alfa interferons  
PKR - polimerāzes ķēdes reakcija  
RBV - ribavirīns  
RSU – Rīgas Stradiņa universitāte  
 $r_s$  – Spīrmena korelācijas koeficients  
 $R^2$  – regresijas kvalitātes rādītājs, parāda neatkarīgo mainīgo ietekmes daļu uz atkarīgā mainīgā izkliedi  
SD – standartnovirze, standarta statistiskā novirze, standartdeviācija  
SE, S.E – standartkļūda (angļu val. - *standard error*)  
SIA – sabiedrība ar ierobežotu atbildību  
Sig. – nozīmīgums pēc Valda kritērija, parāda, vai neatkarīgajam mainīgajam ietekme ir statistiski nozīmīga  
SVR – noturīga virusoloģiska atbilde (angļu val. - *sustained viral response*)  
SPSS – statistiskās datu apstrādes programma pētījumiem un aptaujām (angļu val. – *Statistical Package of the Social Science*)  
TC – interleikīna 28B kodējošā gēna TC genotips  
TI – ticamības intervāls (angļu val. - *confidence interval, CI*)  
TSH – tiroīdstimulējošais hormons  
TT – interleikīna 28B kodējošā gēna TT genotips  
VHC – C vīrushepatīts

VHB – B vīrushepatīts

US – ultrasonoskopija

z – regresijas vienādojums

Wald – Valda svarīguma kritērijs, jo tas augstāks, jo augstākaneatkarīgā mainīgā nozīme

x – neatkarīgo mainīgo vērtības



## 2. DARBA AKTUALITĀTE

Hronisks C vīrushepatīts tā izplatības un klīniskās norises dēļ ir kļuvis par vienu no aktuālākajām infekcijas slimībām pasaulē. Šobrīd inficēto skaits pasaulē ir aptuveni 170 miljoni, bet Eiropā pārsniedz 9 miljonus. Hroniska C vīrushepatīta izplatība Latvijā ir relatīvi augsta. Antivielu prevalence ir 2,4%, HCV-RNS prevalence 1,7%, tas nozīmē, ka Latvijā varētu būt gandrīz 40 tūkstoši hroniska C hepatīta pacienti.

C hepatīta vīrusa infekcija cilvēku vidū ir konstatēta nesen. Vīruss atklāts tikai 1989.gadā, kad tika noteikts tā genoms. Ir uzskats, ka straujākā pacientu inficēšanās notikusi no pagājušā gadsimta 90-to gadu sākuma (netika testētas donoru asinis) un turpinās joprojām, jo vakcīnas nav. Pats hroniskais C vīrushepatīts kā slimība pacientu dzīves kvalitāti var īpaši neietekmēt, tomēr ir zināms, ka aptuveni 20% pacientu 10 – 20 gadu laikā attīstīsies aknu ciroze. Turklāt nav iespējas noteikt, cik sen pacients ir inficēts un kuram slimība progresēs līdz cirozei un hepatocelulārai karcinomai (HCC). Tā kā ir pagājuši aptuveni 20 gadi kopš pirmā konstatētā inficēšanās viļņa, tad šobrīd un tuvākajos gados visā pasaulē pieaugs aknu cirozes un hepatocelulāras karcinomas pacientu skaits. No C hepatīta vīrusa ārstējoties var atbrīvoties 54 – 63% pacientu. Ir zināmi dažādi faktori, kas nosaka un ietekmē ārstēšanas rezultātu. Pirmkārt, tie ir paša pacienta faktori un blakus slimības – vecums, dzimums, rase, ģenētiskie faktori, aptaukošanās, insulīna rezistence, cukura diabēts, HIV infekcija, smēķēšana, alkohola lietošana, katra individuālā organisma reakcija, izstrādājot neitralizējošās antivielas pret alfa interferonu, līdz ar to, mazinot tā efektivitāti, otrkārt, vīrusa faktori – genotips, vīrusa slodze, treškārt, morfoloģiskās izmaiņas terapijas uzsākšanas brīdī – taukainā hepatoze, fibrozes pakāpe, iekaisuma aktivitāte, ciroze.

Tāpēc ir svarīgi atrast jebkuru ārstēšanas rezultātu ietekmējošu faktoru un iespēju robežās to koriģēt pirms terapijas, lai panāktu maksimāli labu ārstēšanas rezultātu.

### **3. DARBA NOVITĀTE**

Darbā noskaidroti hroniska VHC ārstēšanas rezultātu ietekmējošie faktori. Balstoties uz šiem faktoriem, izveidots hroniska C vīrushepatīta izārstēšanās prognozes modelis, pielietojot binārās loģistiskās regresijas metodi, kas ir standarta metode prognozes aprēķināšanai, ja atkarīgais mainīgais ir binārais (2 vērtības). Pētījumā iegūto informāciju var izmantot kā pamatu svarīgu lēmumu pieņemšanā, ārstējot hroniska VHC pacientus, lai uzlabotu terapijas rezultātu.

### **4. DARBA MĒRĶIS**

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

### **5. DARBA UZDEVUMI**

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

## **6. DARBA HIPOTĒZES**

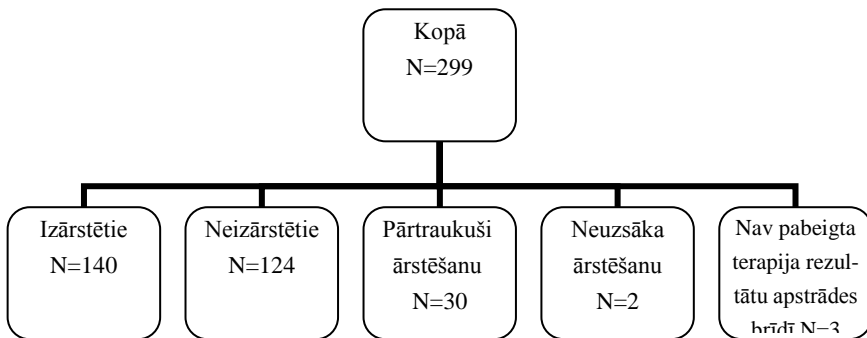
1. Pacienta faktori (vecums,  $\text{KMI}$ , IL28B genotips), aknu funkcijas, metabolo un imunoloģisko rādītāju izmaiņas (GGT, insulīna rezistence, neitralizējošo antivielu veidošanās), morfoloģiskās izmaiņas (fibrozes pakāpe, HAI), vīrusa genotips un slodze ietekmē hroniska C vīrushepatīta ārstēšanas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

## 7. MATERIĀLS UN METODEDES

### 7.1. Pētījuma grupas

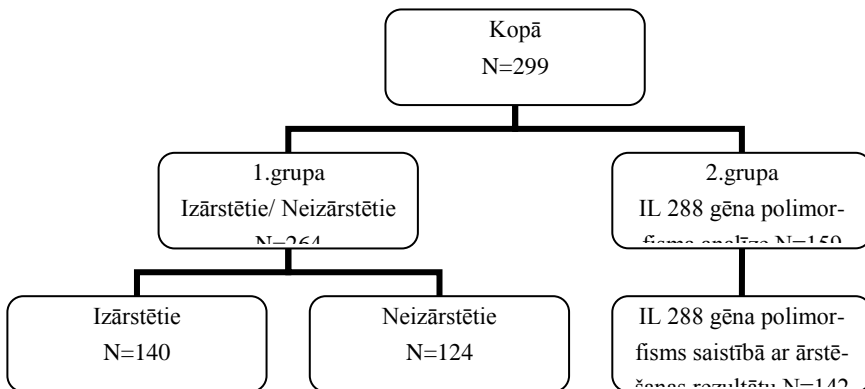
Pētījumā iekļauti 299 hroniska C vīrushepatīta pacienti, kuri apmeklējuši LIC ambulatoro nodaļu laikā no 2009. līdz 2011.gadam. Hroniska VHC diagnoze apstiprināta, veicot HCV-RNS testu ar PQR metodi. Visi pacienti bija baltās rases indivīdi, viņu vidējais vecums 38 gadi, vīrieši 165 (55%), sievietes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

No visiem 299 pacientiem 140 (46,8%) izārstējās no C hepatīta, 124 (41,5%) – neizārstējās, 30 (10%) pacienti pārtrauca terapiju (24 – patvaļīgi, 3 – blakusparādību dēļ, 3 – finanšu problēmu dēļ), 2 – neuzsāka ārstēšanu, 3 – vēl nav pabeiguši terapiju rezultātu apstrādes brīdī (7.1. attēls).



7.1. att. Pētījuma pacientu sadalījums

Lai analizētu hroniska VH C ārstēšanas rezultātu ietekmējošos faktorus, tika izdalītas 2 pētījuma pacientu grupas (7.2. attēls).



**7.2.att. Pacientu sadalījums pētījuma grupās**

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

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

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

1. Izārstētie – pacienti, kuri ir izārstējušies (N=140, 53%) – sasnieguši SVR – HCV-RNS negatīvs terapijas beigās un 24 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas.
2. Neizārstētie – neatbildētāji (N=124, 47%) – nav izārstējušies, nav sasnieguši SVR:

✓ Nulles atbilde (N=51) – 1.genotipa pacientiem nav sasniegts 100 kārtīgs HCV-RNS vīrusa slodzes pazeminājums 12 ārstēšanās nedēļu laikā, ārstēšana pārtraukta, uzskatot, ka tā nebūs efektīva.

✓ Daļēja atbilde (N=34) – ir vismaz 100 kārtīgs HCV-RNS vīrusa slodzes pazeminājums 12 ārstēšanās nedēļu laikā, bet ārstēšanās beigās HCV-RNS – pozitīvs.

✓ Recidīvs (N=39) – pēc ārstēšanas HCV-RNS negatīvs, bet 24 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas – pozitīvs.

Pacientu sadalījumu skatīt 7.1.tabulā.

7.1. tabula

**Pacientu sadalījums 1. pētījuma grupā**

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

Pirmās grupas pacientiem kopumā noteikti un analizēti 30 dažādi ārstēšanu ietekmējoši faktori:

1. Pacienta faktori (vecums, dzimums, laiks no C hepatīta diagnozes noteikšanas līdz terapijas uzsākšanai, blakus slimības, vēdera apkārtmērs, svars, ĶMI, asinsainas parametri, ALAT, GGT, holesterīns, triglicerīdi, TSH, glikozes līmenis, insulīns, insulīna rezistence, ANA, neitralizējošo antivielu veidošanās pret alfa interferonu, interleikīna 28B gēna polimorfisms, pacienta līdzestība terapijai, kaitīgie ieradumi – smēķēšana, alkohola lietošana).
2. Vīrusa faktori (genotips, vīrusa slodze).
3. Morfoloģiskās izmaiņas (fibrozes pakāpe, iekaisuma aktivitātes rādītāji).

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

- ✓ rindas kārtībā pirmie tika iekļauti pētījumā. Visiem 2.grupas pacientiem noteikts interleikīna 28B gēna polimorfisms 19.hromosomas rs12979860 lokusā.
- ✓ 142 pacientiem no šīs grupas, kuri bija pabeiguši C hepatīta ārstēšanu, noteikta un analizēta IL 28B gēna polimorfisma saistība ar terapijas rezultātu.

Pacientu raksturojumu skatīt 7.2.tabulā.

7.2.tabula

### 2.grupas pacientu raksturojums

Parametrs	CC	Ne-CC	Visi pacienti
Vidējais vecums, gadi	35	37	37 (18 – 68)
Pacientu skaits, >40 gadi	15 (33%)	40 (42%)	54 (39%)
Vīriešu dzimums	27 (59%)	57 (59%)	84 (59%)
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	25,2	26,2	25,9
ĶMI, >30kg/m <sup>2</sup>	5 (11%)	12 (13%)	17 (12%)
1.genotips	21 (46%)	66 (69%)	87 (61%)
2., 3.genotips	25 (54%)	30 (31%)	55 (39%)
HCV-RNS, x10 <sup>6</sup> IU/ml (1.genotips)	2,78	2,19	2,33
HCV-RNS, >600,000 IU/ml (1.genotips)	18 (39%)	47 (49%)	65 (46%)
ALAT, V/l	112 (17-325)	104 (22 – 447)	106 (17 – 447)
ALAT, >NAR	43 (93%)	85 (88%)	128 (90%)
GGT, V/l	46.8 (9-228)	88 (6 – 526)	75 (6 – 526)
GGT, >NAR	11 (24%)	40 (42%)	51 (36%)
Holesterīns, mM/l	4,14 (2,09 – 7,35)	4,6 (2,46 – 8,17)	4,48 (2,09 – 8,17)
Triglicerīdi, mM/l	1,17 (0,28 – 4,06)	1,17 (0,3 – 5,44)	1,11 (0,28 – 5,44)
Aknu fibroze* ( <i>Knodell</i> )	0,975 (0 – 3)	1,2 (0 – 4)	1,13 (0 – 4)
F0	9 (21,9%)	21 (24,7%)	30 (23,8%)
F1	28 (68,3%)	47 (55,3%)	75 (59,5%)
F3	4 (9,7%)	12 (14%)	16 (12,7%)
F4	0	5 (5,9%)	5 (3,9%)
HAI indekss* ( <i>Knodell</i> )	6,44 (1 – 12)	6,54 (2 – 13)	6,5 (1 – 13)
Steatoze* > 0 pakāpe	34 (83%)	65 (76,5%)	99 (78,6%)
SVR	34 (74%)	50 (52%)	84 (59%)

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

## **7.2. Pētījumā izmantotās metodes**

Pētījums apstiprināts Neatkarīgajā zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejā, un tas veikts saskaņā ar starptautiskiem, Latvijas Republikas likumiem un Helsinku deklarāciju. Pirms pētījuma uzsākšanas katrs pacients iepazinies ar „Informāciju pacientam” un rakstiski apliecinājās piekrišanu dalībai pētījumā parakstot „Piekrišanas apliecinājumu” un „Piekrišanu datu reģistrācijai”.

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

### **7.2.1. Hroniska VHC diagnostika**

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

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

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

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

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



### **7.2.2. IL28B gēna polimorfisma noteikšana**

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

### **7.2.3. Neitralizējošo antivielu noteikšana pret alfa interferonu**

Neitralizējošo antivielu noteikšanai pret alfa interferonu izmantota *iLite<sup>TM</sup> antialpha assay* (BIOMONITOR, Īrija), lai semikvantitatīvi noteiktu NtAv serumā pret cilvēka alfa interferonu, lietojot luciferāzes bioluminescences sistēmu.

### **7.2.4. Morfoloģiskā izmeklēšana**

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

### **7.2.5. Rezultātu statistiskās analīzes metodes**

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

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

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

Atšķirību novērtēšanai tikai izmantoti vairāki statistiskie testi - ja proporcionālie dati bija pakļauti normālajam (Gausa) sadalījumam, kvantitatīvo

atšķirību analīzei starp vairākām grupām tika izmantota *dispersiju analīze* (ANOVA), starp divām grupām – *Stjudenta t-tests*. Ja dati normālajam sadalījumam netika pakļauti, papildus tika pielietots neparametriskais *Manna-Vitnija U tests* divu izlašu salīdzināšanai vai *Kruskola-Valisa H tests* trīs un vairāk izlašu salīdzināšanai. Proporcionālo datu atbilstība normālajam sadalījumam tika noteikta, izmantojot *Kolmogorova-Smirnova testu*.

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

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

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

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

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

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

Gadījumā, ja kāds no lielumiem A, B, C, vai D bija nulle, izredžu attiecība tika noteikta pēc modificētās formulas, kas paredzēta mazām skaitļu grupām –  $[(2A + 1) \times (2D + 1)] / [(2B + 1) \times (2C + 1)]$ . Statistiskā ticamība tika noteikta pēc Fišera kritērija. 95% ticamības intervāls (95% CI) tika noteikts pēc formulas:  $95\% \text{ CI} = \ln OR \pm 1,96$ .

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

Šajā darbā izmantota sekojoša korelācijas koeficienta interpretācija:

0 = Nekāda korelācija nepastāv;

0 – 0,2 = Ļoti vāja korelācija;

0,2 – 0,5 = Vāja korelācija;

0,5 – 0,7 = Vidēja korelācija;

0,7 – 0,9 = Augsta korelācija;

0,9 – 1,0 = Ļoti augsta korelācija.

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

### 7.2.6. Binārās loģistiskās regresijas metode

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

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

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

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

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

Metodes:

✓ *Enter* (Iekļaušanas)

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

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

✓ *Backward Stepwise* (Pretējā)

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

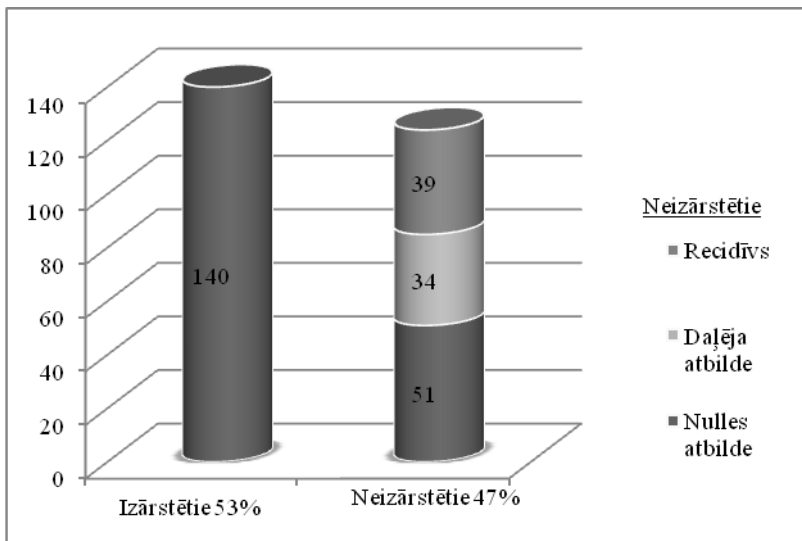
✓ *Forward* (Tiešā)

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

## 8. REZULTĀTI

Pētījuma ietvaros analizētas 2 pacientu grupas.

1. grupa. Lai noteiktu faktorus, kuri ietekmē terapijas rezultātu, visi ārstētie pacienti tika sadalīti atkarībā no terapijas rezultāta – izārstētie un neizārstētie. Pacientu sadalījumu skatīt 8.1.attēlā.



**8.1.attēls Pacientu sadalījums – izārstētie/ neizārstētie.**

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

Abās pacientu grupās tika izvērtēti 30 dažādi ārstēšanu ietekmējoši faktori. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp izārstēto un neizārstēto pacientu grupām konstatētas 11 analizētajos parametros (faktoros), skat. 8.1.tabulu.

8.1.tabula

### Rezultātu apkopojums

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

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

Tālāk rezultātos analizēti svarīgākie faktori atsevišķi.

## 8.1. Pacienta faktoru analīze

### 8.1.1. Vecums

Visi pacienti tika sadalīti 2 daļās atkarībā no vecuma – līdz 45 gadu vecumam un pēc 46 gadu vecuma. Tālāk apkopotas un analizētas atšķirības dažādās vecuma grupās saistībā ar terapijas rezultātu. Analizēti dati par 263

pacientiem, kuriem bija norādīts vecums, 1 pacientam vecums nebija zināms datu apstrādes brīdī.

Grupā līdz 45 gadu vecumam pacienti izārstējās biežāk (n=112, 58,6%), bet grupā virs 46 gadiem – retāk (n=28, 38,9%),  $p=0,005$ , *Fišera eksaktais tests* (8.2. tabula).

8.2.tabula

### Atšķirības pa vecuma grupām

Vecums sākot terapiju (< 45 >)		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		Neizārstētie	Izārstētie	
0-45	n	79	112	191
	% Vecums sākot terapiju	<b>41,4%</b>	<b>58,6%</b>	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	<b>64,2%</b>	<b>80,0%</b>	72,6%
> 46	n	<b>44</b>	<b>28</b>	72
	% Vecums sākot terapiju	<b>61,1%</b>	<b>38,9%</b>	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	<b>35,8%</b>	<b>20,0%</b>	27,4%
Kopā	n	123	140	263
	% Vecums sākot terapiju	46,8%	53,2%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

### 8.1.2. Ķermeņa svars

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

8.3.tabula

### Vidējais svars izārstēto/ neizārstēto pacientu grupās

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

Izārstēto pacientu grupā konstatēts zemāks ķermeņa svars, vidēji 76,8 ( $\pm 14,1$ ) kg, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur tas ir vidēji 83,5

(±16,6) kg, atšķirība ir statistiski nozīmīga,  $p = 0,005$ , *Studenta t-tests* (8.3. tabula).

### 8.1.3. Ķermeņa masas indekss

No visiem 1.grupas pacientiem 176 (67%) pētījuma ietvaros mērīts ĶMI. Vidējais ĶMI pētījumā iekļautajiem pacientiem bija 25,75 (±4,36), kas atbilst normālam ķermeņa svaram. Tomēr tālāk analizētas ĶMI atšķirības starp izārstēto un neizārstēto pacientu grupām.

8.4.tabula

#### Ķermeņa masas indeksa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Medi-āna	Standart-klūda	Standart-novirze	Mini-mums	Maksi-mums	N
Neizārstētie	<b>27,2465</b>	27,0264	,618274	4,54336	17,577	43,210	54
Izārstētie	<b>25,0922</b>	24,1819	,374018	4,13116	17,998	38,104	122
Kopā	25,7532	25,0701	,328950	4,36401	17,577	43,210	176

Izārstēto pacientu grupā novērots zemāks ĶMI, vidēji 25,09 (±4,13) kg/m<sup>2</sup>, salīdzinot ar neizārstēto pacientu grupu, kur tas ir vidēji 27,25 (±4,54) kg/m<sup>2</sup>, un atšķirība ir statistiski nozīmīga,  $p=0,002$ , *ANOVA* (8.4. tabula).

### 8.1.4. Gamma glutamiltranspeptidāze

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

Pētījuma laikā konstatētas atšķirības pacientiem ar normālu vai paaugstinātu GGT aktivitāti. Grupā ar normālu GGT aktivitāti izārstējās 77 (70%) pacienti, turpretī, grupā ar paaugstinātu GGT aktivitāti – 36 (35,6%) pacienti,  $p=0,000$ , *Fišera eksaktais tests* (8.5. tabula).



**GGT atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās**

GGT		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		Neizārstētie	Izārstētie	
Normas robežās	n	33	77	110
	% GGT	<b>30,0%</b>	<b>70,0%</b>	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	<b>33,7%</b>	<b>68,1%</b>	52,1%
Virš normas	n	65	36	101
	% GGT	<b>64,4%</b>	<b>35,6%</b>	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	<b>66,3%</b>	<b>31,9%</b>	47,9%
Kopā	n	98	113	211
	% GGT	46,4%	53,6%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

✓ **GGT lineārie dati**

Statistiski nozīmīga atšķirība novērota arī analizējot lineāros datus. Neizārstēto grupā vidējā GGT aktivitāte bija augstāka ( $Me = 63,5$  V/l), salīdzinot ar izārstēto pacientu grupu ( $Me = 36,0$  V/l),  $p=0,000$ , Manna-Vitnija U tests (8.6. tabula).

**Vidējās GGT atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās**

Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standartklūda	Standartnovirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	113,4184	<b>63,5000</b>	12,18232	120,59884	6,00	797,00	98
Izārstētie	55,2389	<b>36,0000</b>	6,09517	64,79256	8,00	526,00	113
Kopā	82,2607	51,0000	6,81610	99,00959	6,00	797,00	211

Neizārstēto pacientu grupā vērojama statistiski nozīmīga atšķirība starp pacientiem ar nulles atbildi, daļēju atbildi un recidīvu. Pie GGT aktivitātes normas robežās mazāk pacientiem ( $n=9$ , 27,3%) bija nulles atbilde un vairāk – ( $n=17$ , 51,5%) recidīvs, salīdzinot ar pacientu grupu, kur GGT aktivitāte bija paaugstināta, šajā grupā nulles atbilde konstatēta 31 pacientam (47,7%), recidīvs – 16 pacientiem (24,6%),  $p=0,026$ , *Pīrsona hī-kvadrāta tests* (8.7. tabula).

**GGT aktivitātes atšķirības neizārstēto grupā**

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

Līdzīgu tendenci novēroja, apskatot pacientu grupas ar dažādu terapijas atbildi: nulles atbildes grupā biežāk pacientiem konstatēja paaugstinātu GGT aktivitāti (n=31, 77,5%) un retāk – normālu GGT aktivitāti (n=9, 22,5%), salīdzinot ar recidīva grupu, kur vēroja pretēju tendenci – biežāk – normālu GGT aktivitāti (n=17, 51,5%) un retāk – paaugstinātu (n=16, 48,5%),  $p=0,026$ , *Pīrsona hī-kvadrāta tests* (8.7. tabula).

**8.1.5. Insulīns**

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

**Vidējais insulīna līmenis izārstēto un neizārstēto grupās**

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

Analizējot insulīna līmeni abās pacientu grupās, tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība. Vidējais insulīna līmenis neizārstēto grupā bija augstāks –  $Me=11,0 \mu\text{IU/ml}$ , salīdzinot ar vidējo insulīna līmeni izārstēto pacientu grupā  $Me=8,3 \mu\text{IU/ml}$ ,  $p=0,026$ , *Manna-Vitnija U tests* (8.8. tabula).

### 8.1.6. Insulīna rezistence (HOMA)

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

Atšķirības starp grupām novērotas, salīdzinot vidējos insulīna rezistences rādītājus. Neizārstēto pacientu grupā IR HOMA bija 2,51, bet izārstēto grupā – 1,78,  $p=0,031$ , *Manna-Vitnija U tests* (8.9. tabula).

8.9.tabula

#### Insulīna rezistences rādītājs izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

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

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

### 8.1.7. Hemosiderīns

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

**Hemosiderīna atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās**

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

Analizējot hemosiderīna klātbūtni aknu audos, novērota atšķirība saistībā ar terapijas efektu. Pacientu grupā, kur konstatēja hemosiderīna klātbūtni aknu audos, proporcionāli vairāk pacientu neizārstējās – 11 pacienti (84,6%), salīdzinot ar grupu, kur hemosiderīnu nekonstatēja – neizārstējās 102 pacienti (45,5%). Turklāt, neizārstēto pacientu grupā biežāk – 11 pacientiem (9,7% gadījumu) konstatēja hemosiderīna klātbūtni aknu audos, salīdzinot ar izārstēto pacientu grupu kur to novēroja tikai 2 pacientiem (1,6% gadījumu),  $p=0,008$ , *Fišera eksaktais tests* (8.10. tabula).

**8.1.8. Neitralizējošo antivielu veidošanās pret alfa interferonu**

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

vīrusa slodzes pazeminājums — terapija tika uzskatīta par neefektīvu. Nevienam no kontroles grupas pacientiem nekonstatēja pozitīvas NtAv, 8.11.tabula.

8.11.tabula

**NtAv biežums ārstēto pacientu un kontroles grupās**

Noteiktas NtAv, n=121		
Pēc terapijas		Pirms terapijas
Neizārstētie, n=80	Izārstētie, n=20	Kontroles grupa, n=21
NtAv, n=4, 5%	NtAv, n=1, 5%	NtAv, n=0

**8.1.9. Citi pētījumā analizētie faktori**

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

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

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

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

**8.2. Vīrusa faktoru nozīme**

**8.2.1. HCV genotips**

No pētījumā iekļautajiem pacientiem HCV 1.genotips konstatēts 185 pacientiem (70,1%), 2. vai 3.genotips – 79 pacientiem (29,9%) – 2.genotips 5

pacientiem, 3.genotips – 72 pacientiem. Tā kā 2. un 3. genotipa gadījumā ir vienāda terapijas shēma un 2.genotipa pacientu skaits ir neliels, šo genotipu pacientu rezultāti analizēti kopā. Tālāk analizēta HCV genotipa atšķirības dažādās pacientu grupās.

8.12.tabula

### HCV genotipa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

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

Pacienti ar HCV 2. vai 3. genotipu izārstējas biežāk – 82,3% (65 pacienti), salīdzinot ar 1. genotipa pacientiem, kuri izārstējās retāk – 40,5% (75 pacienti),  $p=0,000$ , *Fišera eksaktais tests* (8.12. tabula).

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

## 8.3. Aknu audu morfoloģisko izmaiņu izvērtējums

### 8.3.1. Fibroze

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

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

8.13.tabula

### Fibrozes pakāpes atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

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

Ja šos datus analizē pēc lineārās metodes, konstatē statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām grupām. Izārstēto grupā vidējais fibrozes rādītājs ir 1,0, bet neizārstēto pacientu grupā – 1,56,  $p=0,000$ , ANOVA (8.13. tabula).

### 8.3.2. Ciroze

Fibrozes tālākā pakāpe ir ciroze. Analizējot cirozes biežumu izārstēto un neizārstēto pacientu grupās, konstatē statistiski nozīmīgu atšķirību. Izārstēto pacientu grupā ciroze sastopama 3 (2,4%) pacientiem, taču neizārstēto grupā – 12 (10,7%) pacientiem,  $p=0,014$ , *Fišera eksaktais tests*, savukārt, pacienti bez cirozes izārstējās biežāk ( $n=122$ , 55%), salīdzinot ar cirozes pacientiem, kuri izārstējās retāk ( $n=3$ , 20%),  $p=0,014$ , *Fišera eksaktais tests* (8.14. tabula).

8.14.tabula

### Cirozes esamība izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Cirozes esamība kvalitatīvi (ir/nav)		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		Neizārstētie	Izārstētie	
Nav cirozes	n	100	122	222
	% Cirozes esamība	<b>45,0%</b>	<b>55,0%</b>	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	<b>89,3%</b>	<b>97,6%</b>	93,7%

Tabulas nobeigums

Cirozes esamība kvalitatīvi (ir/ nav)		Ārstēšanas rezultāts		Kopā
		Neizārstētie	Izārstētie	
Ir ciroze	n	12	3	15
	% Cirozes esamība	<b>80,0%</b>	<b>20,0%</b>	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	<b>10,7%</b>	<b>2,4%</b>	6,3%
Kopā	n	112	125	237
	% Cirozes esamība	47,3%	52,7%	100,0%
	% Ārstēšanas rezultāts	100,0%	100,0%	100,0%

### 8.3.3. HAI indekss

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

Pētījumā tika konstatētas HAI indeksa atšķirības saistībā ar terapijas rezultātu. Izārstēto grupā vidējais HAI indekss ir 6,38, neizārstēto grupā – 7,11,  $p=0,038$ , ANOVA (8.15. tabula).

8.15.tabula

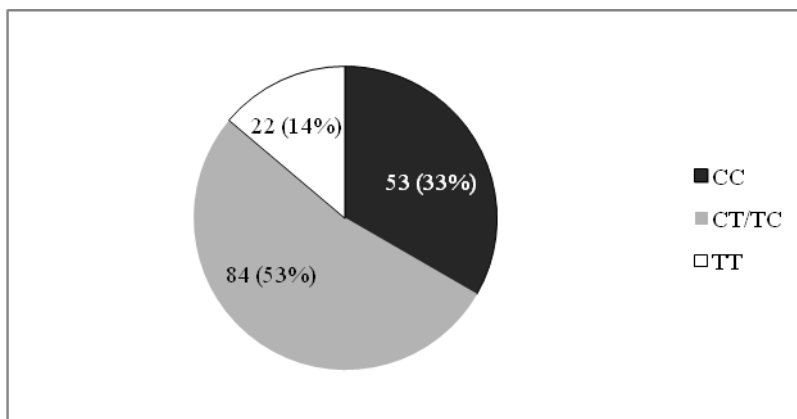
#### HAI indeksa atšķirības izārstēto un neizārstēto pacientu grupās

Ārstēšanas rezultāts	Vidējais	Mediāna	Standartklūda	Standartnovirze	Minimums	Maksimums	N
Neizārstētie	<b>7,11</b>	6,00	0,282	2,985	1	14	112
Izārstētie	<b>6,38</b>	6,00	0,208	2,327	1	12	125
Kopā	6,73	6,00	0,174	2,677	1	14	237

### 8.4. Interleikīna 28B gēna polimorfisms

No visiem pētījuma 2. grupā iekļautajiem C hepatīta pacientiem, kuriem tika noteikts IL 28B gēna polimorfisms, 53 pacientiem (33%, 95% CI 25,7-40%) konstatēja CC genotipu, 84 pacientiem (53%, 95% CI 45-61%) – CT (83 pacientiem) vai TC (1 pacientam) genotipu un 22 pacientiem (14%, 95% CI 8,6-20%) – TT genotipu (8.2.attēls).





**8.2.att. Interleikīna 28B gēna polimorfisms**

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

8.16.tabula

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

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

34 pacienti (73,9%) CC genotipa apakšgrupā sasniedza SVR (izārstējās), salīdzinot ar 50 pacientiem (52,1%) ne-CC apakšgrupā – 41 pacients ar CT/TC un 9 pacienti ar TT,  $p=0,002$ , *Pīrsona hī-kvadrāta tests* (8.16. tabula).

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

Jau agrāk ir pierādīts, ka attiecībā uz ārstēšanas rezultātu, nelabvēlīgākais ir HCV 1. genotips. Papildus analizēts ārstēšanas rezultāts saistībā ar IL 28B gēna polimorfismu HCV 1. genotipa pacientiem. Tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp IL 28B genotipu apakšgrupām. CC apakšgrupā pacienti ar HCV 1. genotipu izārstējās biežāk – 16 pacienti (84,2%), salīdzinot ar ne-CC apakšgrupu, kur izārstējās 30 pacienti (47,6%),  $p=0,007$ , *Fišera eksaktais tests* (8.17. tabula).

8.17.tabula

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

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

## 8.5. Hroniska VHC izārstēšanās prognozes modelis

Veicot atšķirības analīzi, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības ( $p<0,05$ ) 11 mainīgajiem. Šie mainīgie izvēlēti regresijas modelim kā iespējamie ietekmējošie faktori (neatkarīgie mainīgie), kā arī HAI indekss, kura p-vērtība ir tuvu 5% robežai (20. tabula).

8.18.tabula

**Neatkarīgie mainīgie (iespējamie ārstēšanas rezultātu ietekmējošie faktori)**

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

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

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

8.19.tabula

**Neatkarīgā mainīgā ietekme uz ārstēšanas rezultātu**

Nr	Neatkarīgais mainīgais	Izredžu attiecība (OR)	95% TI	P-vērtība
1.	HCV genotipa 1. grupa	6,60	3,45 – 12,63	0,000
2.	Konstatē hemosiderīnu	6,58	1,43 – 30,36	0,016
3.	Genotips Ne-CC	5,89	1,92 – 18,05	0,002
4.	ĶMI lieks svars un aptaukošanās	2,83	1,44 – 5,57	0,003
5.	Ir ciroze	4,88	1,34 – 17,77	0,016

Tabulas nobeigums

<b>Nr</b>	<b>Neatkarīgais mainīgais</b>	<b>Izredžu attiecība (OR)</b>	<b>95% TI</b>	<b>P-vērtība</b>
6.	GGT virs normas	4,21	2,37 – 7,50	0,000
7.	Vecums > 46 gadiem	2,23	1,28 – 3,88	0,005
8.	HAI indekss 8-12	1,60	0,95 – 2,69	0,078
9.	Insulīns virs normas	1,57	0,83 – 2,94	0,163
10.	Insulīna rezistence HOMA virs normas	1,68	0,89 – 3,15	0,109

Izredžu attiecība (OR) parāda (8.19. tabula), par cik palielinās izredzes neizārstēties pie atbilstoša neatkarīgā mainīgā.

8.20.tabula

## Neatkarīgo mainīgo korelācijas analīze

Spīrmena korelācijas koeficients		Insulīns (kopā)	Insulīna rezi. HOMA	Svars	ĶMI	HCV genotips 2	Hemo- side- rīns	IL28B geno- tips	Vecum s sākot ter.	GGT (kopā)	Fibro ze	Cirozes esamība
Insulīna rezistence HOMA	Korelācijas koeficients	<b>,987</b>										
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	<b>,000</b>										
	N	191										
Svars (izņemts)	Korelācijas koeficients	,238	,242									
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,002	,001									
	N	174	174									
Ķermeņa masas indekss	Korelācijas koeficients	,284	,296	<b>,859</b>								
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,000	,000	<b>,000</b>								
	N	169	169	176								
HCV genotips 2	Korelācijas koeficients	-,004	-,003	-,120	-,203							
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,957	,972	,108	,007							
	N	189	189	179	174							
Hemo- siderīns	Korelācijas koeficients	-,009	-,003	,035	,007	,161						
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,905	,964	,659	,934	,014						
	N	173	173	163	160	235						

Tabulas nobeigums

Spīrmēna korelācijas koeficients		Insulīns (kopā)	Insulīna rezi. HOMA	Svars	ĶMI	HCV genotips 2	Hemostēzē	IL28B genotips	Vecums sākot ter.	GGT (kopā)	Fibroze	Cirozes esamība
IL28B genotips	Korelācijas koeficients	,090	,097	,005	,075	-,242	-,022					
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,321	,282	,959	,419	,006	,810					
	N	124	124	120	117	126	118					
Vecums sākot terapiju (< 45 >)	Korelācijas koeficients	,172	,192	,023	,144	-,174	-,109	,024				
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,017	,008	,758	,057	,005	,095	,792				
	N	190	190	180	175	261	236	126				
GGT (kopā)	Korelācijas koeficients	,152	,160	,368	,354	-,140	-,198	,181	,122			
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,057	,045	,000	,000	,043	,006	,059	,076			
	N	158	158	154	151	209	193	110	211			
Fibroze (izņemts)	Korelācijas koeficients	,194	,20	,175	,180	-,047	-,078	,014	,382	,279		
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,011	,008	,026	,024	,473	,236	,885	,000	,000		
	N	172	172	161	158	235	233	116	236	191		
Cirozes esamība (izņemts)	Korelācijas koeficients	,168	,155	,168	,160	-,096	-,133	,140	,294	,252	,463	
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,028	,042	,033	,044	,142	,042	,135	,000	,000	,000	
	N	172	172	161	158	235	233	116	236	191	237	
HAI indekss	Korelācijas koeficients	,173	,188	,179	,233	-,025	-,066	-,030	,269	,254	,731	,285
	Abpusējais nozīmīgums (p-vērtība)	,023	,013	,023	,003	,706	,314	,747	,000	,000	,000	,000
	N	172	172	161	158	235	233	116	236	191	237	237

Pielietojot Spirmena korelācijas testu, konstatēts, ka pastāv stipra saistība starp Insulīna rezistenci HOMA un Insulīnu ( $r_s=0,987$ ,  $p=0,000$ ), ĶMI un svaru ( $r_s=0,859$ ,  $p=0,000$ ), kā arī starp HAI indeksu, cirozes esamību un fibrozi ( $r_s=0,731$ ,  $r_s=0,463$ ,  $p=0,000$ ), tādējādi regresijas analīzei tika atstāts viens nozīmīgākais vai precīzākais mainīgais no diviem katrā pāri. (8.20. tabula).

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

✓ *Enter* (Iekļaušanas) metodes rezultāts

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

Šis modelis ņem tikai tos pacientus, kur atkarīgajos mainīgajos nav neviena trūkstoša mainīgā, 20. tabulā ar visiem neatkarīgajiem sarēķināti trūkstošo datu procenti. Šajā gadījumā no 264 pacientiem modelī ņemti 94 pacienti vai 35,6% no kopēja pacientu skaita, kuriem nav neviena trūkstoša mainīgā.

8.21.tabula

**Modeļa koeficientu aprēķins *Omnibus* tests**

<b>Soļi</b>		<b>Hī-kvadrāts</b>	<b>df</b>	<b>p vērtība</b>
Solis 1	Solis	28,356	8	<b>0,000</b>
	Bloks	28,356	8	<b>0,000</b>
	Modelis	28,356	8	<b>0,000</b>

Hī-kvadrāta tabula (8.21.tabula) norāda uz to, vai soļa (step), bloka (block) un modeļa (model) neatkarīgo mainīgo ietekme uz atkarīgo mainīgo ir statistiski nozīmīga.

Modeļa kopsavilkums satur informāciju par  $R^2$  vērtībām pēc divām metodēm – Koksas & Snella, ko lieto retāk, kā arī Neidželkerka  $R^2$ , ko pielieto biežāk. Šie rādītāji parāda izveidotā modeļa neatkarīgo mainīgo ietekmes daļu uz atkarīgā mainīga izkriedi. Šajā gadījumā tie ir 37%, tas ir vidējais rezultāts (8.22. tabula).

### Modeļa kopsavilkums

Solis	-2 Log iespēja	Koksa & Snella R <sup>2</sup> vērtība	Neidželkerka R <sup>2</sup> vērtība
1	86,145	0,260	<b>0,370</b>

### Klasifikācijas tabula *Enter* modelim

Novērots			Prognozēts		
			Ārstēšanas rezultāts		Pareizā prognoze (%)
			Neizārstētie	Izārstētie	
Solis 1	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	<b>13</b>	<b>15</b>	46,4 %
		Izārstētie	<b>8</b>	<b>58</b>	87,9 %
	Kopā (%)				

Klasifikācijas tabulā (8.23. tabula) ir apkopota informācija par regresijas precizitāti un norādīts pareizo prognožu īpatsvars – 75,5%. Šajā tabulā parādīts arī, cik ir pareizi prognozēto (ar pelēko krāsu) un cik ir nepareizi prognozēto pacientu skaits.

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

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

SE – standartkļūda – parāda B koeficienta mainīgumu.

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

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

Exp(B) – koeficients e<sup>B</sup> vai OR (izredžu attiecība) rādītājs.

### Mainīgie vienādojumā *Enter* modelim

Solis 1	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,610	1	,435	,961
ĶMI	-,118	,071	2,775	1	,096	,889
<b>HCV genotips</b>	<b>2,128</b>	,858	<b>6,146</b>	1	<b>,013</b>	<b>8,394</b>
Hemosiderīns	-,058	1,523	,001	1	,969	,943



### Tabulas nobeigums

Solis 1	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
IL28B genotips	-1,106	,774	2,042	1	,153	,331
Vecuma grupa	,004	,643	,000	1	,995	1,004
GGT	-,001	,003	,079	1	,779	,999
HAI indekss	-,196	,127	2,363	1	,124	,822
Konstante	4,919	4,269	1,327	1	,249	136,832

Tādējādi, spriežot pēc 8.24. tabulas, vislielākā ietekme ir mainīgajam HCV genotips, to apliecina gan B koeficients, gan Sig, gan Exp(B). Pārējiem neatkarīgajiem mainīgajiem ietekmes loma nav statistiski nozīmīga.

Pēc šī modeļa regresijas vienādojums izskatīsies šādi:  $p=1/(1+e^{-z})$ , kur  $z = \text{HOMA} \times (-0,039) + \text{ĶMI} \times (-0,118) + \text{HCV genotips} \times 2,128 + \text{Hemosiderīns} \times (-0,058) + \text{IL28B genotips} \times (-1,106) + \text{Vecuma grupa} \times 0,004 + \text{GGT} \times (-0,001) + \text{HAI indekss} \times (-0,196) + 4,919$ .

Piemēram, pacients ar sekojošiem neatkarīgajiem mainīgajiem:

HOMA – 1,36, ĶMI – 24,032, HCV genotips – 2 (grupa), Hemosiderīns – 2 (nekonstatē), IL28B – 2 (non-CC), Vecuma grupa – 1 (< 45 gadiem), GGT – 54, HAI indekss – 5

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

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

✓ *Backward Stepwise* (Pretējā) metodes rezultāts

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

8.25.tabula

### Modeļa 6 soļi

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

$R^2$  rādītājs ir nedaudz zemāks, salīdzinot ar iepriekšējo modeli – 0,336, tomēr atšķirība ir neliela (8.25. tabula).

8.26.tabula

**Klasifikācijas tabula *Backward* modelim**

	Novērots		Prognozēts		
			Ārstēšanas rezultāts		Pareizā prognoze (%)
			Neizārstētie	Izārstētie	
Solis 1	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	8	58	87,9
	Kopā (%)				75,5
Solis 2	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	8	58	87,9
	Kopā (%)				75,5
Solis 3	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	8	58	87,9
	Kopā (%)				75,5
Solis 4	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	6	60	90,9
	Kopā (%)				77,7
Solis 5	Ārstēšanas rezultāt	Neizārstētie	13	15	46,4
		Izārstētie	7	59	89,4
	Kopā (%)				76,6
Solis 6	Ārstēšanas rezultāts	Neizārstētie	<b>14</b>	<b>14</b>	50,0
		Izārstētie	<b>6</b>	<b>60</b>	90,9
	Kopā (%)				<b>78,7</b>

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

Modeļa pēdējā 6. solī regresija atstāja tikai 3 mainīgos – pašu svarīgāko HCV genotipu,  $\text{KMI}$  un  $\text{HAI}$  indeksu. Pēdējais izņemtais mainīgais ir  $\text{IL28B}$  genotips, kura nozīmīgums ir 0,139. Palielinot atlasē robežu no 0,1 līdz 0,14, šis neatkarīgais mainīgais paliek vienādojumā, taču tad samazinās modeļa precizitāte (8.27. tabula).

Mainīgie vienādojumā *Backward* modelim

Soļi		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Solis 1	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,610	1	,435	,961
	ḲMI	-,118	,071	2,775	1	,096	,889
	HCV genotips	2,128	,858	6,146	1	,013	8,394
	Hemosiderīns	-,058	1,523	,001	1	,969	,943
	IL28B genotips	-1,106	,774	2,042	1	,153	,331
	Vecuma grupa	,004	,643	,000	1	<b>,995</b>	1,004
	GGT	-,001	,003	,079	1	,779	,999
	HAI indekss	-,196	,127	2,363	1	,124	,822
Konstante	4,919	4,269	1,327	1	,249	136,832	
Solis 2	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,624	1	,429	,961
	ḲMI	-,118	,071	2,777	1	,096	,889
	HCV genotips	2,127	,853	6,223	1	,013	8,389
	Hemosiderīns	-,057	1,512	,001	1	<b>,970</b>	,944
	IL28B genotips	-1,106	,774	2,044	1	,153	,331
	GGT	-,001	,003	,079	1	,779	,999
	HAI indekss	-,195	,122	2,554	1	,110	,822
	Konstante	4,920	4,264	1,332	1	,249	137,028
Solis 3	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,622	1	,430	,962
	ḲMI	-,118	,071	2,785	1	,095	,889
	HCV genotips	2,125	,850	6,242	1	,012	8,370
	IL28B genotips	-1,104	,772	2,046	1	,153	,331
	GGT	-,001	,003	,079	1	<b>,779</b>	,999
	HAI indekss	-,196	,122	2,566	1	,109	,822
	Konstante	4,802	2,909	2,725	1	,099	121,807
Solis 4	Insulīna rezistence HOMA	-,039	,050	,596	1	<b>,440</b>	,962
	ḲMI	-,122	,069	3,067	1	,080	,885
	HCV genotips	2,154	,843	6,524	1	,011	8,620
	IL28B genotips	-1,142	,761	2,251	1	,133	,319
	HAI indekss	-,208	,115	3,298	1	,069	,812
	Konstante	4,953	2,868	2,982	1	,084	141,576
Solis 5	ḲMI	-,127	,068	3,492	1	,062	,880
	HCV genotips	2,056	,808	6,480	1	,011	7,817
	IL28B genotips	-1,113	,752	2,188	1	<b>,139</b>	,329
	HAI indekss	-,215	,114	3,557	1	,059	,807
	Konstante	5,089	2,822	3,252	1	,071	162,259
Solis 6	ḲMI	-,126	,067	3,569	1	<b>,059</b>	,882
	HCV genotips	2,377	,793	8,994	1	<b>,003</b>	10,774
	HAI indekss	-,191	,107	3,173	1	<b>,075</b>	,826
	Konstante	2,502	2,094	1,428	1	,232	12,210

**Mainīgie, kuri tiek izņemti no vienādojuma**

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

8.28. tabulā var redzēt pa soļiem, kuri neatkarīgie mainīgie tiek izņemti no modeļa un vienādojuma. Tie ir mainīgie, kuri katrā modelī bija ar vismazāko statistisko nozīmīgumu – viszemākais Valda svarīguma kritērijs 8.27.tabulā (ailē Wald).

Pēc šī modeļa regresijas vienādojums izskatīties šādi:  $p=1/(1+e-z)$ , kur  $z = \text{KMI} \times (-0,126) + \text{HCV genotips} \times 2,377 + \text{HAI indekss} \times (-0,191) + 2,502$ .

Ja ņemsim to pašu pacientu ar sekojošiem neatkarīgajiem mainīgajiem:

KMI – 24,032, HCV genotips – 2 (grupa), HAI indekss – 5

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

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

✓ *Forward* (Tiešā) metodes rezultāts

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

✓ Izvēlētā metode: *Backward* (Pretējā)

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

8.29.tabula

### Hroniska VHC izārstēšanās prognozes modelis Excel failā

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

8.29. tabulā redzama Excel tabulā ievietota aprēķinu formula. Ietonētajos tabulas lodziņos ievieto pacienta klīniskos parametrus (neatkarīgos mainīgos) –  $\text{KMI}$ , HCV genotipu un HAI indeksu un iegūst izārstēšanās varbūtību procentos.

**Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (1)**

	ḲMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	24	2	7,11
Reizināt ar koeficientu	-3,024	4,754	-1,35801
z-vērtība	2,87399		
z-vērtība * -1	-2,87399		
e	2,718281828		
e <sup>-z</sup>	0,056473149		
e <sup>-z</sup> + 1	1,056473149		
Izārstēšanās varbūtība	<b>94,65%</b>		

**Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (2)**

	ḲMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	32	2	7,11
Reizināt ar koeficientu	-4,032	4,754	-1,35801
z-vērtība	1,86599		
z-vērtība * -1	-1,86599		
e	2,718281828		
e <sup>-z</sup>	0,15474294		
e <sup>-z</sup> + 1	1,15474294		
Izārstēšanās varbūtība	<b>86,60%</b>		

8.30. un 8.31. tabulās redzams, kā mainās izārstēšanās varbūtība HCV 3.genotipa pacientam ar HAI 7,11 un ḲMI normas robežās, salīdzinot ar aptaukošanos. Pacientam ar aptaukošanos izārstēšanās iespēja samazinās no 94,65% uz 86,6%.

**Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (3)**

	ÇMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	24	1	7,11
Reizināt ar koeficientu	-3,024	2,377	-1,35801
z-vērtība	0,49699		
z-vērtība * -1	-0,49699		
e	2,718281828		
e <sup>-z</sup>	0,60835907		
e <sup>-z</sup> + 1	1,60835907		
Izārstēšanās varbūtība	<b>62,18%</b>		

**Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (4)**

	ÇMI	1 – 1.gt 2 – 2., 3.gt	HAI indekss
		HCV genotips	
	32	1	7,11
Reizināt ar koeficientu	-4,032	2,377	-1,35801
z-vērtība	-0,51101		
z-vērtība * -1	0,51101		
e	2,718281828		
e <sup>-z</sup>	1,66697399		
e <sup>-z</sup> + 1	2,66697399		
Izārstēšanās varbūtība	<b>37,50%</b>		

8.32. un 8.33. tabulās redzams, kā mainās izārstēšanās varbūtība pacientam ar HCV 1.genotipu un HAI indeksu 7,11. Ja ir pacients ar normālu ÇMI, viņa izārstēšanās iespēja ir 62%, taču pacientam ar aptaukošanos izārstēšanās iespēja ievērojami samazinās – līdz 37,5%.

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

**Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (5)**

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

**Izārstēšanās varbūtība konkrētam pacientam (6)**

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

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

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



## 9. SECINĀJUMI

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

3. Izārstēšanās iespēju nosaka arī aknu audu morfoloģiskās izmaiņas un cirozes esamība:

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

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

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

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

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

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

HCV genotips:

1.genotips – 1,

2., 3.genotips – 2.

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

## 10. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

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

## 11. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, F.Arsa, G.Brigis, A.Zvaigzne „Prevalence of Viral Hepatitis C in Latvia: Population Based Study” *Medicina (Kaunas)* 2011;47(10):532-535
2. I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, L.Ivančenko, Z.Reinholde, N.Šubņikova, Ņ.Sumļaiņinova, I.Kozlovskā, S.Laivacuma, and R.Sīmanis „Interleukin 28B gene polymorphism and association with chronic hepatitis C therapy results in Latvia” *Hepatitis Research and Treatment* Volume 2012, Article ID 324090, 4 pages doi:10.1155/2012/324090, [www.hindawi.com](http://www.hindawi.com)
3. I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, F.Arša, Ģ.Brigis „C vīrushepatīta izplatība Latvijā: populācijas pētījuma rezultāti”, *RSU Zinātniskie raksti* 2009:100-105
4. I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, L.Ivančenko, Z.Reinholde, N.Šubņikova, Ņ.Sumļaiņinova, I.Reinholde, R.Sīmanis „Patient’s Perception: Hepatitis C Virus Can Be Transmitted During Medical Manipulations”, *RSU Zinātnisko rakstu krājums* 2011

## 12. TĒZES UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, F.Arsa „Prevalence of viral hepatitis in Latvia” *Hepatol Int* 2009;3(1):172
2. I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, A.Jeruma, L.Ivancenko, Z.Reinholde, N.Shubnikova, N.Sumlaninova, R.Simanis „Chronic Hepatitis C Patient’s Perception on Routes of Transmission of Hepatitis C Virus” *Hepatol Int* 2010;4(1):170
3. I.Tolmane, B.Rozentale, J.Keiss, F.Arsa „Different prevalence of viral hepatitis C between men and women in Latvia” APASL STC „Non Responders: Chronic Viral Hepatitis B, C, D, Liver Cirrhosis, HCC”, Istanbul, Turkey, May 17-20, 2009
4. I.Tolmane, B.Rozentāle, J.Keišs, L.Guseva, J.Storoženko, A.Jēruma, L.Ivančenko, N.Šubņikova, Z.Reinholde, Ņ.Sumļāņinova, I.Reinholde, G.Sīpola, R.Sīmanis „Neitralizējošo antivielu nozīme C hepatīta neizārstēšanās gadījumā” – stenda referāts, tēzes publicētas PLZK tēžu grāmatā, Rīgā, 24.27.10.2011.
5. The role of neutralizing antibodies to human interferon alpha in chronic viral hepatitis C non responders – Lietuvas Infektologu asociācijas sēdē, Palangā 10.06.2011.
6. Pacientu viedoklis: ar C hepatītu var inficēties medicīnisku manipulāciju laikā. RSU Zinātniskā konference 18.-19.03.2010.
7. Neitralizējošo antivielu nozīme C hepatīta neizārstēšanās gadījumā. RSU Zinātniskā konferenc, Rīgā 14.-15.04.2011.
8. IL28B polimorfisms Latvijas C hepatīta pacientiem. Jaunākais C hepatīta terapijā. Latvijas Infektologu un Hepatologu asociācijas sēde, Rīgā, 12.10.2011.
9. Aptaukošanās un insulīna rezistences ietekme uz hroniska C hepatīta ārstēšanas rezultātiem. RSU Zinātniskā konference 29.-30.03.2012.
10. J.Keišs, I.Tolmane, B.Rozentāle, V.Ķūse, I.Štrumfā. „Knodela histoloģiskās aktivitātes indeksa analīze hroniska C hepatīta slimniekiem” Stenda referāts RSU Zinātniskā konferencē 18.-19.03.2010.