

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Vitalija Petrenkienė

**LIGONIŲ, SERGANČIŲ LĖTINIU HEPATITU C,
LIGOS RAIŠKOS YPATUMAI, GYDYMO
INTERFERONU α -2b IR RIBAVIRINU EFEKTO
ĮVERTINIMAS IR POŽYMIŲ, LEMIANČIŲ
GYDYMO REZULTATUS, NUSTATYMAS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Kaunas, 2005

Disertacija rengta 1997–2003 metais Kauno medicinos universitete.

Disertacija ginama eksternu.

Mokslinis konsultantas:

Prof. habil. dr. Limas Kupčinskas (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

TURINYS

SUTRUMPINIMAI.....	4
1. ĮVADAS.....	5
1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai.....	7
1.2. Darbo mokslinis naujumas	7
2. LITERATŪROS APŽVALGA	10
2.1. Hepatito C viruso apibūdinimas	10
2.2. Hepatito C virusinės infekcijos epidemiologija	11
2.3. Hepatito C virusinės infekcijos imunopatogenezė	12
2.4. Hepatito C virusinės infekcijos natūrali eiga ir faktoriai, įtakoiantys natūralią ligos eigą	14
2.5. Hepatito C virusinės infekcijos diagnostikos metodai	16
2.6. <i>Helicobacter</i> genties bakterijų, randamų žmogaus kepenyse, ryšys su lėtiniu hepatitu C	22
2.7. Lėtinio hepatito C gydymas	23
3. TIRTASIS KONTINGENTAS IR TYRIMO METODAI	35
3.1. Darbo apimtis	35
3.2. Tirtasis kontingentas	35
3.3. Tyrimų metodai	38
3.3.1. Ligos raiškos ypatumų nustatymas	38
3.3.2. <i>Helicobacter</i> genties bakterijų DNR nustatymas kepenyse	42
3.3.3. Gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu efekto įvertinimas, požymių, lemiančių gydymo rezultatus, nustatymas	43
3.4. Statistinė analizė.....	44
4. DARBO REZULTATAI	46
4.1. Ligos raiškos ypatumai.....	46
4.2. <i>Helicobacter</i> genties bakterijų DNR nustatymas kepenyse	52
4.3. Gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu efektas, požymiai, lemiantys gydymo rezultatus	54
5. DARBO REZULTATŲ APTARIMAS	66
6. IŠVADOS.....	82
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	83
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	84
9. DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	99
10. PRIEDAI	100

SUTRUMPINIMAI

AG – anksčiau interferonu α -2b gydyti ligoniai.
AN – anksčiau negydyti ligoniai.
ALT – alanininė aminotransferazė.
Anti-HCV – antikūnai prieš hepatito C virusą.
AST – asparagininė aminotransferazė.
DNR – dezoksiribonukleininė rūgštis.
EIA – imunofermentinis tyrimas.
HBV – hepatito B virusas.
HBsAg – hepatito B paviršiaus antigenas.
HCV – hepatito C virusas.
HCV RNR – hepatito C viruso ribonukleininė rūgštis.
H. pylori – *Helicobacter pylori*.
HAI – hepatito aktyvumo indeksas.
IFN – interferonas α -2b.
Ig G – imunoglobulinas G.
KMI – kūno masės indeksas.
LHC – lėtinis hepatitas C.
NS – nestruktūriniai baltymai.
PGR – polimerazės grandinių reakcija.
PEG IFN – pegiliuotas interferonas.
RNR – ribonukleininė rūgštis.
PSO – Pasaulinė Sveikatos Organizacija.
RBV – ribavirinas.
SAV – standartiniai alkoholio vienetai.
ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas.

1. ĮVADAS

Hepatitis C yra labai svarbi dabarties ir ateities visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis apie 170 – 200 milijonų pasaulio gyventojų yra infekuoti hepatito C virusu (HCV) (Lavanchy D 1999; Sarbah SA et al. 2000). Lietuvoje daugiau kaip 50 tūkstančių gyventojų (0,9 proc.) šiuo metu yra infekuoti HCV. HCV infekcija sukelia kepenų ligą, kuri per vieną – keturis dešimtmečius gali progresuoti iki cirozės, dekompensuotos kepenų ligos, pirminio kepenų vėžio ir gali tapti viena iš šio tūkstantmečio pandeminių ligų (Poynard T et al. 1997; Marcellin P 1999; Harris HE et al. 2002). Manoma, kad iki 2010 metų galimas žymus sergančiųjų kepenų ciroze ir pirminiu kepenų vėžiu skaičiaus bei su tuo susijęs išlaidų sveikatos priežiūrai padidėjimas.

Daugelyje industrinių pasaulio šalių HCV infekcija yra viena iš pagrindinių pirminio kepenų vėžio atsiradimo priežasčių. Kadangi iki šiol žinomi rizikos požymiai (vyresnis amžius, hepatito B virusas, gausus alkoholio naudojimas, aflatoksinas, metabolinės kepenų ligos) nepaaiškina visų lėtinio hepatito C (LHC) progresavimo į pirminį kepenų vėžį aspektų, pastaruoju metu vis dažniau yra analizuojami kiti galimi šio proceso mechanizmai (Fagoonee S et al. 2001). Įvairiuose klinikiniuose tyrimuose ir įvairiais aspektais (Copola N et al. 2003; Giannini E et al. 2003) yra analizuojama *Helicobacter* genties bakterijų galimybė infekuoti žmonių kepenis bei *Helicobacter* genties bakterijų ryšys su LHC ir kitomis kepenų ligomis. Užsienio autoriai nustatė, kad *Helicobacter* genties bakterijos gali sekretuoti kepenims specifinius toksinus, kurie sukelia hepatocitų nekrozę ir tokiu būdu *Helicobacter* genties bakterijos in vivo gali paskatinti lėtinio uždegimo progresavimą (Pellicano R et al. 2004). Yra duomenų, kad *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcija dalyvauja kepenų cirozės, susijusios su HCV infekcija, patogenezėje ir yra galimas *Helicobacter* genties bakterijų dalyvavimas pirminio kepenų vėžio išsivystyme (Ponzetto A et al. 2000; 2003).

LHC optimalaus gydymo galutinis tikslas visada buvo HCV išnaikinimas. Antriniai gydymo tikslai – transaminazių aktyvumo normalizavimas ir histologinių rodiklių pagerėjimas. Pasiekus šiuos tikslus, galima tikėtis, kad ligoniams, sergantiems LHC, bus sumažintas kepenų pažeidimo laipsnis ir tokiu būdu atitolintas cirozės, pirminio kepenų vėžio išsivystymas, poreikis transplantuoti kepenis bei mirtis (Ahmed A et al. 1999; Hoofnagle JH et al. 1997).

Per pastaruosius dešimt metų bendromis mokslininkų ir farmacinių kompanijų pastangomis, pasiektas didelis progresas, įdiegiant naujus HCV infekcijos gydymo metodus. Buvo išbandyti įvairūs vaistai, tačiau efektyviausias išlieka interferono α -2b (IFN) pagrindu skiriamas gydymas (Pearlman BL 2004). 1986 metais pirmą kartą IFN buvo pradėtas naudoti nei-A, nei-B hepatito gydymui (Yawn BP et al. 2002). Tačiau tolimieji gydymo IFN rezultatai

netenkino nei mokslininkų, nei praktikos gydytojų. Ilgalaikis viruso išnaikinimas po gydymo IFN siekė 10 – 20 proc. (Carithers RL et al. 1997). Be to, po gydymo IFN monoterapija buvo stebimi dažni LHC atsinaujinimo atvejai.

Didžiausia pažanga, gydant LHC, buvo pasiekta 1998 metais, kai ligonių gydymui buvo pradėtas skirti IFN ir ribavirino (RBV) derinys (Reichard O et al. 1998). Toliau gydymo rezultatai, lyginant su gydymo IFN monoterapija rezultatais, pagerėjo dvigubai ir siekė 33 – 41 proc. (McHutchison JG et al. 1998; 1999; Bisceglie AM 2002). Dar vienas labai didelis žingsnis į priekį, įdiegiant naujus LHC gydymo metodus, buvo padarytas 2001 metais. Standartinio IFN modifikacija, prie jo prijungus polietilen glikolio molekulę, nulėmė dviejų naujų pegiliuoto interferono (PEG INF) junginių sukūrimą: PEG IFN α -2a ir PEG IFN α -2b (Glue P et al. 2000). Pastaruoju metu daugelyje pasaulio šalių PEG IFN ir RBV derinys yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas, kurio dėka dar labiau pagerėjo tolimieji LHC gydymo rezultatai. Ilgalaikis viruso išnaikinimas po gydymo PEG IFN ir RBV deriniu pasiekė 54 – 56 proc. (Manns MP et al. 2001; Fried MW et al. 2002). Tačiau, nežiūrint optimistinių gydymo PEG INF gydymo rezultatų, daugelyje pasaulio šalių, tame tarpe ir Lietuvoje, dėl aukštos PEG IFN kainos iki dabar dauguma ligonių, sergančių LHC, yra gydomi standartiniu IFN ir RBV deriniu.

Nors pasaulyje yra dedamos didelės pastangos, ieškant efektyvių LHC gydymo schemų, daug ginčų kyla dėl faktorių, kurie lemia gydymo efektą, vertinimo, dėl vaistų dozavimo, vaistų derinių ir gydymo priešvirusiniais vaistais trukmės (Focaccia R et al. 2002). Kol kas nėra vieningos nuomonės vertinant gydymo kainos ir naudos santykį bei vertinant indikacijas pakartotiniam gydymui priešvirusiniais vaistais.

Naujų priešvirusinių vaistų įdiegimas LHC gydymui yra sudėtingas ir dauguma jų iki dabar yra tik tyrinėjimų stadijoje. Daug vilčių teikia keturios naujų vaistų grupės: modifikuotas IFN ir RBV, viruso gyvenimo ciklo taikiniai (viral life-cycle targets), imunomodulatoriai ir antifibrotiniai vaistai (Pearlman BL 2004). Tačiau, gydant sergančius LHC, vis dar išlieka daug neišspręstų problemų. Šiuo metu ypatingai didelis dėmesys yra nukreiptas į taip vadinamą „sunkiai gydomų“ ligonių (sergantys išreikšta kepenų fibroze ar ciroze, infekuoti 1-HCV genotipu, ligoniai, kuriems gydymas priešvirusiniais vaistais neduoda efekto) gydymo efektyvumo pagerinimą. Taip pat siekiama sumažinti vaistų toksiškumą bei gydymo išlaidas.

LHC problema yra aktuali ir Lietuvoje, kadangi ne tik visame pasaulyje, bet ir mūsų šalyje šį dešimtmetį galimas žymus ligonių, sergančių kepenų ciroze ir pirminiu kepenų vėžiu, skaičiaus bei su šių ligonių sveikatos priežiūra susijusių išlaidų padidėjimas. Todėl Lietuvoje būtina suformuoti efektyvią LHC gydymo priešvirusiniais vaistais strategiją, kurios tikslas būtų – siekti, kad šiuolaikiniais gydymo metodais ligoniams, sergantiems LHC, būtų atitolintas cirozės ir pirminio kepenų vėžio išsivystymas bei atitolintas poreikis transplantuoti kepenis. Šių

tikslų įgyvendinimui reikalingi išsamūs LHC gydymo rezultatų bei faktorių, kurie gali lemti ligos progresavimą į cirozę ir pirminį kepenų vėžį, nustatymo ir įvertinimo tyrimai.

1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas

Ištirti ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C, ligos raidos ir eigos ypatumus bei jų įtaką gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu rezultatams.

Darbo uždaviniai

1. Apibūdinti ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C, klinikinius, laboratorinius ir morfologinius ligos raidos ypatumus.
2. Nustatyti, ar ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C ir užsikrėtusių *Helicobacter pylori* infekcija, kepenyse gali būti randamos *Helicobacter* genties bakterijų DNR.
3. Įvertinti laboratorinius ir morfologinius (histologinis uždegimo aktyvumas, fibrozė ir steatozė) pokyčius kepenyse po 24-ųjų gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu savaitių.
4. Įvertinti ankstyvąjį viruso išnaikinimo, biocheminių rodiklių normalizavimosi ir histologinių rodiklių pagerėjimo efektą.
5. Įvertinti ilgalaikį viruso išnaikinimo ir biocheminių rodiklių normalizavimosi efektą.
6. Nustatyti požymius, lemiančius gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu ankstyvuosius ir ilgalaikius viruso išnaikinimo rezultatus.

1.2. Darbo mokslinis naujumas

Pastarąjį dešimtmetį medicinos literatūroje paskelbta daug darbų, kuriuose analizuojami LHC gydymo rezultatai ir faktoriai, kurie gali lemti gerus priešvirusinio gydymo rezultatus (Manns MP et al. 2001; Hadziyannis SJ et al. 2004; Davis GL et al. 2003; McHutchison JG et al. 2002; Romero-Gomez M et al. 2003). Nors gerai yra žinoma, kad pastoviausi tolimuosius gydymo rezultatus lemiantys faktoriai prieš gydymą, yra HCV genotipas, viremija, cirozės nebuvimas, jaunesnis ligonio amžius, trumpesnė ligos trukmė (Lee SS 2003), tačiau yra nuomonių, kad ne kiekvienas faktorius, kuris yra susijęs su gerais gydymo rezultatais, gali būti gerus gydymo rezultatus lemiančiu požymiu (Focaccia R et al. 2002). Taip pat abejojama, ar skirtingi požymiai gali vienodai lemti ir padėti numatyti tokias LHC komplikacijas, kaip cirozė, kepenų funkcijos nepakankamumą ir pirminį kepenų vėžį (NIH Consensus Statement 1997).

Kadangi LHC yra liga, kuri per keletą dešimtmečių progresuoja iki cirozės ir pirminio kepenų vėžio, dedama daug pastangų, tyrinėjant faktorius, kurie gali nulemti ir paskatinti

cirozės ir pirminio kepenų vėžio išsivystymą (Seef LB 2002; Alberti A et al., 2003). Nors tokie žinomi faktoriai, kaip vyresnis ligonio amžius, hepatito B virusas (kaip papildomas faktorius), gausus alkoholio naudojimas, aflatoksinas, metabolinės kepenų ligos, nepaaiškina visų LHC progresavimo į pirminį kepenų vėžį aspektų, pastaruoju metu vis dažniau yra analizuojami ir kiti galimi šio proceso mechanizmai (Fagoonee S et al. 2001). Klinikiniuose tyrimuose įvairiais aspektais yra tyrinėjama *Helicobacter* genties bakterijų galimybė infekuoti žmonių kepenis bei *Helicobacter* genties bakterijų ryšys su LHC ir kitomis kepenų ligomis (Copola N et al. 2003; Giannini E et al. 2003). Tačiau mokslininkų nuomonės yra skirtingos, ir vis dar neaišku, ar *Helicobacter* genties bakterijos, kaip papildomas veiksnys (kofaktorius), gali pasunkinti HCV sukeltą kepenų uždegimą ir turėti įtakos ligos progresavimui į kepenų cirozę bei pirminį kepenų vėžį (Nilsson I et al. 2000; Dore MP et al. 2002; Ponzetto A et al. 2000; 2003).

Nuo 1989 metų, kai LHC buvo pradėtas gydyti IFN, pasiekta gerų rezultatų. Tačiau, nežiūrint vis efektyvesnio gydymo IFN ir RBV, gydymo PEG IFN ir RBV deriniu bei gerėjančių gydymo priešvirusiniais vaistais rezultatų, apie 40 – 50 proc. ligonių nepavyksta pasiekti ilgalaikio HCV išnaikinimo. Kadangi histologinis kepenų uždegimo sumažėjimas po gydymo leidžia tikėtis lėtesnio kepenų fibrozės progresavimo į cirozę ir pirminį kepenų vėžį, pastaruoju metu vis didesnę svarbą įgauna ne tik siekimas išnaikinti HCV, bet vienu iš svarbių tikslų tampa siekimas kuo geresnių histologinių pakitimų pagerėjimo rezultatų (Shiffman ML 2001; Duncan M et al. 2003).

Morfologinių kepenų pakitimų regresija po gydymo paprastai yra lėtesnė, nei klinikinis priešvirusinio gydymo efektas. Todėl histologiniai gydymo rezultatai, kurie nustatomi pagal histologinius kepenų uždegimo aktyvumo ir fibrozės pokyčius, dažniausiai yra vertinami praėjus 1,5–3 metams po gydymo (Fried MW et al. 2002). Vertinant ligos morfogenezę gydymo poveikyje, bei galimą histologinių pokyčių regresijos ryšį su klinikiniu gydymo efektu, tikslinga iširti ir žinoti ankstyvuosius morfologinius pokyčius gydymo metu ar baigus gydymą. Medicininėje literatūroje mums nepavyko rasti mokslinių darbų, kuriuose būtų vertinamas ankstyvasis (po 24–ių gydymo savaitių) histologinių rodiklių pagerėjimas po gydymo IFN ir RBV deriniu. Neradome duomenų ir apie kepenų pažeidimo požymių pakitimus baigus gydymą bei jų ryšį su priešvirusinio gydymo rezultatais.

Apibendrinę naujausius medicinos literatūros šaltinių duomenis ir mūsų klinikinę patirtį, Kauno medicinos universiteto Gastroenterologijos klinikoje pirmą kartą Lietuvoje atlikome mokslinę studiją, kurioje kompleksškai ištyrėme ligonių, sergančių LHC klinikinius, laboratorinius ir morfologinius ligos raiškos ypatumus, įvertinome gydymo IFN ir RBV efektą bei nustatėme požymius, kurie yra susiję ir gali lemti priešvirusinio gydymo rezultatus. Ligoniams, sergantiems LHC, kuriems dėl krešumo sistemos sutrikimų buvo kontraindikuotina

akloji kepenų biopsijos procedūra pro krūtinės ląstą, pirmą kartą Lietuvoje buvo atliekama transjugulinė kepenų biopsija.

Šiame darbe nauja tai, kad siekdami išaiškinti papildomus požymius, kurie gali įtakoti sergančių LHC morfologinių kepenų pakitimų progresavimą, polimerazės grandinių reakcijos (PGR) metodo pagalba ligoniams, kurie sirgo LHC ir įvairiomis kitomis lėtinėmis kepenų ligomis, ištyrėme *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse. Nauja ir tai, kad skirtingai nuo kitų autorių, mes įvertinome ankstyvuosius (po 24–ių gydymo savaičių) histologinių rodiklių pokyčius po gydymo IFN ir RBV bei kepenų pažeidimo požymių reikšmę numatant gydymo rezultatus.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Hepatito C viruso apibūdinimas

1989 metais pirmą kartą virusologijos istorijoje molekulinės biologijos tyrimais buvo atrastas HCV (Pozzetto B et al. 1996). Tai mažas ribonukleokapsidinis rūgštis (RNR) virusas, sudarytas iš teigiamos susisukusios RNR molekulės, turinčios apie 9500 nukleotidų ir priklausantis flavivirusų šeimai. Tai yra vienintelis hepacivirusų šeimos atstovas (Robertson B et al. 1998; Major M et al. 1997). HCV poliproteiną sudaro eilė struktūrinių ir nestruktūrinių (NS) baltymų, kurie atlieka tam tikras funkcijas: NS3 turi helikazės ir proteazės aktyvumą, o NS5 turi nuo RNR priklausantį RNR polimerazės aktyvumą. Visas šis fermentinis aktyvumas yra HCV replikacijos pagrindas ir laikomas pagrindiniu taikiniu, kuriant naujus antivirusinius vaistus (Lauer GM et al. 2001). HCV šerdies baltymai, kaip ir NS5A, dalyvauja (interfere) lipidų ir lipoproteinų intraląsteliniam metabolizme ir tiesiogiai veikia steatozės, kuri yra viena iš histologinių, ypač pacientų infekuotų 3 – HCV genotipu, charakteristikų atsiradimą (Perlemuter G et al. 2002; Rubbia-Brandt L et al. 2000). NS5A taip pat dalyvauja ląstelinio atsako į gydymą IFN procese. Todėl ši HCV sritis yra vadinama IFN – ui jautria sritimi (Enomoto N et al. 1996; Tan SL et al. 2001). Pastebėta, kad HCV šerdies baltymai turi įtakos ir apoptozės atsiradimui infekuotose ląstelėse (Ruggieri A et al. 1997). Tokiu būdu, HCV šerdies baltymai gali tiesiogiai dalyvauti HCV sąlygotos kepenų ligos progresavime, ląstelių proliferacijoje ir pirminio kepenų vėžio išsivystyme.

HCV pasižymi heterogeniškumu ir sudaro labai nepastovių štamų grupę. HCV heterogeniškumas yra stebimas infekuotame organizme, kuriame vienas išskirtas pavyzdys sudaro daug milijonų skirtingų, tačiau labai susijusių sekų, kurios vadinamos kvasirūšimis (Maertens G et al. 1997; Bukh J et al. 1998; Pawlotsky JM 1998). Išskirti pavyzdžiai, kurių kiekvienas gali būti laikomas kaip kvasirūšis, priklausomai nuo jų giminingumo, yra skirstomi į tam tikrus genotipus (Maertens G et al. 1997; Pawlotsky JM 1998). HCV genetinis heterogeniškumas pirmą kartą buvo nustatytas, kai buvo palygintos įvairios Japonijos HCV nukleotidų sekos su įvairiomis HCV nukleotidų sekomis, gautomis JAV (Simmonds P 1998). Pirmosios sekos buvo pavadintos „japonišku“ tipu (arba II tipu), o gautos JAV – I tipu. Šiuo metu yra išskirti ir yra žinomi šeši skirtingi HCV tipai. Jie atitinka pagrindines filogenetinio medžio šakas ir turi daugiau negu 90 skirtingų potipių (1a, 1b, 2a, 2b), atitinkančių glaudžiau susijusias sekas keliose pagrindinėse grupėse (Simmonds P 1999; Hoofnagle JH 2002; Houghton M 1996; Maertens G et al. 1997). Pastaruoju metu Vietname rasti 3 nauji HCV genotipai šį sąrašą padidino iki 9 (Carey W 2003).

HCV genomas dažnai kinta ir serume cirkuliuoja ne kaip viena rūšis, bet kaip kvasirūšių populiacija su individualiais virusiniais genomais, kurių nukleotidų seka skiriasi 1–5 proc. (Pawlotsky JM 1998; Hoofnagle JH 2002). Virusinės dinamikos skirtumai tarp to paties viruso potipių nurodo potipio – specifinio viruso – šeimininko ir vaisto tarpusavio sąveikos reikšmingumą (Neumann AU 2000). Apie 60 proc. pasaulinės HCV infekcijos sudaro plačiausiai paplitę 1a ir 1b – HCV potipiai. Jų pasiskirstymas pasaulyje yra labai skirtingas. 1b – potipis dažniau nustatomas Pietų ir Rytų Europoje (Mondelli MU et al. 1999; Trepo C 1999). 4 – HCV genotipas yra pagrindinis genotipas, kuris nustatomas Vidurio Rytuose, Egipte ir Centrinėje Afrikoje. 5 – HCV genotipas beveik išimtinai randamas tik Pietų Afrikoje, o 6 – HCV genotipas Honkonge, Macau ir Vietname (Mondelli MU et al. 1999). Yra tam tikrų skirtumų tarp 1b ir 2 – HCV genotipo bei tarp 1a ir 3 – HCV genotipų. 1a ir 3 – HCV genotipai dažniausiai infekuoją jaunesnius žmones, kurie vartoja intraveninius narkotikus, o 1b – HCV ir 2 – HCV genotipai dažniau yra nustatomi 50–70 metų amžiaus ligoniams ir ligoniams, kuriems perpiltas kraujas. Infekuotumas 1b ir 2 – HCV genotipu dažniau nustatomas ir tais atvejais, kai yra nežinomas HCV užsikrėtimo kelias (Guido M 1996; Kleter B 1998; Simmonds P 1999). Nustatyta, kad Lietuvoje vyrauja infekuotumas 1 – HCV genotipu (54,3 proc.) Infekuotumas kitais HCV genotipais yra mažesnis. 3a – HCV genotipas nustatytas 23,9 proc., 2a – 10,9 proc., 2b – 4,3 proc. 1a – HCV genotipas niekam nebuvo nustatytas. Dviguba infekcija buvo nustatyta 6,5 proc. tirtųjų (Ambrozaitis A et al. 1994; 1995). HCV genotipai ir potipiai yra labai sudėtingo ir labai svarbaus fenomeno – nenutrūkstamos mutantų kartos dinamikos, konkurencijos ir atrankos – „ledkalnio viršūnė“ (Esteban D 1998).

2.2. Hepatito C virusinės infekcijos epidemiologija

HCV infekcija yra dažniausia lėtinės kepenų ligas sukelianti infekcija ir pagrindinė mirtingumo nuo kepenų ligų priežastis (Kim WR 2001). Šiuo metu HCV infekcija yra labai didelė visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje. PSO duomenimis apie 3 proc. (nuo 0,1 iki 10 proc.), tai yra apie 170 – 200 milijonų pasaulio populiacijos, yra infekuoti HCV (Memon MI et al. 2002; Higuchi M et al. 2002). Iš jų: 3 milijonai infekuotųjų yra Europoje, 4 milijonai – Amerikoje. Daugiausiai HCV infekuotųjų (>5 proc. populiacijos) gyvena Azijoje ir Afrikoje (Trepo C et al. 1999; Kim WR 2002). Manoma, kad Lietuvoje šiuo metu yra daugiau kaip 50 tūkstančių gyventojų (0,9 proc.), užsikrėtusių HCV (Žagminas K et al. 2002). HCV infekcijos paplitimas skiriasi ne tik tarp įvairių šalių, bet ir tarp atskirų ligonių grupių. Gana didelis HCV infekcijos paplitimas yra stebimas tokiose ligonių grupėse, kaip: (a) pasveikę nuo vėžio (20 proc.); (b) kaulų čiulpų persodinimo recipientai (29 proc.); (c) ilgą laiką hemodializuojami ir laukiantys inkstų transplantacijos ligoniai (15–20proc.); (Nowicki MJ et al.

1995; Fink FM et al. 1993; Fabrizi F et al. 1999; Izopet J et al. 1999; Sandhu J et al. 1999; Lettau LA 1992). Ekonomiškai išsivysčiusiose pasaulio šalyse HCV infekcija sukelia 20 proc. ūminių, 80 proc. lėtinių hepatitų, 40 proc. kepenų cirozės ir 60 proc. pirminio kepenų vėžio atvejų (EASL Consensus Statement 1999). JAV ir Vakarų Europoje 40 proc. kepenų transplantacijų yra atliekama dėl HCV infekcijos sąlygotų kepenų ligų komplikacijų: kepenų cirozės, kepenų funkcijos nepakankamumo ir pirminio kepenų vėžio (Roberts JP 2002). Nors pastaruoju metu Vakarų Europos šalyse stebimas naujų HCV infekcijos atvejų mažėjimas, tačiau numatoma, kad ateinančių dešimtmetį lėtinė HCV infekcija gali sąlygoti epideminę progresiją didėjančią sergamumą bei mirtingumą nuo šios ligos bei pirminio kepenų vėžio epidemiją (Bonis PAL et al. 1999; Van Damme P et al. 1998).

Intraveninių narkotikų naudojimas, hemodializės procedūros, kraujo produktų perpylimas, tatuiruotės, dažni seksualiniai santykiai, HCV infekuotų organų transplantacija, kokaino vartojimas bei nesterili medicininė įranga – yra HCV perdavimo ir užsikrėtimo HCV infekcija rizikos faktoriai (Alter HJ et al. 1981; Aach RD et al. 1981; Widell A et al. 1988, 2000; Komanduri S et al. 2002; Edlin BR 2002).

1991 metais Europoje pradėjus tikrinti kraują dėl HCV infekcijos, per pastarąjį dešimtmetį pasikeitė sąlyginė dviejų svarbiausių HCV perdavimo kelių, kraujo perpylimo ir intraveninių narkotikų vartojimo, reikšmė. Stebimas dramatiškas HCV infekcijos perdavimo per kraujo produktus sumažėjimas ir žymus HCV perdavimo, naudojant intraveninius narkotikus, padidėjimas (Komanduri S et al. 2002) (1 lentelė). Kitų, sąlyginai svarbių HCV užsikrėtimo kelių (nesaugus seksas su daugeliu partnerių, profesinis, perinatalinis, nozokomialinis, jatrogeninis, nesaugios tatuiruotės, akupunktūros ir kt.), dažnis nepasikeitė (Alter MJ 2002). Publikuojamų tyrimų duomenimis, nuo 10 iki 30 proc. atvejų išlieka neaiškus HCV perdavimo kelias (Damme P et al. 1998).

1 lentelė. Hepatito C virusinės infekcijos perdavimo keliai ir dažnis

HCV infekcijos perdavimo kelias	HCV infekcijos perdavimo dažnis
Intraveninių narkotikų vartojimas	60 proc.
Seksualinis aktyvumas	≤20 proc.
Kiti (perinatalinis, hemodializė, profesinis, nozokomialinis ir kt.)	10 proc.
Nežinomas	10 – 30 proc.

2.3. Hepatito C virusinės infekcijos imunopatogenezė

Tyrinėjimai, susiję su natūralia HCV infekcijos eiga žmonių organizme, parodė, kad HCV infekcija tampa lėtinė dėl greitos virusų gamybos (produkcijos), blogo imuninio T ląstelių

atsako į HCV bei greito HCV mutantų atsiradimo (Farci P et al. 2000). Kepenų ligų, sąlygotų HCV infekcijos, patogenezė yra susijusi su tiesioginiu citopatinio HCV veikimu ir su citolytinėmis bei necitolytinėmis imuninėmis reakcijomis, kurias medijuoja citotoksiniai T limfocitai ir uždegiminiai citokinai (Cerny A et al. 1999). Organizmo imuninis atsakas į HCV infekciją vyksta per nespecifinį imuninį atsaką, kurio metu gaminamas interferonas ir aktyvuojamos ląstelės žudikės (kilerės) bei specifinį imuninį atsaką, kuris susideda iš humoralinių ir ląstelių komponentų (Marcellin P 1998). Ligonių, sergančių lėtine HCV infekcija, kepenų pažeidimas dažniausiai yra dėl organizmo imuninės sistemos sukeltos atsako, CD4⁺ ląstelių citokinų išskyrimo ir citotoksinių T ląstelių sukeltos ląstelės mirties per tiesioginę ląstelę – ląstelę tarpusavio sąveiką (Pawlotsky JM et al. 1998). Daugeliui HCV infekuotų ligonių nei humoralinis, nei ląstelinis imuninis atsakas, nei antikūnų prieš struktūrines ir nestruktūrines HCV zonas gamyba, neišnaikina HCV (Nelson DR et al. 1998; Mondelli MU et al. 1999, Spengler U et al. 1996; Inchauspe G 1996).

HCV infekcijos metu virusinės dalelės penetruoja ir replikuojasi hepatocitų citoplazmoje, taip sąlygodamos gausią naujų dalelių gamybą. Infekuotame organizme virusas cirkuliuoja kaip genetiškai skirtingų, tačiau artimai susijusių variantų mišinys (Pawlotsky JM et al. 1998). Iki šiol HCV antigenai (šerdies, E1, E2, NS3, NS4) yra nustatyti tik infekuotų hepatocitų citoplazmoje. Kadangi virusai yra intraląsteliniai parazitai, galutinis šio ląstelinio susitelkimo organe taikinyje uždavins yra infekuotų ląstelių sunaikinimas (Ferrari C et al. 1999). Šį uždavinį atlieka HLA I klasės įvairios veiklios ląstelės, susitelkusios infekcijos vietoje. Organizmo apsaugai labai svarbus yra CD4⁺ T ląstelių atsakas į virusinius baltymus. Jis padidina antikūnų gamybą ir stimuliuoja CD8⁺ T ląsteles, įskaitant ir tas, kurios yra specifinės virusu infekuotoms ląstelėms. Kai nėra CD4⁺ ląstelių, susilpnėja naujo imuninio atsako indukcija (Nelson DR et al. 1998). Citokinai kartu su tiesioginiu citotoksiškumu sunaikina hepatocitą, sukeldami apoptozę ir taip sąlygodami kepenų pažeidimą (Pawlotsky JM et al. 1998).

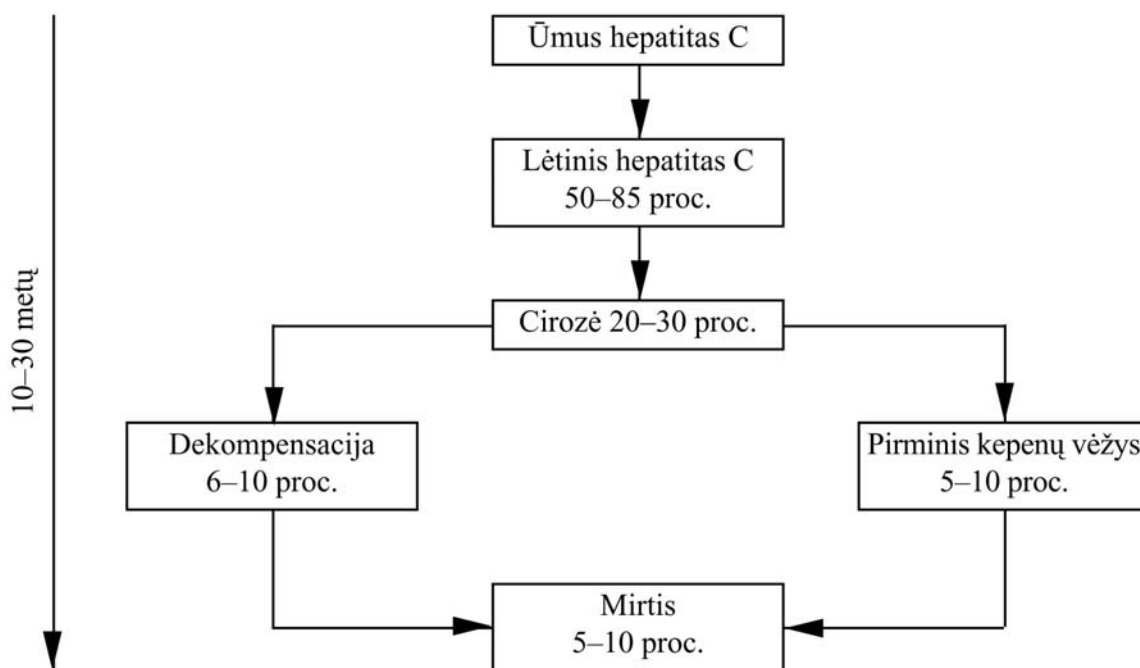
Specifiškų HCV Th1 profilio T ląstelių paplitimas periferiniame kraujyje yra susijęs su pasveikimu. Ligoniams, kuriems vyksta lėtinis ligos progresavimas, tarp cirkuliuojančių specifiškų HCV T ląstelių yra paplitusios Th2 ir Th0 profilio ląstelės (Ferrari C et al. 1999; Nelson DR et al. 1998). Tačiau klinikinė HCV infekcijos pabaiga nebūtinai derinasi su HCV išnaikinimu, nes ilgai trunkanti T ląstelės atmintis, kuri susiformuoja persirgus hepatitu C, gali būti palaikoma pastovia mažo kiekio antigeno gamyba (Ferrari C et al. 1999; Nelson DR et al. 1998).

Nors HCV yra minimaliai citopatinis virusas, tiesioginis kepenų pažeidimas atsiranda tada, kai intraląstelinis HCV antigeno susikaupimas viršija kritinį lygį (Nelson DR et al. 1998). Daugumai ligonių, sergančių lėtine HCV infekcija, šis lygis nebūna pasiektas. Tačiau pasikeitus

organizmo sąlygoms, kada vyksta neįprastai didelė HCV replikacija ir viruso baltymų ekspresija (pvz., esant imunosupresijai), HCV gali sukelti tiesioginį hepatocitų pažeidimą (Nelson DR et al. 1998). HCV dideliais kiekiais yra gaminama infekuotuose hepatocituose ir išskiriama į bendrinę kraujotaką, kur nuolat degraduoja (Pawlotsky JM 2000). Naujai sintezuojami virionai infekuoja kitus hepatocitus, o infekuoti hepatocitai po ląstelės mirties išsivalo. Lėtinėje HCV infekcijos stadijoje ši sistema yra pastovioje, subalansuotoje tarp infekuotų hepatocitų gaminamų naujų virionų, naujo kitų hepatocitų užkrėtimo ir infekuotų hepatocitų išsivalymo, apibūdinamo laisvų virionų pusamžiu, būklėje (Pawlotsky JM 2000).

2.4. Hepatito C virusinės infekcijos natūrali eiga ir faktoriai, įtakoiantys natūralią ligos eigą

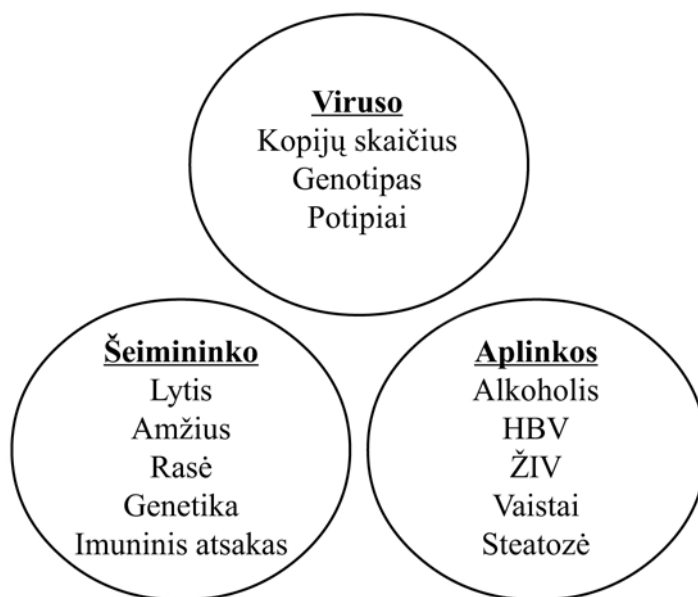
Hepatito C sunkumo laipsnis, ligos išeitys ir faktoriai, kurie turi reikšmės ligos eigai ir progresavimui, yra labai heterogeniški (Alberti A et al. 1999; 2003). HCV infekcijai yra būdinga užsitęsusi, dažniausiai besimptominė ligos eiga su plačiu kepenų ligos prognostiniu spektru. Galutinė lėtinės HCV infekcijos natūralios eigos stadija yra pirminis kepenų vėžys (1 pav.).



1 pav. Natūrali hepatito C eiga

Natūralios lėtinės HCV infekcijos eigos žinojimas yra labai svarbus ir ligoniui, ir gydytojui. Ligoniiui informacija yra būtina planuojant ateities veiklą, gydytojui – suteikti informaciją ligoniui apie gydymo būtinumą, gydymo paskyrimo skubotumą ir jo svarbą (Seef LB 2002; Zein NN 2003).

Australijos tyrėjai, apžvelgę 20 metų cirozės vystymosi greitį, padarė išvadą, kad pastaruosius du dešimtmečius, persirgus ūmine HCV infekcija, progresavimo į cirozę dažnis svyruoja tarp 2–25 proc. ir yra susijęs su keletu viruso, šeimininko organizmo bei išorinių faktorių (2 pav.) (Seef LB 2002; Higuchi M 2002; Zein NN 2003).



2 pav. Faktoriai, įtakojantys natūralią hepatito C virusinės infekcijos eigą

Kol kas mažai yra įrodymų, kad viruso kiekis, HCV kvazirūšių įvairovė, HCV genotipas turi svarbų vaidmenį ligos progresavimo greičiui (Higuchi M 2002; Zein NN 2003). Kai kurių autorių paskelbti tyrimai parodė nepriklausomą 1b–HCV genotipo poveikį cirozės išsivystymo rizikai (Roffi L et al. 1998; Poynard T et al. 2001). Manoma, kad genetinis pagrindas, ypač HLA I klasės antigenai, yra susiję su viruso persistavimu ir taip pat yra reikšmingi ligos progresavimui. (Trepo C 1998). Tuo tarpu HLA II klasės antigenai dažniau identifikuojami tiems pacientams, kuriems HCV „išsivalė“. Šiems pacientams dažniau būna lengvesnė ligos eiga (Seef LB 2002).

Su šeimininku susiję faktoriai: amžius užsikrėtimo metu, lytis, rasė, papildoma infekcija hepatito B virusu (HBV) ir žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), gretutinės ligos (hemochromatozė, steatozė ir nealkoholinis steatohepatitas) – turi įtakos greitesniam ligos progresavimui (Alberti A et al. 2003). Pastebėta, kad mažesnė ligos progresavimo tikimybė yra moterims, ligoniams, kurie HCV užsikrėtė jaunesniame amžiuje (<40 metų), taip pat juodosios rasės žmonėms bei persirgus geltine ūmaus hepatito C ligos forma (Zein NN 2003; Higuchi M 2002). Liga greičiau progresuoja ligoniams, kurie HCV užsikrėtė vyresniame amžiuje. Ligoniams, kurie HCV užsikrėtimo metu buvo vyresni nei 50 metų, liga 1,8 kartų greičiau progresuoja į kepenų cirozę (Tanaka T et al. 2000; Peters MG et al. 2002). Kepenų ligos progresavimo pavojus 2,9 kartus yra didesnis ir tiems asmenims, kurie yra infekuoti HCV kartu

su ŽIV, HBV ar šistosomine infekcija (Tillmann HL et al. 1996; Shev S et al. 1997; Seeff LB 2002).

Be aukščiau paminėtų faktorių, HCV infekcijos eigai reikšmės turi ir alkoholis, rūkymas, santykis su toksiniais, aplinkos faktoriais (vaistai arba aplinkos teršalai) (Alberti A et al. 2003). HCV infekcijos sąlygota kepenų liga greičiau progresuoja ligoniams, kurie gausiai vartoja alkoholį. Didžiausia koreliacija su pagreitinėjusiu fibrozės progresavimu buvo nustatyta ligoniams, kurie kasdien suvartodavo daugiau kaip 50 g alkoholio per dieną (Seef LB 2002; Higuchi M 2002; Zein NN 2003). Tyrimai parodė, kad ligoniams, sergantiems LHC, pagreitinėjus fibrozės progresavimas dėl dažnai vartojamo didelio alkoholio kiekio yra susiję su padidėjusiu jautrumu oksidaciniam stresui ir sumažėjusiu antioksidacinės sistemos aktyvumu (Powell EE 2002; Kageyama F et al. 2000).

Taip pat vis daugėja įrodymų apie didelės kūno masės, steatozės ir fibrozės tarpusavio sąveiką (Powell EE 2002; Peters MG et al. 2002). Nors užsienio mokslininkų duomenys apie steatozės įtaką greitesniam fibrozės vystymuisi yra kontroversiški (Rubbia–Brandt L et al. 2000; Serfaty L et al. 2002; Adinolfi LE et al. 2001; Castera L et al. 2003; 2004; Wyatt J et al. 2004), tačiau tyrimai rodo, kad ligoniams, sergantiems LHC, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra didesnis negu 30 kg/m^2 , kurie serga 2 tipo diabetu bei kuriems yra išreikšta kepenų steatozė, ligos progresavimas yra greitesnis negu tiems ligoniams, kurių KMI yra mažesnė, kurie neserga diabetu ir kurių kepenyse nustatoma mažesnio laipsnio steatozė (Hourigan LF et al. 1999; Mason AL et al. 1999; Powell EE 2002).

Pirminis kepenų vėžys yra galutinė lėtinės HCV infekcijos natūralios eigos stadija. Ji yra reta ligoniams, kuriems dar nėra susiformavusi kepenų cirozė (Alberti A et al. 2003). Tačiau ligoniams, kuriems jau yra susiformavusi kepenų cirozė, JAV mokslininkų duomenimis, pirminio kepenų vėžio išsivystymo tikimybė yra 1 – 4 proc. per metus. Kadangi nėra abejonių, kad LHC yra labai rimta liga, kuri progresuoja į kepenų cirozę ir pirminį kepenų vėžį, mokslininkai deda daug pastangų tyrinėdami lėtinės HCV infekcijos progresavimą skatinančius požymius bei priešvirusinio gydymo poveikį natūraliai HCV infekcijos eigai (Seef LB 2002).

2.5. Hepatito C virusinės infekcijos diagnostikos metodai

Virusinė HCV infekcijos diagnostika ir ligos valdymas yra paremtas tiesioginiais ir netiesioginiais HCV infekcijos diagnostiniais tyrimais. Šie tyrimai naudojami: (a) diagnozuojant HCV infekciją, (b) pasirenkant gydymo taktiką, (c) įvertinant virusinio gydymo rezultatus. Netiesioginiams tyrimams yra priskiriami serologiniai tyrimai specifiniams antikūnams prieš HCV nustatyti (anti-HCV). Tiesioginiams – tyrimai, kurių pagalba suskaičiuojami ar charakterizuojami HCV virusinių dalelių komponentai: HCV ribonukleininės rūgšties (HCV

RNR) ir HCV šerdies antigenas (Pawlotsky JM 1999; 2002). Pastaruoju metu HCV infekcijos diagnostikai ir ligos valdymui yra naudojami keturi pagrindiniai HCV žymenys:

1. anti-HCV;
2. HCV RNR;
3. HCV genotipas;
4. HCV šerdies antigenas.

2-oje lentelėje pateikti duomenys apie virusinius tyrimus, kurie naudojami HCV infekcijos diagnostikoje (Saldanha J et al. 1999).

2 lentelė. Virusiniai hepatito C tyrimo metodai ir jų pritaikymas

Hepatito C virusinės infekcijos žymuo	Diagnozės nustatymas	Diagnozės patvirtinimas	Prognozės įvertinimas	Gydymo parinkimas	Kontrolė	Išgijimo įvertinimas
Anti-HCV	+					
HCV RNR kokybinis: – Imunosupresija – „Lango“ periodas – Atranka – Gydant	 + +	 + +			 +	 +
HCV RNR kiekybinis: – Iki gydymo – Gydant			 +	 + +	 +	
Genotipavimas			+	+		

Anti-HCV nustatymas

Imunofermentiniai tyrimai (EIA), kurie naudojami HCV infekcijos diagnostikoje, yra nebrangūs ir labai naudingi. EIA tyrimas yra plačiausiai naudojamas pradinis diagnostinis tyrimas, nustatant LHC diagnozę (Pawlotsky JM 2002). Yra sukurtos trys EIA HCV nustatymo kartos. Įdiegiant kiekvieną naują EIA kartą, vis trumpėjo vidutinis HCV serokonversijos periodas – „serologinis langas“. Nuo 16 savaičių, naudojant EIA–1, iki 7–8 savaičių, naudojant EIA–3 metodą (Greatch DR 1995). Anti-HCV EIA 3 kartos tyrimų specifiškumas ir jautrumas yra didesnis nei 99 proc. (Pawlotsky JM 1999). Diagnozuojant HCV infekciją ir siekiant išvengti ypač retos „lango fazės“, kai kuriose šalyse yra atliekami HCV nukleino rūgšties amplifikacijos tyrimai (Widell A 2002). Šis tyrimas labai naudingas išaiškinant HCV infekciją tarp komercinių donorų, nes tarp jų galimas 100 kartų didesnis HCV infekcijos paplitimas.

HCV RNR nustatymas

Nors šiuo metu HCV infekcijos diagnostika yra pagrįsta anti-HCV nustatymu, tačiau ankstyvojoje HCV infekcijos fazėje šis metodas yra mažiau jautrus ir negali atskirti aktyvios

HCV infekcijos pradžios nuo ligos pabaigos (Pawlotsky JM 2002). HCV RNR nustatymas atvirkštinės transkripcijos PGR metodo pagalba yra „auksinis“ HCV infekcijos diagnostikos ir priešvirusinio gydymo efekto įvertinimo standartas (Schiff ER et al. 1999; Pawlotsky JM 2002). Kadangi HCV replikacija vyksta reliatyviai mažais kiekiais, todėl organizmo skysčiuose HCV RNR negali būti nustatoma klasikiniais, pagrįstais hibridizacija, metodais. Tam reikalingas papildomas „amplifikacijos“ žingsnis (Pawlotsky JM 1999; 2002). Standartizuotas atvirkštinės transkripcijos PGR tyrimas naudojamas kokybiniam HCV RNR nustatymui kraujo serume. Tyrimo specifiškumas yra 98 – 99 proc. Žemiausia komercinio kokybinio HCV RNR tyrimo nustatymo riba yra 50 TV/ml. Tai pakankamas jautrumas visų genotipų nustatymui (Pawlotsky JM 2000; 2002). Teigiamas kokybinis HCV RNR tyrimas patvirtina aktyvią HCV replikaciją, tačiau neigiamas HCV RNR tyrimas neįrodo, kad pacientas nėra infekuotas HCV (Pawlotsky JM 2002). Dabartinių kiekybinių HCV RNR tyrimų žemiausia nustatymo riba yra 30–615 TV/ml. Aukščiausia kiekybinio įvertinimo riba yra 500 000–7 700 000 TV/ml. Tyrimų tikslumas yra 98–99 proc. Kiekybinis HCV RNR nustatymas gydymo pradžioje padeda numatyti gydymo trukmę ir prognozuoti tolimuosius priešvirusinio gydymo rezultatus. Tačiau jis nėra informatyvesnis už kokybinį HCV RNR tyrimą (Schinkel J et al. 2001; Pawlotsky JM 2002).

HCV genotipo nustatymas

HCV genotipo nustatymui naudojami genotipavimo ir serotipavimo tyrimo metodai. Genotipavimui dažniausiai yra naudojamos HCV genomo 5'NCR, šerdies ir NS5B zonos (Maertens G, et al. 1997). Išanalizavus vieną ar daugiau šių zonų, išskirtas pavyzdys pagal savo nukleotidų panašumą suskaidomas į genotipą, potipį arba kvasirūšį. Genotipavimo metodas turi trūkumų, nes daugeliu atvejų negalima nustatyti mišrių genotipų infekcijos. Tyrimo atlikimui yra būtina molekulinės biologijos įranga, o tai nulemia didelę tyrimo kainą (Pawlotsky JM 1998). Serotipavimas, palyginus su molekuliniais genotipavimo tyrimais, pasižymi maža kaina ir lengva tyrimo metodika. Ligoniams, turintiems gana gerą imuninę sistemą, šio tyrimo jautrumas yra 90 proc., tačiau jis identifikuoja tik HCV tipą (nuo 1 iki 6), bet ne potipį (1a ar 1b) (Pawlotsky JM 2002).

HCV šerdies antigeno nustatymas

HCV šerdies antigenas labai artimai susijęs su HCV RNR kiekiu ir todėl gali būti naudojamas kaip netiesioginis viruso replikacijos žymuo (Pawlotsky JM 2002; Bouvier–Alias M et al. 2002). Tačiau per prieš–serokonversijos periodą šerdies antigenas nustatomas viena, dviem dienom vėliau negu HCV RNR. Bendras HCV šerdies antigenas nustatomas ir

suskaičiuojamas EIA tyrimo pagalba (Ortho–Clinical Diagnostics, Raritan NJ). 1 pg/ml bendro HCV šerdies antigeno atitinka 8000 TV/ml HCV RNR (Bouvier–Alias M et al. 2002). Jeigu HCV RNR yra mažiau kaip 20 000 TV/m, dabartiniais tyrimais nėra galimybės nustatyti HCV šerdies antigeno. Kol kas HCV šerdies antigenas nėra naudojamas klinikiniam darbe.

Neinvaziniai HCV infekcijos diagnostiniai tyrimo metodai

Pastaraisiais metais pasiektas žymus progresas, atrandant neinvazinius tyrimo metodus, kurie padeda stebėti ligonius, sergančius lėtine HCV infekcija (Fontana RJ et al. 2002). Manoma, kad šie testai turi būti paprasti, nebrangūs, lengvai prieinami ir atspindėti esamą morfologinių pakitimų kepenyse spektrą. Tačiau kol kas nė vienas iš dabartinių neinvazinių tyrimo metodų neatitinka minėtų kriterijų (Fontana RJ et al. 2002).

Ligoniams, sergantiems LHC, alanininės (ALT) ir asparagininės (AST) aminotransferazės aktyvumo padidėjimas atspindi hepatocitų pažeidimą. Manoma, kad dėl apoptozės (programuotos ląstelių mirties) ir nekrozės žūvantys hepatocitai susilpnėja ir mažiau sintezuoja ALT ir AST (Johnston DE 1999). Todėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimas ligoniams, sergantiems LHC, silpnai koreliuoja su histologiniu uždegimo aktyvumu ir fibroze kepenyse (Johnston DE 1999; Pratt DS et al. 2000; Fontana RJ et al. 2002; Rossini A et al. 1997). Tuo galima paaiškinti, kad 30 proc. ligonių, infekuotų HCV, nustatomas normalus ALT aktyvumas kraujo serume. Be to, ALT ir AST, kaip kepenų ląstelių pažeidimo biocheminiams žymenims, trūksta specifiskumo, nes jie randami ne tik kepenyse, bet ir skeleto raumenyse (Johnston DE 1999). Didesnis ALT ir AST aktyvumas, sergantiems LHC, gali būti susijęs ir su kitomis priežastimis – su viršsvorio ir gausaus alkoholio vartojimo sąlygotu kepenų suriebėjimu (Fontana RJ et al. 2002; Johnston DE 1999; Pratt DS et al. 2000). Kai yra tipiškas virusinis kepenų pažeidimas, ALT aktyvumas serume paprastai padidėja daugiau negu AST ($ALT/AST \geq 1$) ir atspindi reliatyvų šių fermentų kiekį hepatocituose (Johnston DE 1999; Anderson FH et al. 2000). Tačiau ligoniams, sergantiems LHC, kurie nevartoja alkoholio, kai jau yra susiformavusi kepenų cirozė, įvyksta AST/ALT santykio reversija ir AST/ALT santykis gali padidėti daugiau negu 1 (Fontana RJ et al. 2002; Giannini E et al. 1999; Anderson FH et al. 2000). Pastarųjų metų tyrimai patvirtino AST/ALT santykio naudingumą, atskiriant ligonius, kuriems yra nežymi fibrozė, nuo tų, kuriems jau yra išreikšta fibrozė ar jau yra susiformavusi cirozė (Giannini E et al. 1999; Anderson FH et al. 2000). Taip pat buvo pasiūlyta mintis, kad AST, bet ne ALT, yra naudingesnis histologinių kepenų pakitimų pranašas, kadangi HCV sukeltas kepenų pažeidimas yra labiau išreikštas hepatocitų mitochondrinėje frakcijoje (Assy N et al. 2000). Nors dažniausiai ligoniams, sergantiems LHC, AST koreliuoja su ALT aktyvumo padidėjimu, tačiau galimas tik vienos aminotransferazės aktyvumo padidėjimas. Todėl

ligoniams, sergantiems LHC, kuriems pastoviai nustatomas normalus ALT aktyvumas, rekomenduojama būtinai tirti ir AST aktyvumą kraujo serume. Šių kepenų fermentų ištyrimas yra svarbus sprendžiant kepenų biopsijos atlikimo ir gydymo paskyrimo klausimą (Anderson FH et al. 2000; Assy N et al. 2000). Nors kepenų fermentų tyrimai yra svarbi diagnostinė priemonė, tačiau jie neatspindi histologinių pakitimų kepenyse ir morfologinio ligos sunkumo (Fontana RJ et al. 2002).

Vieni iš ankstyvųjų kepenų cirozės požymių ligoniams, sergantiems LHC, yra sumažėjęs trombocitų skaičius, pailgėjęs protrombino laikas, albumino ir bilirubino kiekio serume pakitimai (Fontana RJ et al. 2002; EASL Consensus Statement 1999). Tačiau ne visada šie tyrimai atspindi esamus morfologinius kepenų pakitimus, jie gali išlikti normalūs net ir esant kompensuotai kepenų cirozei. Nors albumino kiekis serume atspindi kepenų sintezavimo galimybę, tačiau jo koncentracija serume, kaip atsakas į sustiprėjusią sintezę, kinta lėtai (Fontana RJ et al. 2002; Johnston DE 1999). Įvertinant pablogėjusią kepenų funkciją, protrombino tyrimas taip pat yra santykinai nejautrus, nes protrombino laikas būna normalus tol, kol kepenys neprarandama daugiau kaip 80 proc. sintezavimo galimybių (Bonis PAL et al. 1999, Fontana RJ et al. 2002; Trepo C 1998). Be to protrombino laiko pailgėjimas gali būti ir kitais atvejais – ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo atveju.

Sergant lėtinėmis kepenų ligomis, dažniausiai pablogėja konjuguoto bilirubino sekrecija į tulžį. Tačiau kol kepenys nepraranda bent pusės savo ekskrecinės galios, konjuguoto bilirubino kiekis serume išlieka normalus (Johnston DE 1999; Bonis PAL et al. 1999). Tarp visų neinvazinių tyrimo metodų, trombocitų skaičiaus sumažėjimas yra anksčiausias kepenų cirozės išsivystymo požymis (Fontana RJ et al. 2002). Lėtinės kepenų ligos atveju dėl splenomegalijos ir hipersplenizmo, kai yra pakankama kaulų čiulpų funkcija, sumažėja viena arba daugiau cirkuliuojančių ląstelių linijų. Kartu būna ir kraujo elementų sekvestracija bei pablogėjusi hepatocitų trombopoetino gamyba padidėjusioje blužnyje (Trepo C 1998; Peck–Radosavljevic M 2000). Lėtinės HCV infekcijos metu, trombocitopenija gali būti susijusi su idiopatine trombocitopenine purpura, o ne su hipersplenizmo sąlygota trombocitopenija (Trepo C 1998; Peck–Radosavljevic M 2000).

Nors kepenų morfologinis ištyrimas ligoniams, sergantiems LHC, yra auksinis standartas, įvertinant kepenų pažeidimo laipsnį: histologinį uždegimo aktyvumą ir fibrozę – pastaruoju metu, nustatant kepenų fibrozės laipsnį, buvo pasiūlyti keli neinvaziniai žymenys: hialurono rūgštis, YKL–40 ir PIIINP. Jie atspindi pusiausvyrą tarp fibrogenzės ir fibrinolizės (Fontana RJ et al. 2002). Su šių tyrimu įdiegimu į kasdieninę praktiką siejamos didelės viltys, kadangi jie gali atverti žymiai didesnes potencialaus priešfibrozinio gydymo galimybes ligoniams, sergantiems LHC (Fontana RJ et al. 2002; Schuppan D 2002). Kol kas yra nustatyta šių fibrozės

žymenų koreliacija tik su nedideliu arba išreikštu fibrozės laipsniu kepenyse. Tačiau šie žymenys negali padėti įvertinti tarpinės kepenų fibrozės stadijas (Fontana RJ et al. 2002). Tikimasi, kad ateityje hialurono rūgštis, YKL-40 ir PIIINP pakeis kepenų biopsiją ir morfologinį fibrozės įvertinimą kepenyse (Fontana RJ et al. 2002).

Radiologinių tyrimų (ultragarsinis, kompiuterinis, magnetinis branduolių rezonansas) pagalba ligoniams, sergantiems LHC, yra nustatoma splenomegalija, kepenų struktūros pakitimai, ascitas, išsiplėtusios portinės sistemos venos, pirminis kepenų vėžys, tačiau šie tyrimo metodai nepadaeda įvertinti kepenų fibrozės laipsnio ir anksti diagnozuoti kepenų cirozę (Fontana RJ et al. 2002).

Kepenų biopsijos reikšmė diagnozuojant ir gydant lėtinį hepatitą C

Kadangi kol kas nėra vienas iš dabartinių neinvazinių tyrimo metodų neatitinka aukščiau minėtų kriterijų (paprasti, nebrangūs, lengvai prieinami, atspindintys uždegimo ir fibrozės spektrą kepenyse), todėl jie negali pilnai pakeisti kepenų biopsijos ir morfologinio kepenų ištyrimo. Kepenų biopsija dažniausiai yra minima kaip „auksinis“ standartas, nustatant ligonių, sergančių LHC, kepenų uždegimo ir fibrozės laipsnį. Ji padeda diagnozuoti ir atskirti kepenis pažeidžiančias ligas, įvertinti gydymo veiksmingumą, numatyti ligos prognozę (Fontana RJ et al. 2002). Tik kepenų biopsija suteikia informaciją apie galimą geležies, steatozės ir kartu esančios konkuruojančios ir greitinančios LHC progresavimą iki cirozės, alkoholinės kepenų ligos, buvimą (Chapoutot C et al. 2000; Dienstag JL 2002; Fontana RJ et al. 2002). Todėl prieš pradedant LHC gydymą, be serologinių ir biocheminių uždegiminių žymenų, dabartinės Amerikos, Europos, Kanados, Britanijos ir Lietuvos LHC gydymo rekomendacijos pataria visiems ligoniams, kuriems nėra kontraindikacijų, prieš gydymą priešvirusiniais vaistais atlikti kepenų biopsiją ir įvertinti histologinius pakitimus kepenyse (EASL Consensus Statement 1999; Ambrozaitis A et al. 2003; NIH Consensus Development Conference 1997; 2002; Canadian Consensus conference 2000; Booth JC et al. 2001). Kepenų histologinio uždegimo aktyvumo ir fibrozės laipsnio nustatymas padeda numatyti gydymo pradžios skubotumą (Gebo KA et al. 2002; Fontana RJ et al. 2002; Dienstag JL 2002).

Kepenų morfologinis įvertinimas naudojamas ir LHC gydymo efektui įvertinti. Histologinis kepenų ištyrimas prieš ir po gydymo, aiškiai parodo uždegimo aktyvumo ir fibrozės pokyčius kepenyse (Teodore D et al. 2004). Kasdieniniame klinikiname darbe kepenų biopsija po gydymo nėra būtina, tačiau yra situacijų, kai histologinė informacija yra labai svarbi. Tai ligoniai, kuriems priešvirusinis gydymas yra neefektyvus ir rekomenduotinas ilgalaikis palaikomasis gydymas IFN (Teodore D et al. 2004). Pakartotinė kepenų biopsija yra vienintelė patikima priemonė, kuri padeda įvertinti fibrozės progresavimą todėl kepenų biopsiją

negydomiems ligoniams rekomenduojama atlikti kas tris – penkis metus (Fontana RJ 2002; Gebo KA et al. 2002; Dienstag JL 2002).

Nors kepenų biopsija yra labai svarbi valdant ir kontroliuojant LHC, kol kas nėra universalios kepenų histologijos vertinimo sistemos. Medicininėje literatūroje siūlomos penkios vertinimo sistemos (Brunt EM 2000). Moksliniais tikslais dažniausiai yra naudojamos trys vertinimo sistemos: Knodell, Metavir ir Ischak modifikuota Knodell sistema (Ischak K et al. 1995; Bedossa P et al. 1996; Knodell RG et al. 1981). Atlikus keletą studijų, kurių tikslas buvo įvertinti kepenų histologijos interpretavimo skirtumus, nebuvo nustatyta histologinio uždegimo vertinimo skirtumų tarp šių sistemų (Dienes HP et al. 1999; Rosenberg PM 2001).

Histologinis kepenų uždegimo aktyvumas paprastai atspindi tuo metu esantį kepenų uždegimą, kuris labiau negu fibrozė reaguoja į gydymą. Fibrozė, kraujagyslių ir parenchimos pakitimai kepenyse apibūdinami stadija. Histologinis kepenų uždegimo aktyvumo ir fibrozės įvertinimas suteikia labai svarbią informaciją apie ligos progresavimo tikimybę bei padeda įvertinti gydymo efektą (Dienes HP et al. 1999; Rosenberg PM 2001; Marcellin P 2002). Nors lėtinės kepenų ligos metu histologinis kepenų uždegimo aktyvumas kinta, fibrozės laipsnis dažniausiai yra negrįžtamas ir gali progresuoti (Marcellin P 2002). Vertinant ir interpretuojant histologinius kepenų pakitimus, labai svarbus yra ne tik patyrusio patologo vaidmuo, bet ir pakankamas bioptato kiekis. Norint teisingai įvertinti histologinio kepenų uždegimo aktyvumo ir fibrozės laipsnį, bioptatas turi būti 1–2 cm ilgio su 6–10 vartų srities laukais (Teodore D et al. 2004).

2.6. *Helicobacter* genties bakterijų, randamų žmogaus kepenyse, ryšys su lėtiniu hepatitu C

Yra žinomos penkios tulžį toleruojančios (bile-tolerant) *Helicobacter* genties bakterijos, kurios yra susijusios su gyvulių kepenų ligomis: naminių paukščių – *Helicobacter pullorum*, pelių – *Helicobacter hepaticus* ir *Helicobacter bilis*, žiurkėnų – *Helicobacter cholecysticus* ir šunų – *Helicobacter canis* (Nilsson H et al. 2000). Ward J.M. su bendraautoriais aprašė naują infekcinį agentą – *Helicobacter hepatitis*, kuris A/J Cr pelėms sukelia lėtinį aktyvų hepatitą ir su tuo susijusius kepenų auglius (Ward JM et al. 1994). Šiuo metu *Helicobacter hepaticus* yra geriausiai iš enterohepatinių *Helicobacter* genties bakterijų išstudijuota bakterija ir turi daug panašumų su *H. pylori*: abi pastoviai (persistently) infekuoja šeimininką, sukelia lėtinį uždegimą, kuris gali progresuoti į vėžį (Suerbaum S et al. 2002). Didelis *H. pylori* antikūnų paplitimas tarp ligonių, sergančių įvairiomis kepenų ligomis ir *Helicobacter* genties bakterijų nustatymas kepenų pavyzdžiuose, leidžia galvoti apie galimą *Helicobacter* genties bakterijų asociaciją su kepenų ligomis (Calvet X et al. 1997; Nilsson I et al. 1998; Lin TT et al. 1995; Siringo S et al. 1997).

Įvairiuose klinikiniuose tyrimuose ir įvairiais aspektais buvo analizuojama *Helicobacter* genties bakterijų galimybė infekuoti žmonių kepenis. Fox ir bendraautoriai (Suerbaum S et al. 2002) įrodė *Helicobacter* genties bakterijų buvimą čiliečių, sergančių lėtiniu cholecystitu, tulžyje. Avenaud su bendraautoriais PGR metodu ištyrė 8 pacientus, sergančius pirminiu kepenų vėžiu be kepenų cirozės, ir rado *Helicobacter* genties bakterijų seką kepenyse. Tolesni tyrimai parodė, kad ta seka buvo *H. pylori* ir *Helicobacter felis* (Solnick JV et al. 2001). Dore M.P. ir bendraautoriai ištyrė 30 pacientų, sergančių LHC, ir 27 proc. nustatė *Helicobacter* genties bakterijas kepenyse bei patvirtino galimą *Helicobacter* genties bakterijų ir LHC asociaciją (Dore MP et al. 2002). Pellicano R. *Helicobacter* genties bakterijas, kurios yra karcinogenetiškos pelėms, dažniau rado ligonių, infekuotų HCV ir sergančių kepenų ciroze bei pirminiu kepenų vėžiu kepenyse, negu ligoniams, kurie nesirgo kepenų liga (Pellicano R et al. 2004). Tačiau vis dar nėra aišku, ar *Helicobacter* genties bakterijos, kaip papildomas veiksnys (kofaktorius), įtakoja uždegimą kepenyse ir kepenų ligos progresavimą į kepenų cirozę bei pirminį kepenų vėžį (Fagoonee S et al. 2001).

Įvairių autorių nuomonės apie *Helicobacter* genties bakterijų patekimą į kepenis yra labai skirtingos. Galvojama, kad galimi du pagrindiniai *Helicobacter* genties bakterijų patekimo į kepenis keliai. Ligoniams, kurie yra infekuoti *H. pylori*, *Helicobacter* genties bakterijos į kepenis gali patekti per tulžies latakus (tulžyje buvo rastos *Helicobacter* bakterijos (Nilsson I et al. 2000; Wadstrom T 1998) arba per portinę kraujotaką kartu su šias bakterijas fagocitavusiais makrofagais (Suerbaum S et al. 2002; Pellicano R et al. 2004). Kitų autorių nuomone, *Helicobacter* genties bakterijų patekimą į kepenis nulemia citochromo P-450 metabolinio aktyvumo kepenyse sutrikimas (Giannini E et al. 2003). Nors *Helicobacter* genties bakterijų reikšmė kepenų ligoms nėra aiški, yra duomenų, kad kai kuriais atvejais ekstragastrinį bakterijų pasklidimą gali sąlygoti cholestazė (Lin TT et al. 1995).

2.7. Lėtinio hepato C gydymas

Optimalaus LHC gydymo galutinis tikslas – ilgalaikis HCV išnaikinimas (Hoofnagle JH et al. 1997; NIH Consensus Statement 2002). Antriniai gydymo tikslai: ALT ir AST aktyvumo normalizavimas ir histologinių kepenų pakitimų pagerėjimas, sumažinant kepenų pažeidimo laipsnį, tikintis, kad bus atitolinta cirozės, pirminio kepenų vėžio išsivystymo tikimybė, poreikis transplantuoti kepenis bei mirtis (Ahmed A et al. 1999). Priešvirusinis gydymas ligoniams, sergantiems LHC, dažniausiai rekomenduojamas tais atvejais, kai nustatomas ALT ar AST aktyvumo padidėjimas kraujo serume, nustatoma HCV RNR ir yra vidutinis kepenų uždegimas bei yra vartų srities fibrozė (Fontane H et al. 2001). Pastaruoju metu vis didesnę reikšmę įgauna histologinių pakitimų kepenyse įvertinimas po gydymo (Shiffman ML 2001).

Nuo 1986 metų, kai IFN pirmą kartą buvo panaudotas nei–A nei–B hepatito gydymui, jis yra pagrindinis vaistas HCV infekcijai gydyti (Malaguarnera M et al. 1995). Rekombinantinis IFN alfa–2b (Realdironas), išskiriamas iš *Pseudomonas putida* ląstelių, kurių rekombinantinės plazmidės sudėtyje yra žmogaus leukocitų IFN alfa–2b genas. Gaunamo baltymo struktūra, biologinis aktyvumas ir farmakologinės savybės yra identiškos natūraliajam žmogaus IFN alfa. Gydant HCV infekciją, IFN atlieka keletą funkcijų: (a) sumažina virionų gamybą, (b) sužadina neinfekuotų ląstelių priešvirusinę būklę, (c) sustiprina ląstelės irimą, modifikuojant taikini (padidina virusinių antigenų skaičių ant infekuotų ląstelių paviršiaus), (d) slopina fibrozę ir hepatokarcinogenezę (Thomas HC et al. 1999).

Kadangi klinikiniai stebėjimai parodė, kad IFN efektyvumas, gydant LHC, yra nepakankamas, 1997 metais Nacionalinio sveikatos instituto sutarimo konferencijoje buvo aptartos gydymo naujovės bei numatytos LHC gydymo strategijos: (a) manipuliavimas IFN monoterapija, (b) naujų IFN įdiegimas, (c) IFN derinimas su naujais vaistais, kurių veikimas yra sinergistinis ir/ar papildantis IFN.

Siekiant geresnių gydymo rezultatų ir tikintis pagerinti priešvirusinio gydymo efektyvumą, buvo skiriamos įvairios IFN dozės (nuo 3 iki 10 mln. TV), buvo ilginama gydymo trukmė (nuo 24 iki 48 ar net 72 savaitių) bei taikoma indukcinė IFN terapija, skiriant IFN kasdien nuo 2 iki 12 savaitių. Tačiau ir šios gydymo modifikacijos buvo nepakankamai efektyvios (Poynard T et al. 1996; Saracco G et al. 1997). Ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas buvo pasiekiamas 5–20 proc., o biocheminių rodiklių normalizavimasis – 11–28 proc. ligonių (Lai MY et al. 1996; McHutchinson J et al. 1998; Poynard T et al. 1998; Lindsay KL et al. 2001). Tačiau histologinių rodiklių pagerėjimas po gydymo IFN buvo stebimas 60 proc. ligonių (Hoofnagle JH et al. 1997; Pol S et al. 1999).

HCV kinetikos tyrimai parodė, kad HCV koncentracija tarp IFN injekcijų labai svyruoja, todėl neužtikrinamas stabilus vaisto veikimas (Lam NP et al. 1997; Lindsay KL 1997). Lėtinės HCV infekcijos gydymo optimizavimui buvo pradėti naudoti IFN deriniai su kitais priešvirusiniais vaistais. Didžiausia pažanga, gydant lėtinę HCV infekciją, pasiekta 1998 metais, kai LHC gydymui buvo pradėtas naudoti IFN ir RBV derinys (McHutchinson JG et al. 1998; Reichard O et al. 1998). RBV yra sintetinis guanozino analogas, žymiai padidinantis IFN efektyvumą ir turintis platų veikimo spektrą prieš DNR ir RNR virusus. Per imunomoduliacinį mechanizmą RBV skatina CD4 +Th1 citokinių reguliuojamą imuninį atsaką ir tokiu būdu sustiprina IFN poveikį (Tam RC et al. 1999). Be to RBV, išitvirtindamas viruso RNR molekulėje, turi tiesioginį poveikį HCV (Hong Z et al. 1999). 1998 metais dvi didelės klinikinės studijos įrodė IFN ir RBV derinio pranašumą prieš IFN monoterapiją (3 lentelė) (McHutchinson JG et al. 1998, Poynard T et al. 1998).

3 lentelė. Lėtinio hepatito C gydymo interferonu ir ribavirinu efektas (proc.)

Gydymo efektas	IFN 24 sav.	IFN 48 sav.	IFN+RBV 24 sav.	IFN+RBV 48 sav.
Ilgalaikis viruso išnaikinimas	6	16	33	41
Ilgalaikis ALT normalizavimasis	11	24	36	44
Histologinis uždegimo pagerėjimas	44	41	57	61

Gydymo IFN ir RBV deriniu įdiegimas į LHC gydymo praktiką, lyginant su IFN monoterapija, dvigubai padidino ligonių, kuriems pasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, dažnį (40 proc. prieš 20 proc. atitinkamai) (Davis GL et al. 1998; Buti M et al. 1999; Schalm SW et al. 1999; Weiland O 2001). 1999 metais, remiantis šių tyrimų rezultatais, kaip pirmo pasirinkimo vaistų derinys, gydant LHC, buvo pasiūlytas gydymas IFN ir RBV deriniu (EASL Consensus Steatment 1999). Keletas klinikinių studijų įrodė, kad gydymas IFN ir RBV žymiai padidina stabilų viruso išnaikinimo ir biocheminių rodiklių normalizavimosi efektą dar negydytiems ir jau IFN monoterapija gydytiems ligoniams, kuriems po gydymo pasireiškė ligos recidyvas (McHutchinson JG et al. 1998; Reichard O et al. 1998). Buvo nustatyta, kad gydant IFN ir RBV 24 arba 48 savaites, pasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas atitinkamai yra 33 ir 41 proc. (McHutchison JG et al. 1999; Bisceglie AM 2002). Taip pat buvo įrodyta, kad ligoniams, infekuotiems 2 arba 3–HCV genotipu, nepriklausomai nuo HCV koncentracijos, ir ligoniams, infekuotiems 1–HCV genotipu, esant mažai HCV koncentracijai, pakanka 24 gydymo IFN ir RBV savaitių (McHutchinson JG et al. 1998; Poynard T et al. 1998). Tačiau, nežiūrint gerų gydymo IFN ir RBV rezultatų, apie 50 proc. ligonių nepasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas. Todėl toliau buvo ieškoma būdų, kaip pagerinti LHC gydymo rezultatus.

Prie standartinio IFN prijungta polyetilen glikolio molekulė, tai yra buvo atlikta standartinio IFN pegiliacija, paskatino atsirasti dviem naujom PEG IFN klasėm – PEG IFN α -2a ir PEG IFN α -2b – ir žymiai pagerino ilgalaikius viruso išnaikinimo rezultatus. Modifikuotas IFN (PEG IFN) sąlygoja: (a) uždelstą inkstų ir ląstelinį klirensą, kas prailgina jo plazmos laiką, per kurį koncentracija sumažėja pusiau (nuo 4 valandų iki 40 valandų), (b) sumažėjusį antigeniškumą ir imunogeniškumą, (c) apsaugą nuo proteolizės, (d) sumažėjusį toksiškumą (Glue P et al. 2000). Tyrimų duomenys rodo, kad PEG IFN monoterapija apie 10 kartų yra efektyvesnė nei jų pirmtakų – standartinio IFN monoterapija (Weiland O 2001; Lindsay et al. 2001). Palyginus PEG IFN alfa-2b ir RBV derinio veiksmingumą su standartinio IFN alfa-2b ir RBV derinio efektyvumu, ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas pagerėjo beveik dvigubai ir yra pasiekiamas 82 proc. ligonių, kurie infekuoti 2 arba 3–HCV genotipu bei 42 proc. ligonių, kurie infekuoti 1–HCV genotipu (Manns MP et al. 2001; Fried MW 2002; Zauzem S et al. 2000; Trepo C et al. 2000; Heathcote EJ et al. 2000; Bisceglie AM 2002). Tačiau PEG IFN ir RBV derinys turi kai kurių

trūkumų (Lee SS 2003). Apie 15 proc. ligonių dėl netoleruojamų pašalinių reiškinių tenka anksčiau nutraukti gydymą, o 20–40 proc. ligonių sumažinti šių vaistų dozę. Be to PEG IFN ir RBV derinys yra labai brangus. O tai reiškia, kad daugelio pasaulio šalių, tokių kaip Egiptas, kur yra 10–12 milijonų infekuotųjų HCV, ligoniai neturi galimybių gydytis PEG IFN ir RBV (Fried MW et al. 2002; Manns MP et al. 2001). Todėl daugelyje šalių, tame tarpe ir Lietuvoje, iki šiol didesnę dalis ligonių, sergančių LHC, yra gydomi IFN ir RBV deriniu. Nors PEG IFN derinys su RBV yra efektyvus LHC gydymo metodas ir gydymo rezultatai yra daug žadantys, tačiau dar būtinas tolesnis ilgalaikis stebėjimas bei rezultatų patvirtinimas (Manns MP et al. 2001; Fried MW et al. 2002).

Lėtinio hepatito C gydymo tikslai, gydymo priešvirusiniais vaistais efekto apibrėžimas ir požymiai, susiję su gydymo rezultatais

Įvertinus priešvirusinio gydymo brangumą, nepatogumus naudojant du skirtingais būdais skiriamus vaistus (IFN ir RBV) ir jų sukeliamus nepageidaujamus reiškinius, daug metų savo tyrinėjimuose mokslininkai ieškojo požymių, kurie kuo anksčiau padėtų numatyti galutinius priešvirusinio gydymo rezultatus. Taip pat buvo vertinami įvairūs požymiai, kurie gali nulemti gydymo efektą ir tokiu būdu kuo anksčiau būtų galima baigti priešvirusinį gydymą tiems ligoniams, kuriems nenumatomi geri gydymo rezultatai (Lee SS et al. 2003).

Visame pasaulyje įdėtos milžiniškos pastangos, ieškant adekvačių LHC gydymo schemų, sukelia daug ginčų vertinant požymius, nulemiančius gydymo efektą, vertinant adekvatą vaistų dozavimą, vaistų derinius, gydymo laiką, įskaitant tikslų gydymo pradžios ir pabaigos laiką, vertinant aiškius gydymo tinkamumo ir netinkamumo kriterijus, adekvatą laboratorinį pacientų stebėjimą, gydymo kainą – naudą, indikacijas pakartotiniam gydymui (Focaccia R et al. 2002). Nežiūrint optimistinių šiuo metu gydymui skiriamo PEG IFN ir RBV derinio rezultatų, priešvirusinis gydymas iki šiol yra nespecifinis, trunka per ilgai, yra sunkiai pritaikomas ir labai dažnai turi tik laikinus gydymo rezultatus (Focaccia R et al. 2002).

Sudėtinga ir kintanti pusiausvyra tarp žmogaus organizmo ir viruso privertė hepatologus pasisavinti onkologų kalbą ir vietoje išgijimo vartoti terminą „atsakas“ (efektas) (Schafer DF et al. 2000). 1997 metais Nacionalinio sveikatos instituto sutarimo konferencijoje ir 1999 metais Europos hepatologų asociacijos konferencijoje „Hepatitis C“ išvados ir rekomendacijos“ buvo pasiūlytas gydymo priešvirusiniais vaistais efekto apibrėžimas ir apibrėžti tolimieji (galutiniai) LHC gydymo tikslai (Lindsay KL 1997; EASL Consensus Statement 1999). Remiantis šiomis rekomendacijomis, 2003 metais Lietuvoje patvirtinti LHC ir virusinės C kepenų cirozės diagnostikos, ligonių atrankos, gydymo įvertinimo kriterijai, indikacijos ir kontraindikacijos priešvirusiniam gydymui IFN ir RBV (Ambrozaitis A et al. 2003).

Yra išskiriami klinikiniai, biocheminiai ir histologiniai gydymo efektą lemiantys požymiai. Jie gali būti įvertinti prieš gydymą arba gydymo metu. Labiau pageidautini yra gydymo metu vertinami gydymo efektą lemiantys požymiai: ankstyvas viruso išnaikinimo efektas (HCV RNR pokyčiai) ir ankstyvas biocheminių (ALT ir AST aktyvumas) rodiklių normalizavimosi efektas (Lee SS 2003).

Ankstyvo viruso išnaikinimo efekto siekimas ir jo įvertinimas yra pageidautinas ir labai naudingas, kadangi jo siekiant ligonis yra motyvuojamas laikytis skiriamų vaistų nustatyto gydymo režimo. Ankstyvo viruso išnaikinimo efekto įvertinimas taip pat padeda anksti numatyti tolimuosius gydymo rezultatus ir tokiu būdu leidžia anksti nutraukti brangų, dažnai ligoniui sukeliantį nepatogumų dėl nepageidaujamų reiškinių, gydymą (Davis GI et al. 2003). Ankstyvieji viruso išnaikinimo rezultatai po gydymo IFN ir RBV yra įvertinami 24-os gydymo savaitės pabaigoje, atlikus kokybinį (PGR metodo pagalba) HCV RNR tyrimą kraujo serume. Kai 24-os gydymo IFN ir RBV savaitės pabaigoje serume nenustatomas HCV RNR arba, ištyrus kiekybiškai, HCV RNR sumažėja mažiausiai 2 logaritmais, vertinama, kad yra pasiektas ankstyvas viruso išnaikinimo efektas (Davis GI et al. 2003). Kai HCV RNR nebuvimą serume gydymo pabaigoje lydi vėlesnis (per 24 savaites nuo gydymo pabaigos) HCV RNR nustatymas, vertinama, kad buvo pasiektas gydymo efektas, tačiau liga atsinaujino. Dažnai priešvirusinio gydymo rezultatai priklauso ne tik nuo skiriamų vaistų, bet ir nuo to, koks buvo ankstesnio priešvirusinio gydymo efektas. Tyrimai parodė, kad ligoniai, kuriems po gydymo IFN monoterapija liga atsinaujino, turi didesnę galimybę (apie 50 proc.) pasiekti gerus gydymo IFN ir RBV rezultatus (Civeira MP et al. 1999, Lindsay KL 2002).

Ankstyvas biocheminių rodiklių normalizavimasis vertinamas pagal ALT aktyvumo pokyčius po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaitių. Kai po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaitių ALT sumažėja iki normos, vertinama, kad yra pasiektas ankstyvas biocheminių rodiklių normalizavimasis. Dažnai tyrėjų naudojamas ALT vertinimas, apibrėžiant biocheminių rodiklių normalizavimąsi, yra diskutuotinas, kadangi ALT neatspindi morfologinių pakitimų pobūdžio kepenyse. Meta- analizių duomenimis 85 proc. ligonių, kuriems nustatomas normalus ALT aktyvumas kepenyse, gali būti nustatomas nedidelio laipsnio histologinis uždegimas, 10 proc. – vidutinis uždegimas ir tik 5 proc. – histologinių uždegimo požymių visai nerandama (Pouti C et al. 1997). Sergeant LHC, ALT padidėjimas gali būti susijęs ir su įvairiomis kitomis priežastimis: steatohepatitu dėl nutukimo ar alkoholio naudojimo (Di Bisceglie AM 1999). ALT normalizavimasis po gydymo ne visada yra susijęs ir su viruso išnaikinimu. Ligoniams, kuriems jau yra susiformavusi cirozė, po gydymo IFN ir RBV, HCV išnaikinamas gali būti ir be ALT normalizavimosi (Puoti C et al. 1997). Todėl ALT pokyčiai ciroze sergantiems ligoniams yra mažiau reikšmingi (Poynard T et al. 1998; Nishigushi S et al. 1995; Marcellin P et al. 1999).

Nors ALT reikšmė, vertinant gydymo efektą yra diskutuotina, tačiau tyrimai rodo, kad ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimasis yra susijęs su mažesne pirminio kepenų vėžio išsivystymo rizika (Shiratori Y et al. 2000, Lindsay KL 2002).

Svarbiausias LHC priešvirusinio gydymo tikslas ir efektyvus gydymo indikatorius yra ilgalaikis viruso išnaikinimas. Ilgalaikis viruso išnaikinimas pasiekiamas tais atvejais, kai praėjus 24 savaitėms nuo gydymo pabaigos, tiriant kokybiškai, HCV RNR nenustatomas kraujo serume (žemiausia nustatymo riba – 50 TV/ml) (NIH Consensus Statement 2002). Ilgalaikio viruso išnaikinimo įtaka ligonių, sergančių LHC, išgyvenamumui dar nėra nustatyta, tačiau aprašytas žymus su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas ligoniams, kuriems po gydymo yra pasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimas (Niederau C et al. 1998; Bonkovsky HL et al. 1999; Ware JE et al. 1999; Lindsay KL 2002). Paskutinius du dešimtmečius, įdiegiant vis naujus priešvirusinius vaistus – IFN ir RBV derinys, PEG INF ir jo derinys su RBV – žymiai pagerėjo tolimieji gydymo rezultatai. Ilgalaikis viruso išnaikinimas pasiekiamas 40 proc. – 80 proc. ligonių (Manns MP et al. 2001; Fried MW et al. 2002). Tai, kad ilgalaikis viruso išnaikinimas pasiekiamas vis didesniai ligonių skaičiui rodo, kad priešvirusinis LHC gydymas yra racionalus ir ekonomiškai pagrįstas (Barnes E et al. 1999; Lindsay KL 2002). Tačiau nemažai daliai ligonių, sergančių LHC, po gydymo priešvirusiniais vaistais nepavyksta išnaikinti HCV ir tai gali būti susiję su viruso atsparumu IFN–ui, neadekvačiu gydymu, specifiniais imunologiniais, aplinkos, genetiniais ir organizmo faktoriais (Lindsay KL 2002).

Vykstant LHC gydymo progresui, histologinis gydymo efektas ir jo vertinimas įgyja vis didesnę svarbą (Shiffman ML 2001). Histologinių rodiklių pagerėjimas paprastai yra apibūdinamas HAI sumažėjimu bent 2 balais, lyginant su gydymo pradžios HAI arba fibrozės sumažėjimu 1 laipsniu (Poynard T et al. 1998; McHutchison JG et al. 1999; Manns MP et al. 2001; Zeuzem S et al. 2000). Poynard T. ir bendraautorai nustatė stiprų, tačiau linijinį ryšį tarp fibrozės stadijos ir amžiaus biopsijos metu bei ligos trukmės (Poynard T et al. 2000). Taip pat buvo nustatyta, kad fibrozės sumažėjimas yra susijęs su gydymo IFN ir RBV trukme, ilgalaikiu gydymo efektu ir HCV viremija bei fibrozės stadija prieš gydymą. Kadangi kepenų fibrozė reprezentuoja ligos progresavimą į kepenų cirozę, todėl fibrozės nustatymas įvertinant gydymo efektą yra pagrindinis ir svarbiausias histologinis požymis (Focaccia R et al. 2002; Poynard T et al. 2000). Tyrimų duomenimis viruso išnaikinimas po gydymo IFN ir RBV yra pasiekiamas 20–40 proc. ligonių (Schalm SW et al. 1999; Davis GL et al. 1998), o histologinių rodiklių pagerėjimas pasiekiamas 68 proc. gydytų ligonių (Wright TL 2002). Kad geriau įvertinti ir palyginti fibrozės pokyčius prieš ir po gydymo bei planuoti tolesnį ligonių, sergančių LHC, gydymą, paprastai vėlesnę kepenų biopsiją rekomenduojama atlikti po 18–24 mėnesių (Focaccia R et al. 2002). Shiratori I. ir Schiffman M.L. tyrimų rezultatai parodė, kad 60 proc.

ligonių ilgalaikis gydymas IFN pagerina histologinius pakitimus kepenyse. Šie duomenys paskatino organizuoti ilgalaikę klinikinę studiją „Ilgalaikis virusinės C kepenų cirozės gydymas“ (Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C), kurios tikslas yra sergantiems ciroze įvertinti histologinių rodiklių pokyčius po ilgalaikio gydymo PEG IFN (Shiratori I 2000; Shiffman ML et al. 1999; 2002). Studijos metu taip pat bus įvertinta kepenų biopsijos atlikimo prieš gydymą ir po gydymo nauda bei histologinių pakitimų vertinimo įtraukimas į pilno ilgalaikio gydymo efekto apibūdinimo apibrėžimą (Focaccia R et al. 2002).

Kadangi priešvirusinis gydymas yra brangus, ne visada efektyvus ir sukeliantis įvairių pašalinių reiškinių, priešvirusinį gydymą rekomenduojama skirti tik tiems ligoniams, kuriems tikimasi pasiekti optimalių gydymo rezultatų. Todėl prieš gydymo paskyrimą yra labai svarbu įvertinti požymius, kurie gali turėti įtakos gydymo rezultatams ir kurie gali padėti prognozuoti gydymo sėkmę. Kai kurie ilgalaikius priešvirusinio gydymo rezultatus lemiantys požymiai yra įvertinami prieš gydymą, kiti – gydymo metu (Lindsay KL 2002; Weiland O et al. 1999; Saracco G et al. 1997). Tarp visų požymių, kurie yra įvertinami prieš gydymą, HCV genotipas ir HCV viremija, yra pastoviausi požymiai, kurie lemia gerus ilgalaikius viruso išnaikinimo rezultatus (Lee SS 2003). Su geresniais ilgalaikiais gydymo IFN ir RBV rezultatais taip pat yra siejami: 1) cirozės nebuvimas; 2) nežymi arba vartų srities fibrozė; 3) ligonio amžius <40 metų; 4) trumpesnė ligos trukmė (Kaserer K et al. 1998; Poynard T et al. 1998, 2000; Davis GL et al. 1998; McHutchison JG et al. 1998). Galimas, tačiau mažesnis yra ryšys su lytimi. Moterų tarpe priešvirusinio gydymo rezultatai yra geresni, negu vyrų (Poynard T et al. 1998; 2000; Hayashi J et al. 1998). 4 lentelėje pateikti požymiai, kurie yra susiję su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu (Lindsay KL 2002; Weiland O et al. 1999; Saracco G et al. 1997).

4 lentelė. Požymiai, susiję su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu

<u>Požymiai prieš gydymą</u>	<u>Požymiai gydymo metu</u>
Amžius <40 metų Moteriška lytis Kūno svoris <75 kg Fibrozė (Metavir) 0 arba 1 laipsnio Mažas geležies kiekis kepenyse Didesnis ALT/AST koeficientas 2 arba 3 – HCV genotipas HCV RNR < 800 000 TV/ml	Pasiektas ankstyvas viruso išnaikinimo efektas Skiriamų vaistų gydymo režimo laikymasis (80 proc., 80 proc., 80 proc.)

Ilgalaikis gydymo priešvirusiniais vaistais efektas priklauso nuo infekuotumo HCV genotipu (Marcellin P 1998; Mondelli MU et al. 1999; Rosenberg PM 2001) ir po gydymo IFN ir RBV yra pasiekiamas 29 proc. ligonių, kurie infekuoti 1– HCV genotipu. Tuo tarpu infekuotiems 2/3–

HCV genotipu ilgalaikis viruso išnaikinimas pasiekiamas 66 proc. (Esteban R et al. 2000; Pianko S et al. 2000; Carlsson T et al. 2001; Bjoro K et al. 2002; Ferenci P 2004). Manoma, kad 1–HCV genotipu infekuotų ligonių atsparumas priešvirusiniam gydymui yra susijęs su mažesniu jautrumu IFN- α , su neadekvačiu vaistų dozavimu, bet ne su visišku 1–HCV genotipo atsparumu vaistui (Lam NP et al. 1997). Yra nustatyti keli faktoriai, kurie nulemia didesnę viruso išnaikinimo dažnį ne-1 HCV genotipu infekuotiems ligoniams. Tai yra susiję su: (a) geresniu vaisto veiksmingumu, (b) greitesniu laisvų virionų išsivalymo lygiu, (c) stipresniu imuniniu atsaku (Neumann AU et al. 2000). HCV genotipų, kaip sėkmingo gydymo prognostinio faktoriaus, reikšmė yra susijusi ir su ankstyva HCV kinetika, kuri dažnai būna skirtinga tarp skirtingais genotipais infekuotų ligonių grupių (Neumann AU et al. 2000).

Didesnę galimybę pasiekti ilgalaikį viruso išnaikinimą yra susijusi ir su žema HCV viremija (<800 000 TV/ml) prieš gydymą (Lindsay KL 2002; Weiland O et al. 1999; Saracco G et al. 1997). Ligoniai, kuriems nustatyta žema HCV viremija prieš gydymą, 1,5 karto pasiekia geresnius ilgalaikius viruso išnaikinimo rezultatus po gydymo IFN ir RBV, negu ligoniai, kuriems HCV viremija prieš gydymą buvo didelė (>800 000 TV/ml) (Poynard T et al. 1998). Keletas tyrimų įrodė, kad gydant IFN ir RBV deriniu, ligoniams, kuriems po IFN monoterapijos liga atsinaujino, ilgalaikis viruso išnaikinimas pasiekiamas 50 proc. (Davis GL et al. 1998; Barbaro G et al. 1999; Buti M et al. 1999; Shiffman ML 2002). Tam įtakos turi HCV genotipas bei pradinis HCV kiekis. Ligoniai, infekuoti ne 1–HCV genotipu su mažu pradiniu HCV kiekiu, >90 proc. pasiekia ilgalaikį viruso išnaikinimą ir tik 25 proc. infekuotų 1–HCV genotipu su didele pradine HCV viremija pasiekia ilgalaikį viruso išnaikinimą (Davis GL et al. 1998; Weiland O 1999). Todėl ligoniams, infekuotiems 1–HCV genotipu su didele HCV viremija, būtina skirti efektyvesnį gydymą priešvirusiniais vaistais (Marco V et al. 2000, Shiffman ML 2002). Tyrimų rezultatai rodo, kad ligoniams, kuriems po gydymo IFN ir RBV nebuvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimas, pakartotino gydymo PEG IFN ir RBV deriniu efektas siekia 30 proc. (Shiffman ML 2002). Mchutchison J.G. ir kitų autorių darbai parodė, kad ilgalaikius gydymo rezultatus gali nulemti ligonio kūno svoris, gydymo trukmė, histologiniai pakitimai kepenyse (Mchutchison JG et al. 1998; Poynard T et al. 1998; Fried MW et al. 2002). Tarp didesnio svorio ligonių buvo stebimas mažesnis ilgalaikis viruso išnaikinimo dažnis. Ligoniams, kurių kūno svoris buvo <64 kg, ilgalaikis viruso išnaikinimas siekė 51 proc., o kurių kūno svoris buvo >98 kg – 32 proc. Gydant ligonius IFN ir RBV 24 savaites, ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas buvo pasiektas 29 proc. ligonių, o gydant 48 savaites, jis padidėjo iki 38 proc. Nors šiems ligoniams priešvirusinis gydymas sukelia daugiau pašalinių reiškinių, tačiau pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas sumažina pirminio kepenų vėžio atsiradimo riziką (Nishiguchi S et al. 2001). Priešvirusinio gydymo rezultatus įtakoja ir histologiniai pakitimai kepenyse. Ligoniams, kuriems nustatoma

išreikšta kepenų fibrozė arba cirozė, gydymas IFN ir RBV, lyginant su IFN monoterapija, pagerina ilgalaikius gydymo rezultatus (68 proc. ir 60 proc. atitinkamai) (Zeuzem S 2000).

Kadangi gydymo efekto prognozavimas padeda sumažinti nereikalingą riziką ir gydymo kainą, todėl labai svarbu yra anksti numatyti tuos ligonius, kuriems prognozuojama, kad gydymas bus neefektyvus arba galimas ligos recidyvas. Didesnis ligos recidyvų dažnis ligoniams, infekuotiems 1–HCV genotipu, buvo stebimas tais atvejais, kai prieš gydymą buvo nustatyta didelė HCV viremija ($>800\,000$ TV/ml). Tačiau gydymo efektą lemia ir kiti faktoriai. 1– HCV genotipu infekuotiems ligoniams, kurių ligos trukmė >10 metų bei buvo nustatytas labiau išreikštas histologinis uždegimo aktyvumas kepenyse (HAI >7 balų), taip pat buvo pastebėtas didesnis ligos recidyvų dažnis (Barbaro G et al. 2000).

Vienas iš labai svarbių požymių, padedančių anksti numatyti tolimesnius gydymo rezultatus, yra ankstyvas viruso išnaikinimo efekto įvertinimas. Nustatyta, kad po 24 gydymo IFN ir RBV savaitių pasiekus ankstyvą viruso išnaikinimo efektą, 80 proc. ligonių galima tikėtis, jog bus pasiektas ir ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (Buti M et al. 1999).

Neefektyvaus gydymo ir ligos recidyvų priežastimi gydant ligonius, sergančius LHC, gali būti ir sunkūs pašaliniai vaistų veikimo reiškiniai, nepakankama ligonio motyvacija gydytis ir gydytojo nurodymų nesilaikymas (Shiffman ML 2002). Be aukščiau minėtų požymių, kurie lemia tolimesnius gydymo IFN ir RBV rezultatus, sėkmingo gydymo pagrindas yra skiriamų vaistų gydymo režimo laikymasis (Manns MP et al. 2001; Poynard T et al. 1998; De Maria N et al. 2002; Lee SS et al. 2002; Buti M et al. 2002). Vertinama, kad laikomasi skiriamų vaistų gydymo režimo, kai gydomasi ne mažiau kaip 80 proc. numatytos gydymo trukmės ir suvartojama ne mažiau kaip 80 proc. numatytos abiejų gydymui skiriamų vaistų dozės (80 proc., 80 proc., 80 proc. taisyklė). Mchutchison J.G. ir bendraautorių tyrimo rezultatai parodė, kad 52 proc. ligonių, kurie laikosi šios taisyklės, lyginant su ligoniais, kurie jos nesilaikė, pasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimas (Mchutchison JG et al. 2002). Tam tikri kiti faktoriai – kalbos barjeras, neigiamas personalo požiūris į intraveninius narkotikus vartojančius ligonius ir socialinės aplinkybės – gali pabloginti gydymo sąlygų laikymąsi (McHutchinson JG et al. 2002). Ligonio mokymas apie pašalinius vaistų reiškinis, gyvenimo būdo pokyčius gydymo metu, spausdinta medžiaga, priminėjai ir savęs prižiūrėjimo priemonės, taip pat kaip ir gydymo režimo supaprastinimas, turi įtakos gydymo sąlygų laikymosi gerinimui (McHutchinson JG et al. 2002).

Pašaliniai gydymo interferonu α –2b ir ribavirinu reiškiniai

Gydymas IFN ir RBV deriniu sukelia daug nepageidaujamų reiškinių, kurie reikšmingai pablogina ligonių gyvenimo kokybę gydymosi metu. Todėl ligoniai, kurie serga LHC, susiduria su pasirinkimu – gyventi su liga, ar gydytis tikintis išgyti, tačiau su gydymu susijusių

nepageidaujamų reiškinių kaina ir galimai pablogėjusia gyvenimo kokybe (Foster GR 2002). Nepageidaujami gydymo IFN ir RBV reiškiniai priklauso nuo vaistų dozės ir daugelyje atvejų yra grįžtami (5 lentelė) (Terrault N et al. 1995; Rothstein KD et al. 1996; Dusheiko G 1997; Wejstal R et al. 2000). Tokie gerai žinomi nepageidaujami reiškiniai, kaip nuovargis, galvos skausmas, mialgija, pykinimas, depresija, leukopenija, anemija, trombocitopenija ir kiti, reikalauja pastovios ligonių gydymo kontrolės, o esant reikalui, ir papildomo gydymo. Klinikinių studijų duomenimis gydymo nutraukimas dėl įvairių priežasčių svyruoja nuo 3.8 proc. iki 27.1 proc., o vaistų dozę tenka sumažinti 1/3 ligonių (Fried MW et al. 2002; Manns MP et al. 2001; Dieterich DT et al. 2003; Zeuzem S et al. 2000). Kaip jau buvo minėta, labai svarbus yra ankstyvo viruso išnaikinimo efekto siekimas ir jo įvertinimas, nes tai padeda motyvuoti ligonius laikytis skiriamų vaistų gydymo režimo ir siekti gerų tolimųjų gydymo rezultatų. Prie daugelio ankstyvų nepageidaujamų reiškinių (į gripą panašūs simptomai, nemiga, depresija, apetito stoka) priprantama ir dėl jų labai retai gydymas nutraukiamas (Terrault N et al. 1995). Tačiau vėlyvieji nepageidaujami reiškiniai (viduriavimas, virškinimo trakto sutrikimai, leukopenija, trombocitopenija, anemija ir kt.) gali sąlygoti IFN ar RBV dozės sumažinimą arba gydymo nutraukimą.

5 lentelė. Pašaliniai gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu reiškiniai

	Interferonas α -2b	Ribavirinas
Dažniausi (10–20 proc. atvejų)	Į gripą panašūs simptomai Nemiga, depresija Viduriavimas, virškinimo trakto sutrikimai Leukopenija, trombocitopenija Padidėjęs serumo trigliceridų kiekis	Kosulys, dusulys Nemiga Odos niežėjimas Šlapimo rūgšties padidėjimas
Sunkesni	Retinopatija Skydliaukės disfunkcija Neuropsichiatriniai sutrikimai Autoimuninių ligų indukcija	Hemolizinė anemija Teratogeniškumas

IFN gali sukelti greitą ir žymų, iki 40 proc. leukocitų skaičiaus sumažėjimą ir iki 20 proc. trombocitų skaičiaus sumažėjimą (Wong S et al. 1996; Wejstal R et al. 2000). Neurologiniai ir psichiniai nepageidaujami reiškiniai yra sunkiai nuspėjami ir dažnai būna labiausiai ligonius varginantys. Ligoniams, kuriems atsiranda savižudiškos mintys, priešvirusinis gydymas nedelsiant yra nutraukiamas ir ligoniai skubiai nukreipiami pas psichiatrą (Fried MW 2002). Pagrindiniai IFN indukuojami autoimuniniai nepageidaujami reiškiniai: anksčiau buvusių autoimuninių ligų pasireiškimas, kada išaiškėja nepastebėtas autoimuninis procesas arba yra indukuojamas naujas autoimuniškumas (Yoshikawa M et al. 1995). Dažniausiai stebimos autoimuninės skydliaukės ligos. Jos nustatomos 5–7 proc. priešvirusiniais vaistais gydytų

ligonių (Bailly F et al. 1997; Wejstal R et al. 2000). Gydant IFN, buvo stebėta limfoproliferacinių ir mieloproliferacinių ligų, tame tarpe plazminių ir mieloidinių ląstelių leukemijos bei piktybinės melanomos metastazių išplitimo, atvejai.

RBV nepageidaujami reiškiniai, išskyrus nežymaus arba vidutinio sunkumo grįžtamą hemolizinę anemiją, nėra tokie dažni kaip IFN. Pirmas 5–6 gydymo RBV savaites gali sumažėti hemoglobino kiekis, dėl ko 7–10 proc. ligonių sumažinama RBV dozė (McHutchison JG et al. 1998). Jeigu hemoglobino kiekis sumažėja <100 g/l, RBV dozė sumažinama 50 proc., o jeigu hemoglobino kiekis sumažėja <85 g/l, ir jeigu ligonis serga išemine širdies liga, vaisto vartojimas nutraukiamas visiškai (Wejstal R et al. 2000). RBV dozė, esant anemijai, gali būti palaikoma eritropoetinu (Fried MW 2002). Labai svarbu tai, kad RBV yra teratogeniškas. Todėl prieš paskiriant gydymą, būtina informuoti ligonį, kad visą gydymo laikotarpį ir 6 mėnesius po gydymo nutraukimo, negalima planuoti pastojimo ir lytinių santykių metu būtina naudoti apsisaugojimo nuo nėštumo priemones.

Svarbi užduotis tenka gydytojui aptariant su ligoniu tai, kad nežiūrint galimų nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių jis gali blogai jaustis gydymo metu, svarbiausias tikslas – siekti ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto. Todėl būtina padrąsinti ligonį, apsisprendžiant dėl gydymo ir gerai išaiškinti faktorius, kurie gali nulemti sėkmingą gydymą (Foster G 2002). Kuo tiksliau ligonis laikosi gydytojo nurodymų, tuo didesnė tikimybė pasiekti geresnių ilgalaikio gydymo rezultatų (McHutchinson JG et al. 2002). Stebėtas ryšys tarp vaistų dozės sumažinimo ir sumažėjusio ilgalaikio gydymo efekto dažnio. Blogesni gydymo rezultatai buvo stebimi tiems ligoniams, kuriems vaistų dozė buvo sumažinta vėlesniame gydymo etape (McHutchinson JG et al. 2002).

Nors HCV infekcijos gydymas žymiai pažengė į priekį, tačiau LHC gydymo kaina lieka sąlyginai aukšta, o sėkmingas gydymas stebimas apie 50 proc. ligonių (Koff RS 1999). Gali kilti klausimas, ar protinga šia liga sergantiems ligoniams naudoti ribotus ekonominius išteklius. Išteklių panaudojimą galima optimizuoti: (a) taikyti agresyvų gydymą tiems ligoniams, kuriems iš to bus didžiausia nauda, (b) lengviau gydomiems ligoniams skirti trumpesnius gydymo kursus su mažesne RBV doze, (c) naudoti 12 savaičių gydymo nutraukimo taisyklę tiems ligoniams, kuriems nesitikima, kad bus pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (Foster G 2002). Visa tai kliniciams padeda labiausiai tinkamą gydymą pritaikyti tiems ligoniams, kuriems tikimasi pasiekti gerų gydymo rezultatų ir tokiu būdu išvengti bereikalingo gydymo paskyrimo ligoniams, kuriems, manoma, gydymas bus neefektyvus. Tačiau prieš priimant sprendimą, ar tęsti gydymą, reikėtų atsižvelgti į galimą klinikinę naudą tam tikroms ligonių grupėms. Tai ligoniai, kuriems yra: a) išreikšta kepenų fibrozė, b) nustatytos ekstrahepatinės HCV infekcijos formos, c) 1– HCV genotipu infekuoti

ligoniai, kurių gydymas neefektyvus. Paskutinį dešimtmetį LHC išgyjimo dažnis padidėjo nuo 8 proc. ligoniams, kurie buvo gydyti tik IFN, iki 61 proc. tiems, kurie gydomi PEG IFN ir RBV deriniu. Šis vaistų derinys suteikia galimybę išgyti, nepaisant HCV genotipo, cirozės buvimo ir viruso kiekio ir yra labiausiai rentabilus (Foster G 2002). Svarbiausia, kad gydymo veiksmingumas būtų vertinamas, palyginus LHC priešvirusinio gydymo išlaidas su LHC komplikacijų gydymui (kepenų transplantacija, pirminio kepenų vėžio radiodažnuminė ablacija) panaudotomis išlaidomis.

Lėtinio hepatito C gydymo ateities perspektyvos

Kadangi dabartinis LHC gydymas yra brangus, susijęs su dideliu ligotumu, netinka visiems ligoniams ir yra veiksmingas tik pusei visų gydytų ligonių, iškyla labiau veiksmingų gydymo metodų poreikis (McHutchinson JG et al. 2002). Nors dauguma šių strategijų šiuo metu tobulinamos, ateityje LHC gydymas apims:

1. Pagalbinus preparatus, kurie gali būti pridėti prie esamų gydymo schemų:
 - Pagalbiniai IFN'ai.
 - IFN gamybą stimuliuojantys preparatai
 - Į RBV panašūs vaistai: levorinas, RBV 1–izomeras; viramidinas, RBV provaistas; naviko nekrozės faktoriaus antagonistas Etanercept.
 - Kiti imunomodulatoriai: interleukinas–2, interleukinas–10, interleukinas–12, histamino 2 receptorių antagonistas cimetidinas.
2. Molekuliniu pagrindu paremtas gydymas:
 - HCV specifinių fermentų inhibitoriai: proteazė, polimerazė ir helikazė.
 - HCV specifiniai nukleotidai, kurie gali hibridizuoti ir apsaugoti nuo virusinės RNR transliacijos, tokiu būdu slopindami ligą sukeliančių baltymų pasireišimą.
 - HCV specifiniai sintetiniai nukleazei atsparūs ribozimai, kurie veiksmingai patenka į kepenis ir slopina viruso replikaciją.
 - Kepenų fibrozę mažinantys preparatai: antifibrozinis citokinas – IFN gama; ląstelinės imunoterapinės vakcinos galinčios apsaugoti nuo lėtinės infekcijos (Bonkovsky HL 1997; Abrignani S et al. 1999; Sarbah SA et al. 2000; McHutchinson JG 2002).

Kuriant naujus LHC gydymo metodus, ieškoma būdų, kad ligoniams, sergantiems LHC, gydymas būtų rentabilus, priešvirusiniai vaistai būtų geriama per burną ir turėtų kuo mažiau pašalinių reiškinių bei būtų veiksmingi daugumai ligonių. Kol kas abejojama, ar artimiausiu metu bus išrasti tokie gydymo būdai. Tačiau planuojant mokslinius tyrimus, rekomenduojama į tai atsižvelgti (McHutchinson JG 2002).

3. TIRTASIS KONTINGENTAS IR TYRIMO METODAI

3.1. Darbo apimtis

Mokslinių studijų, atliktų 1997–2003 metais Kauno Medicinos universiteto Gastroenterologijos klinikoje ir įtrauktų į disertacinį darbą, charakteristika pateikta 6 lentelėje. Tyrimo metodikai pritarė Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (protokolo Nr. 163).

6 lentelė. Mokslinių studijų, įtrauktų į disertacinį darbą, charakteristika

	Mokslinės studijos	Studijų pobūdis	Metai	Atvejų skaičius
1.	Ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C, ligos raiškos ypatumai.	Analitinė vienmomentinė studija	1997–2000	141
2.	<i>Helicobacter</i> genties bakterijų DNR nustatymas kepenyse ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.	Analitinė vienmomentinė studija	1997–2000	54
3.	Ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C, gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu efekto įvertinimas ir požymių, lemiančių gydymo rezultatus, nustatymas.	Prospektyvioji 72 savaitių gydymo ir stebėjimo studija	2000–2003	141

3.2. Tirtasis kontingentas

Pirmojoje analitinėje vienmomentinėje studijoje „Ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C, ligos raiškos ypatumai“ dalyvavo 141 ligonis, sergantis LHC, nuo 1997 metų sausio mėnesio iki 2000 metų gruodžio mėnesio atvykęs konsultacijai į KMUK Gastroenterologijos kliniką ir atitikęs įtraukimo į klinikinę studiją kriterijus.

Ligonių įtraukimo į klinikinę studiją kriterijai

- Abiejų lyčių 18–70 metų amžiaus ligoniai, sergantys LHC.
- Nustatytas anti – HCV ir HCV RNR kraujo serume.
- Nustatytas persistentinis arba intermisinis ALT arba AST aktyvumo padidėjimas kraujo serume bent 6 mėnesius iki tyrimo pradžios.
- Morfologiniai lėtinio hepatito C kepenų bioplate požymiai.
- Paneigta kita kepenų patologija: ūmus virusinis B ar D hepatitas, autoimuninis hepatitas, alkoholinė kepenų liga, dekompensuota virusinė C kepenų cirozė, metabolinės kepenų ligos (hemochromatozė, Vilsono liga, α 1 antitripsino deficito liga).
- Nėra kontraindikacijų atlikti kepenų biopsiją.

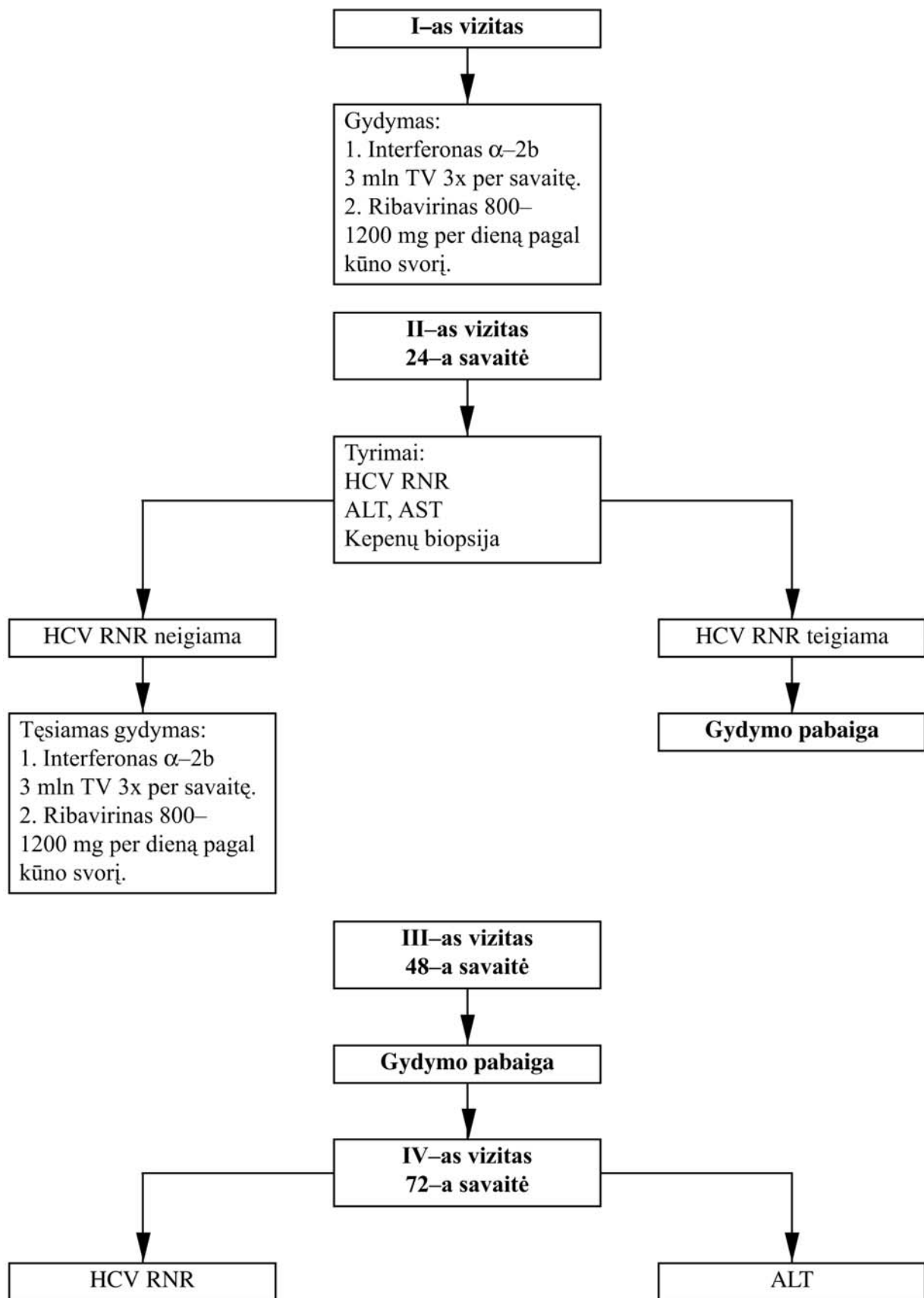
Ligonų neįtraukimo į klinikinę studiją kriterijai

- Lėtinis hepatitas B.
- Onkologinės ligos.
- Sunki gretutinė patologija (kardiovaskulinė dekomensacija, dekomensuota cukraligė, skydliaukės ligos, inkstų nepakankamumas).
- Yra kontraindikacijos gydyti interferonu α -2b arba ribavirinu.
- Trombocitopenija (trombocitų $<50 \times 10^9/l$), leukopenija (leukocitų $<1,5 \times 10^9/l$), anemija (hemoglobinas <100 g/l).
- Jei ligonis per pastaruosius 3 mėnesius dalyvavo kitame tyrime.
- Jei ligonė – moteris, nenaudojanti tinkamų kontracepcijos priemonių.
- Jei ligonė nėščia arba krūtimi maitina kūdikį.
- Jei ligonis gausiai vartoja alkoholį ir/ar intraveninius narkotikus.

Antrojoje analitinėje vienuomentinėje studijoje „*Helicobacter* genties bakterijų DNR nustatymas kepenyse ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C“ dalyvavo 54 ligoniai nuo 1997 metų sausio mėnesio iki 2000 metų gruodžio mėnesio atvykę konsultacijai į KMUK Gastroenterologijos kliniką: 20 ligonių, sergančių LHC, ir 34 kitomis kepenų ligomis sergantys ligoniai (kontrolinė grupė), kuriems nebuvo kontraindikacijų atlikti kepenų biopsiją. 34 kitomis kepenų ligomis sergantys ligoniai buvo suskirstyti į pogrupius:

- Intrahepatinės cholestazės pogrupyje – ligoniai, sergantys pirmine bilijine ciroze ir pirminiu sklerozuojančiu cholangitu.
- Ekstrahepatinės cholestazės pogrupyje – ligoniai, kuriems kepenų uždegimas buvo sąlygotas tulžies latakų akmenligės, paūmėjusio pankreatito.
- Steatozės pogrupyje – ligoniai, kuriems nustatyta kepenų steatozė arba steatohepatitas.
- Kitų kepenų ligų pogrupyje – ligoniai, sergantys lėtiniu hepatitu B, hemochromatoze, medikamentiniu hepatitu.

Trečiojoje prospektyviojoje 72 savaitės gydymo ir stebėjimo studijoje „Ligonų, sergančių lėtiniu hepatitu C, gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu efekto įvertinimas ir požymių, lemiančių gydymo rezultatus, nustatymas“ dalyvavo 141 ligonis, sergantis LHC, nuo 2000 metų sausio mėnesio iki 2003 metų gruodžio mėnesio atvykęs konsultacijai į KMUK Gastroenterologijos kliniką ir atitikęs aukščiau išvardintus įtraukimo į klinikinę studiją kriterijus. 3 pav. pateikta trečiojoje prospektyviojoje 72 savaitės gydymo ir stebėjimo studijoje dalyvavusių ligonių gydymo ir stebėjimo schema.



3 pav. Ligonių gydymo ir stebėjimo schema

3.3. Tyrimų metodai

3.3.1. Ligos raiškos ypatumų nustatymas

Klinikiniai požymiai

Klinikinių požymių įvertinimui pasirinkome anketinį metodą. Dokumentinėje dalyje įrašėme gimimo metus, lytį, profesiją, apklausėme dėl žalingų įpročių. Rūkančiais laikėme tuos asmenis, kurie surūkydavo bent vieną cigaretę per dieną. Rūkymo įpročiai buvo skirstomi į tris kategorijas: rūkė reguliariai, rūkė retkarčiais, nerūkė. Alkoholio vartojimo įpročiai buvo registruojami, remiantis PSO parengtomis rekomendacijomis (World Health Organization 1992). Alkoholio vartojimas buvo suskirstytas į tris kategorijas: alkoholio nevartojo (visiškai negėrė ar gėrė keletą kartų per metus), vartojo retai (2–3 k/mėn.), vartojo dažnai (2–3 k/sav. ar kasdien). Vienkartinis suvartojamo alkoholio kiekis (išgeriamo alkoholio kiekis per dieną) buvo vertinamas mililitrais (ml) ir paverčiamas standartiniais alkoholio vienetais (SAV). 1 SAV atitinka 10 g absoliutaus etilo spirito. Alkoholio kiekis, išreikštas SAV buvo apskaičiuojamas pagal formulę:

Kiekis litrais × alkoholio stiprumas laipsniais (tūrio proc.) = SAV

- 1 SAV atitinka 200 ml vidutinio (5 proc. alkoholio) alaus;
- 1 SAV atitinka 100 ml (10 proc. alkoholio) vyno bei šampano;
- 1 SAV atitinka 25 ml (40 laipsnių stiprumo) degtinės ar kitų stiprių gėrimų.

Pagal alkoholio vartojimo įpročius ligonius suskirstėme į tris kategorijas

- nevartojančius alkoholio;
- vartojančius alkoholį vidutiniškai (<3 SAV/d);
- vartojančius alkoholį gausiai (>3 SAV/d).

Kitus klinikinius požymius: galimą užsikrėtimo HCV kelią ir amžių užsikrėtimo metu, menamą užsikrėtimo HCV laiką, informaciją apie ankstesnį gydymą įvertinome apklausus ligonius standartizuotos anketos metodu. Menama užsikrėtimo HCV data buvo ligonio nurodytas laikas, kada jam pirmą kartą buvo atliktas kraujo perpylimas, kada tapo donoru, pirmą kartą panaudojo intraveninius narkotikus, pasidarė tatuiruotę ar pradėjo hemodializės procedūras. Menama ligos trukmė nustatyta suskaičiavus laiko intervalą metais nuo menamos užsikrėtimo HCV datos iki LHC diagnozės nustatymo.

Duomenys apie ankstesnio priešvirusinio gydymo rezultatus buvo gauti iš įrašų medicininėje dokumentacijoje. Ligoniai buvo suskirstyti į sekančius pogrupius:

- Ligoniai, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus: po 3–jų mėnesių gydymo IFN, ligoniui kraujo serume buvo nustatytas HCV RNR.

- Ligoniai, kuriems liga po gydymo IFN atsinaujino: po 48 savaičių gydymo, ligoniui kraujo serume buvo nenustatytas HCV RNR, tačiau 24–ių savaičių laikotarpyje be gydymo, HCV RNR vėl buvo nustatomas.
- Anksčiau negydyti ligoniai.

Visiems ligoniams buvo apskaičiuojamas kūno masės indeksas (KMI) pagal formulę:

$$\text{KMI} = \frac{\text{kūno masė kilogramais}}{\text{ūgis metrais}^2}$$

Vertindami KMI, naudojome PSO klasifikaciją (International task force on obesity): liesi – $\text{KMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$; normali kūno masė – $\text{KMI } 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$; antsvoris – $\text{KMI } 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$; I⁰ nutukimas – $\text{KMI } 30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$; II⁰ nutukimas – $\text{KMI } 35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$; III⁰ nutukimas – $\text{KMI} > 40 \text{ kg/m}^2$.

Laboratoriniai požymiai

Laboratorinius požymius įvertinome atlikę biocheminius ir virusinius tyrimus. Biocheminių požymių įvertinimui buvo nustatytas ALT ir AST aktyvumas kraujo serume. Pirmo apsilankymo metu visiems ligoniams buvo paimama 5 ml kraujo ir KMUK biochemijos laboratorijoje buvo atliekami standartiniai kepenų fermentų – ALT ir AST – tyrimai. ALT ir AST aktyvumas buvo tiriamas Tarptautinės Klinikinės Chemijos federacijos nustatytu metodu be piridoksil–5–fosfato (IFCC–International Federation Clinical Chemistry without pyridoxal–5–phosphate).

Virusinių požymių įvertinimui visiems ligoniams buvo atliktas kokybinis HCV RNR kraujo serume tyrimas ir 67 ligoniams ištirtas HCV genotipas. Kraujo serumas, paimtas kokybiniam HCV RNR ištyrimui, buvo tuoj pat užšaldomas -70°C temperatūroje. HCV RNR tyrimą (tyrimo jautrumas 50 TV/ml) PGR metodo pagalba (Amplicor HCV testas, Roche Diagnostika, Manheim, Vokietija) ir HCV genotipavimą (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5, 6) pagal gamintojų instrukcijas (Inno–LIPPA HCV II, Innogenetics, Brusselis, Belgija) atliko Respublikinės tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinės ligoninės laboratorijos Vilniuje laborantė Aušra Stiklerytė.

Morfologiniai požymiai

Morfologinių požymių įvertinimui, gavę ligonio sutikimą, atlikome kepenų biopsiją su histologiniu biopato ištyrimu, ir nustatėme hepatito aktyvumo indeksą (HAI), fibrozės ir steatozės laipsnį. KMUK Gastroenterologijos skyriuje ligoniams, kuriems nebuvo kontraindikacijų, buvo atlikta akloji kepenų biopsijos procedūra pro krūtinės ląstą, naudojant Menghini punkcinę adatą (1,4–1,6 mm diametro, 70–88 mm ilgio). Aspiracijos būdu buvo paimamas kepenų biopatas. Jeigu buvo kontraindikacijos (dėl krešėjimo sistemos sutrikimo)

aklajai kepenų biopsijos procedūrai atlikti, ligoniui buvo atliekama kepenų biopsija pro junginės veną specialia Tru–Cut (2,2 mm diametro, 15 cm ilgio) adata. Kepenų audinys (1–4 cm ilgio), paimtas kepenų biopsijos procedūros metu, buvo fiksuojamas buferiniame 10 proc. formalino tirpale ir siunčiamas į patologijos skyrių tam pačiam patologui. Įlietą į parafiną kepenų audinį, nežinodama ligos diagnozės ir klinikinių duomenų, vertino KMUK Patologijos klinikos gyd. Inga Gudiničienė. Buvo naudojami standartiniai (privalomi kiekvienu atveju) histologiniai tyrimo metodai: dažymas hematoksilinu–eozinu; periodinė Šifo rūgšties reakcija, paryškinanti glikogeną; sidabravimas, remiantis Gomori, paryškinantis retikulines skaidulas; dažymas orseinu, paryškinantis jungiamąjį audinį; perlso reakcija paryškinanti geležį. HAI ir kepenų pažeidimo požymiai: periportinės ir periseptinės laiptinės nekrozės, susiliejančios nekrozės, židininės (taškinės) nekrozės laipsniai ir vartų srities uždegimo laipsnis, buvo vertinamas ir aprašomas remiantis Ischak klasifikacija (Ischak K et al. 1995; Bedossa P et al. 1996; Knodell RG et al. 1981). HAI sudarė kepenų pažeidimo požymių suma. Didžiausias galimas HAI laipsnis – 18.

Hepatitis aktyvumo indeksas (Remiantis Ischak, 1995)

A. Periportinės ir periseptinės laiptinės nekrozės

- nėra – 0
- pavienės (židininės, keliuose vartų laukuose) – 1
- pavienės/vidutinės (židininės, daugelyje vartų laukų) – 2
- vidutinės (išsiplėtusios mažiau kaip 50% laukų ar septų) – 3
- didelės (išsiplėtusios aplink daugiau kaip 50% laukų ar septų) – 4

B. Susiliejančios nekrozės:

- nėra – 0
- židininės susiliejančios nekrozės – 1
- trečiosios zonos nekrozė keliose srityse – 2
- trečiosios zonos nekrozė daugelyje sričių – 3
- trečiosios zonos nekrozė ir pavieniai portocentriniai (P–C) tiltai – 4
- trečiosios zonos nekrozė ir dauginiai P–C tiltai – 5
- visuotinė skiltelių ar daugiaskiltelinė nekrozė – 6

C. Židininės (taškinės) nekrozės, apoptozė ir židininis uždegimas:

- nėra – 0
- vienas židiny ar mažiau viename regėjimo lauke * – 1
- 2 – 4 židiniai regėjimo lauke * – 2

- 5 – 10 židinių regėjimo lauke * – 3
 - daugiau negu 10 židinių regėjimo lauke * – 4
- * – mikroskopo objektyvas, didina vaizdą 10 kartų .

D. Vartų uždegimas:

- nėra – 0
- nežymus, keliuose ar visuose vartų laukuose – 1
- vidutinis, keliuose ar visuose vartų laukuose – 2
- vidutinis/didelis , visuose vartų laukuose – 3
- didelis, visuose vartų laukuose – 4.

Histologinis kepenų uždegimo aktyvumas, priklausomai nuo kepenų pažeidimo požymių sumos laipsniais buvo suskirstytas į:

- labai nedidelio aktyvumo uždegimas, kai suma 1–3 laipsniai.
- nedidelio aktyvumo uždegimas, kai suma 4–8 laipsniai.
- vidutinio aktyvumo uždegimas, kai suma 9–12 laipsnių.
- didelio aktyvumo uždegimas, kai suma 13–18 laipsnių.

Fibrozės laipsnis buvo įvertinamas ir aprašomas remiantis METAVIR studijų grupės vertinimo sistema (Ischak K et al. 1995; Bedossa P et al. 1996; Knodell RG et al. 1981):

- 0 – nėra fibrozės.
- 1 – fibrozuoti išplėsti vartų laukai, nėra užtvarų (septų).
- 2 – pavienės vartų užtvaros.
- 3 – gausios užtvaros, tačiau nėra cirozės.
- 4 – cirozė.

Fibrozės pokyčiai kepenyse po gydymo, lyginant su kepenų fibroze prieš gydymą, buvo vertinami kitimo tvarka:

- Fibrozė sumažėjo – kai po 24–ių gydymo savaitių fibrozė sumažėjo ≥ 1 laipsniu.
- Fibrozė padidėjo – kai po 24–ių gydymo savaitių fibrozė padidėjo ≥ 1 laipsniu.
- Fibrozė nepakito – fibrozės laipsnis po 24–ių gydymo savaitių išliko tas pats.

Kepenų steatozės išreikštumą laipsniais suskirstėme į grupes:

- nedidelė steatozė, kai 1–30 proc. hepatocitų yra su lipidų lašeliais;
- vidutinė steatozė, kai 30–60 proc. hepatocitų yra su lipidų lašeliais;
- žymi steatozė, kai daugiau kaip 60 proc. hepatocitų yra su lipidų lašeliais (Bedossa P et al. 1996; D’Alessandro AM et al. 1991).

3.3.2. *Helicobacter* genties bakterijų DNR nustatymas kepenyse

PGR metodu kepenų parafininiuose blokuose, naudojant rūšiai specifinius pradmenis ir geną, koduojantį 26 kDa paviršiaus baltymą, ištyrėme 16S rRNR *Helicobacter* genties bakterijas. Visiems ligoniams EIA metodu buvo ištirti *H. pylori* imunoglobulino G (Ig G) antikūnai kraujo serume. Tyrimus atliko gydytoja – mikrobiologė Astra Vitkauskienė Lundo Universitete, Švedijoje.

Helicobacter genties bakterijų DNR įlietame į parafiną kepenų audinyje PGR metodu buvo gauta naudojant QIA amp mini rinkinius (Vokietija) ir buvo išgryninta panaudojus iki 50 kb QIA amp rinkinius, kuriuose dominavo 20–30 kb fragmentai. PGR amplifikacijai naudota 2,5 TV/ml rTth ir 25 mM MgCl₂ (MBI Fermentas, Vilnius, Lietuva). 5 µl gauto mėginio buvo įdėti į PGR reakcinį mišinį. PGR buvo atlikta Perkin Elmer cikliniame termostate (Gene Amp PCR system 2400). Amplifikuoti produktai buvo analizuoti su 1,5 proc. (wt/vol) agarozės (Bio–Rad Laboratories) geliais, o PGR produktų dydis buvo įvertintas palyginus su 100 bp dydžio DNR žymenimis (MBI Fermentas). Kiekvieną amplifikaciją atliekant, kaip teigiama kontrolė, buvo naudojamas atitinkantis *Helicobacter* DNR ekstraktas. Atliekant *Helicobacter* PGR, teigiamai kontrolei buvo naudojama *H. pylori* DNR. Du kartus distiliuotas vanduo buvo naudojamas neigiamai kontrolei. *Helicobacter* genties bakterijų mėginiai buvo amplifikuojami pagal *Helicobacter* rūšį – specifinius 16S rRNR pradmenis.

***H. pylori* antikūnų nustatymas kraujo serume**

EIA tyrimui naudotas antigenas yra CCUG 17874 štamo rūgštinis glicino ekstraktas. Buvo atliekama dviejų kraujo serumo mėginių analizė, o trečiasis, kuriame antigeno nebuvo, dėl galimų nespecifinių reakcijų buvo naudotas kaip kontrolinis. EIA testo rezultatai pateikti kaip koreguoti vidutiniai absorbcijos dydžiai (A 405 nm) procentais, lyginant su standartu (žmogaus gamaglobulinas, Pharmacia & Upjohn, Stokholmas, Švedija). Santykinis antikūnų aktyvumas (RAA dydis) didesnis atitinkamai nei 35 ir mažesnis nei 25 vienetai, buvo laikomas teigiamu ir neigiamu. Dydžiai, esantys tarp šių, buvo laikomi ribiniais. Ligoniams, kurių serume nustatyti teigiami ir ribiniai *H. pylori* rezultatai, papildomai immunoblot metodu buvo ištirti specifiniai *H. pylori* baltymai (Exel Gel, Farmacija Biotech AB, Uppsala, Švedija; Millipore, Intertech, Bedford, Massachusetts, JAV).

3.3.3. Gydomo interferonu α -2b ir ribavirinu efekto įvertinimas, požymių, lemiančių gydymo rezultatus, nustatymas

Ligonių gydymo ir stebėjimo schemą sudarėme pagal Europos hepatologų asociacijos konferencijos „Hepatitis C“ pateiktas išvadas ir rekomendacijas bei Lietuvos gastroenterologų ir infektologų parengtas „Lėtinio hepatito C gydymo rekomendacijas“ (Ambrozaitis A et al. 2003; EASL Consensus Statement 1999). Pirmo apsilankymo metu 141 ligoniui buvo paskirtas gydymas IFN ir RBV. IFN injekcijomis po oda buvo skiriamas po 3 mln TV tris kartus per savaitę ir RBV per burną po 800–1200 mg per dieną, atsižvelgiant į ligonio kūno svorį (jeigu kūno svoris <65 kg : 800 mg/d; jeigu kūno svoris 65–85 kg : 1000 mg/d; jeigu kūno svoris >85 kg : 1200 mg/d).

Antras ligonio apsilankymas buvo skiriamas 24-os gydymo savaitės pabaigoje. Antro apsilankymo metu 123 ligoniams, kurie baigė 24-ią savaitę gydymą IFN ir RBV, KMUK Gastroenterologijos skyriuje pagal 3.3.1. skyriuje aprašytą metodiką atlikome kepenų biopsiją ir įvertinome HAI, fibrozės ir steatozės laipsnį. Pagal 3.3.1. skyriuje aprašytą metodiką įvertinome ALT ir AST aktyvumą. Jeigu antro apsilankymo metu pagal 3.3.1 skyriuje aprašytą metodiką ligoniui nenustatėme kraujo serume HCV RNR, gydymą IFN ir RBV pratęsdavome dar 24 savaitėms. Trečias apsilankymas buvo skiriamas 48-os gydymo savaitės pabaigoje. Trečio apsilankymo metu buvo baigiamas gydymas. Visiems ligoniams, kurie baigė 48-ią savaitę gydymą IFN ir RBV, ketvirtas apsilankymas buvo paskirtas 72-os savaitės pabaigoje. Ketvirto apsilankymo metu visiems ligoniams pagal 3.3.1 skyriuje aprašytą metodiką atlikome kokybinį HCV RNR, ALT ir AST kraujo serume tyrimą. Visi ligoniai, kurie buvo gydomi IFN ir RBV, privalėjo tyrimą atliekančiam gydytojui pranešti apie su gydymu susijusius pašalinius reiškinius. Tuomet buvo sprendžiama apie gydymo koregavimo ar nutraukimo reikalingumą.

Gydymo efekto įvertinimas ir požymių, lemiančių gydymo rezultatus, nustatymas

Gydymo efektą vertinome pagal Europos hepatologų asociacijos konferencijos „Hepatitis C“ pateiktas išvadas ir rekomendacijas bei Lietuvos gastroenterologų ir infektologų parengtas „Lėtinio hepatito C gydymo rekomendacijas“ (Ambrozaitis A et al. 2003; EASL Consensus Statement 1999).

Ankstyvuosius gydymo rezultatus įvertinome 24-os gydymo IFN ir RBV savaitės pabaigoje. Tolimuosius gydymo rezultatus įvertinome praėjus 24-ioms savaitėms nuo gydymo IFN ir RBV pabaigos (72-os savaitės pabaigoje).

Ankstyvųjų gydymo rezultatų apibrėžimas

- Ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas pasiektas: nustatytas neigiamas HCV RNR tyrimo rezultatas.
- Ankstyvasis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas pasiektas: nustatytas normalus ALT ir AST aktyvumas.
- Ankstyvasis histologinių rodiklių pagerėjimo efektas pasiektas: nustatyta, kad HAI sumažėjo ≥ 2 laipsniais, lyginant su gydymo pradžios HAI.
- Kompleksinis gydymo efektas pasiektas: virusas išnaikintas kartu su biocheminių rodiklių normalizavimusi ir histologinių rodiklių pagerėjimu.

Fibrozės pakitimus po 24–ių gydymo IFN ir RBV savaitių vertinome pagal fibrozės padidėjimą arba sumažėjimą 1 laipsniu, lyginant su gydymo pradžios fibrozės laipsniu.

Tolimųjų gydymo rezultatų apibrėžimas

- Ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas pasiektas: nustatytas neigiamas HCV RNR tyrimo rezultatas.
- Ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas pasiektas: nustatytas normalus ALT ir AST aktyvumas.

Klinikinius, laboratorinius ir morfologinius požymius, kurie yra susiję ir gali lemti gydymo IFN ir RBV rezultatus, nustatėme pagal 3.3.1. skyriuje aprašytą metodiką.

Skiriamų vaistų gydymo režimo laikymasis

Kiekvieno apsilankymo metu ligoniai turėjo grąžinti sunaudotus IFN flakonus ir RBV pakuotes. Pagal grąžintus tuščius IFN flakonus ir sunaudotas RBV pakuotes apskaičiavome sunaudotų vaistų kiekį ir gydymo trukmę. Jeigu stebėjimo ir gydymo laikotarpiu ligoniai sunaudodavo ne mažiau kaip 80 proc. IFN, ne mažiau kaip 80 proc. RBV ir abu vaistus vartojo ne trumpiau, kaip 80 proc. būtinos gydymo trukmės, vertinome, kad ligonis laikosi skiriamų vaistų gydymo režimo (80 proc. 80 proc. 80 proc.) (McHutchison JG et al. 2002).

3.4. Statistinė analizė

Visose trijose studijose statistinę duomenų analizę atlikome naudodamiesi statistinėmis programomis SPSS for Windows 10.0 ir Statistica for Windows 5.0. Vidurkių palyginimui naudojome Student t testą, kuris buvo apskaičiuojamas naudojantis nepriklausomų dydžių vidurkių palyginimu, ANOVA ir porinių dydžių vidurkių palygimo metodus.

Neparametrinių dydžių dažnių palyginimui naudojome χ^2 (chi kvadratas) kriterijų. Neparametrinių dydžių koreliacijos vertinimui naudojome *Spearman* koreliacijos koeficientą. Parametrinių dydžių koreliacijos vertinimui naudojome *Pearson* koreliacijos koeficientą (r). Jei koreliacijos koeficientas r buvo nuo 0,00 iki 0,25, vertinome, kad koreliacija yra labai silpna; jei koreliacijos koeficientas r buvo nuo 0,26 iki 0,49, vertinome, kad yra silpna koreliacija; jeigu koreliacijos koeficientas r buvo nuo 0,50 iki 0,69, vertinome, kad yra vidutinė koreliacija; jeigu koreliacijos koeficientas r buvo nuo 0,70 iki 0,89, vertinome, kad yra stipri koreliacija; kai r buvo nuo 0,9 iki 1,0 vertinome, kad yra labai stipri koreliacija. Visus duomenis, jeigu nenurodyta kitaip, pateikėme kaip vidurkis $\pm$ vidutinis kvadratinis nuokrypis. Skirtumus laikėme statistiškai reikšmingais kai $p < 0,05$.

4. DARBO REZULTATAI

4.1. Ligos raiškos ypatumai

Klinikiniai požymiai

Tyrime dalyvavo 141 ligonis: 73 (51,8 proc.) vyrai, kurių vidutinis amžius $45,1 \pm 12,9$ metų ir 68 (48,2 proc.) moterys, kurių vidutinis amžius $51,4 \pm 14,7$ metų, $p < 0,01$. Vidutinis visų tyrime dalyvavusių ligonių amžius – $48,1 \pm 14,1$ metų, vidutinis KMI – $26,4 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$. Vyrų KMI – $25,8 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$, moterų KMI – $27,1 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$, $p > 0,05$.

Tyrime dalyvavo 82 (58,2 proc.) anksčiau negydyti ligoniai, 40 (28,4 proc.) ligonių, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ir 19 (13,5 proc.) ligonių, kuriems po gydymo IFN, liga atsinaujino. Visas studijos kontingentas buvo homogeniškas pagal amžių, lytį ir KMI (7 lentelė).

7 lentelė. Klinikiniai ligonių požymiai

Požymis	Anksčiau negydyti ligoniai (n=82)	Ligoniai, kuriems gydymas IFN neefektyvus (n=40)	Ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino (n=19)	p
Amžiaus vidurkis metais $\pm$ SD	$45,7 \pm 14,4$	$49,3 \pm 13,8$	$48,4 \pm 12,0$	$>0,05$
Vyrai/moterys, n	49/33	18/22	10/9	$>0,05$
KMI $\text{kg/m}^2 \pm$ SD	$26,5 \pm 4,3$	$25,7 \pm 5,1$	$27,5 \pm 5,7$	$>0,05$

Įvertinę standartizuotos anketos duomenis apie galimus užsikrėtimo HCV kelius, nustatėme, kad 39 (27,7 proc.) ligoniai HCV užsikrėtė perpilant kraują, 25 (17,7 proc.) – būdami kraujo donorais, 9 (6,4 proc.) – darydamiesi tatuiruotes, 3 (2,1 proc.) – vartodami intraveninius narkotikus, 3 (2,1 proc.) – dirbdami medicinos įstaigose, 1 (0,7 proc.) – atliekant hemodializę. 61 (43,3 proc.) ligoniui buvo neaiškus užsikrėtimo HCV kelias.

Vidutinis tiriamųjų amžius užsikrėtimo HCV metu buvo $28,5 \pm 13,4$ metai. Šeši (4,3 proc.) ligoniai – HCV užsikrėtė būdami 1–10 metų amžiaus, 10 (7,1 proc.) ligonių 11–20 metų amžiaus, 28 (34 proc.) ligoniai 21–40 metų amžiaus, 12 (8,5 proc.) ligonių 41–60 metų amžiaus ir tik 1 (0,7 proc.) ligonis nurodė, kad HCV užsikrėtė būdamas vyresnis nei 60 metų amžiaus. 64 (45,4 proc.) ligoniams nepavyko išsiaiškinti jų amžiaus HCV užsikrėtimo metu.

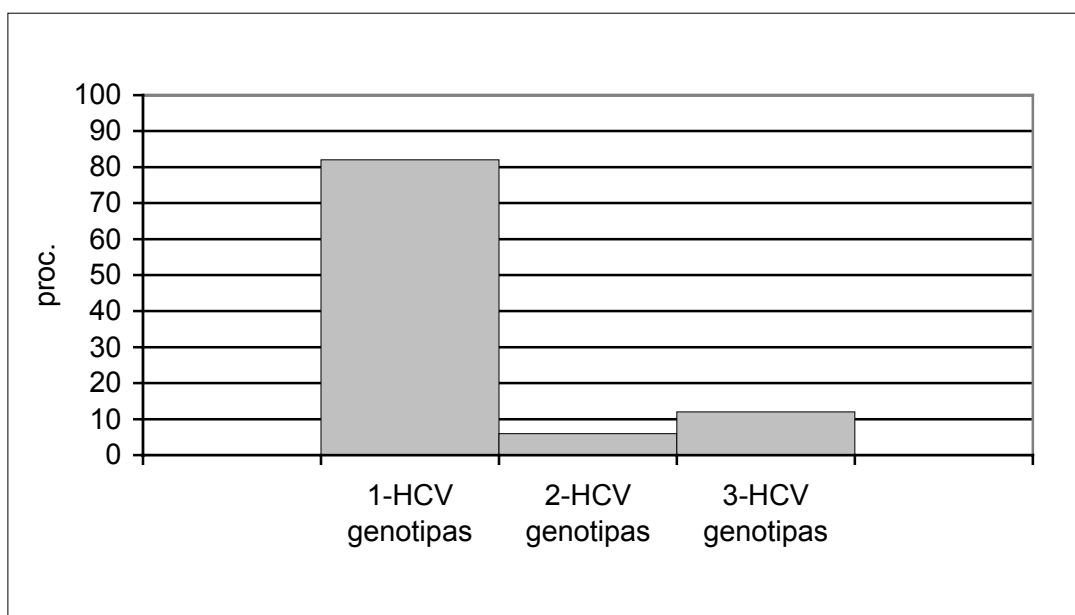
Tiems ligoniams, kurie nurodė HCV užsikrėtimo kelią ir HCV užsikrėtimo laiką, apskaičiavome menamą ligos trukmę ir nustatėme, kad tirtų ligonių vidutinė menama ligos trukmė buvo $18,6 \pm 10,1$ metų. Šešiolikos (11,3 proc.) ligonių menama ligos trukmė buvo nuo 1 iki 10 metų, 27 (19,1 proc.) – nuo 11 iki 20 metų, 19 (13,5 proc.) – nuo 21 iki 30 metų, 12 (8,5 proc.) – nuo 31 iki 40 metų ir 3 (2,1 proc.) ligonių nuo 41 iki 50 metų.

Apklausus ligonius dėl žalingų įpročių, paaiškėjo, kad vidutiniškai (<3 SAV) alkoholi naudojo 65 (46,1 proc.) ligoniai, 76 (53,9 proc.) ligoniai teigė, kad alkoholio visiškai nenaudoja. Keturiasdešimt (28,4 proc.) ligonių nurodė, kad rūko, 101 (71,6 proc.) ligonis – kad nerūko. Tarp rūkančių ligonių 19 surūkydavo nuo 1 iki 5 cigarečių per dieną, 17 – nuo 6 iki 10 cigarečių ir 4 ligoniai surūkydavo daugiau nei 10 cigarečių per dieną. Tik du ligoniai nurodė, kad jų artimieji sirgo LHC.

Trims ligoniams buvo nustatytos ekstrahepatinės LHC ligos formos: 2 (1,4 proc.) ligoniams – membranoproliferacinis glomerulonefritas, 1 (0,7 proc.) – odos porfirija. Apklausus tiriamuosius apie kitas gretutines vidaus organų ligas, nustatėme, kad 6 (4,3 proc.) ligoniai sirgo išemine širdies liga, 3 (2,1 proc.) – lengva cukrinio diabeto forma ir 2 (1,4 proc.) – hemofilija. Šimtas dvidešimt septyni (90,1 proc.) ligoniai neigė sergantys kitomis vidaus organų ligomis.

Laboratoriniai požymiai

Šešiasdešimt septyniems (47,5 proc.) studijoje dalyvavusiems ligoniams buvo ištirtas HCV genotipas. Nustatyta, kad tarp tirtų ligonių vyrauja infekuotumas 1-HCV genotipu: 1-HCV genotipas nustatytas 55 (82,0 proc.), 2 – HCV genotipas – 4 (6,0 proc.), 3 – HCV genotipas – 8 (12,0 proc.) ligoniams (4 pav.).



4 pav. Hepatito C viruso genotipų dažnis tarp tirtų ligonių

Ištyrus HCV genotipų potipius nustatėme, kad 1b potipio HCV genotipu yra infekuoti 49 (73 proc.) ligoniai, 1a – 6 (9 proc.), 2a – 2 (3 proc.), kombinuotas 2a/2c potipis nustatytas 2 (3 proc.) ligoniams.

Nustatėme, kad vidutinis tirtų ligonių ALT aktyvumas buvo $150,9 \pm 140,6$ TV/l, vidutinis AST aktyvumas – $100,2 \pm 72,4$ TV/l. Vyrų ALT aktyvumas ($174,5 \pm 170$ TV/l) buvo didesnis, negu moterų ($125,7 \pm 95,0$ TV/l), $p < 0,05$. Tačiau vidutinis AST aktyvumas nesiskyrė tarp skirtingų lyčių ligonių: vyrų – $97,3 \pm 55,0$ TV/l, moterų – $103,7 \pm 87,6$ TV/l ($p > 0,05$). Įvertinus vidutinį AST/ALT santykį, kuris buvo $0,79 \pm 0,36$ TV/l, nustatėme, kad vyrų AST/ALT santykis ($0,7 \pm 0,33$ TV/l) yra mažesnis, negu moterų ($0,89 \pm 0,37$ TV/l), $p < 0,01$.

Išanalizavus ALT ir AST aktyvumą atskiruose ligonių pogrupiuose, nenustatėme statistiškai patikimo ALT ir AST aktyvumo skirtumo tarp ligonių pogrupių ($p > 0,05$). Anksčiau negydytų ligonių ALT aktyvumas buvo $163,5 \pm 161,9$ TV/L, AST – $98,9 \pm 57,3$ TV/l; ligonių, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ALT – $128,9 \pm 105,4$ TV/L, AST – $105,0 \pm 103,8$ TV/l; ligoniams, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino ALT – $142,89 \pm 99,1$ TV/L, AST – $96,1 \pm 50,9$ TV/l. Šie rezultatai parodė, kad ankstesnis gydymas IFN neturėjo įtakos ALT ir AST aktyvumui.

Morfologiniai požymiai

Kepenų cirozė (fibrozės laipsnis – 4) buvo nustatyta 25 (17,7 proc.) tirtiems ligoniams. Nedidelė steatozė (1 proc. – 30 proc.) buvo nustatyta didžiajai daliai ligonių – 85 (60,3 proc.), vidutinė (31 proc. – 60 proc.) – 8 (5,7 proc.), žymi (> 61 proc.) – 2 (1,4 proc.). 46 (32,6 proc.) ligoniams steatozės kepenų bioplate nebuvo rasta.

8 lentelėje pateikti morfologiniai kepenų pakitimai ligonių pogrupiuose. Matome, kad ligoniams, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino, HAI ir kai kurie kepenų pažeidimo požymiai: židininės nekrozės ir vartų uždegimo laipsnis yra statistiškai patikimai mažesni, negu anksčiau negydytiems ligoniams ($p < 0,05$). Židininės nekrozės laipsnis taip pat statistiškai patikimai buvo mažesnis ir ligoniams, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ($p < 0,05$). Šiuos skirtumus galima paaiškinti teigiamu ankstesnio gydymo IFN monoterapija poveikiu morfologiniams kepenų pakitimams.

8 lentelė. Morfologiniai kepenų pakitimai

Požymis	Anksčiau negydyti ligoniai (n=82)	Ligoniai, kuriems gydymas IFN neefektyvus (n=40)	Ligoniai, kuriems po gydymo IFN, liga atsinaujino (n=19)	Bendras (n=141)
HAI	7,51 ± 244	664 ± 2,49	5,69 ± 2,94*	7,26 ± 241
Laiptinė nekrozė	2,28 ± 1,15	1,97 ± 1,07	1,76 ± 1,25	2,09 ± 1,09
Susiliejęji nekrozė	0,79 ± 0,93	0,79 ± 0,92	0,66 ± 0,81	0,78 ± 0,90
Židininė nekrozė	2,15 ± 0,82	1,77 ± 0,91**	1,59 ± 0,83**	1,99 ± 0,87
Vartų uždegimas	2,45 ± 0,84	2,19 ± 1,10	1,92 ± 0,75***	2,28 ± 0,91
Fibrozė	1,91 ± 1,26	1,91 ± 1,36	1,99 ± 1,29	1,90 ± 1,28

* Ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino vs anksčiau negydyti ligoniai, $p < 0,05$;

** Ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino ir ligoniai, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus, vs anksčiau negydyti ligoniai $p < 0,05$;

*** Ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino vs anksčiau negydyti ligoniai, $p < 0,05$.

Klinikinių, laboratorinių ir morfologinių požymių ryšys

Palyginus kai kuriuos klinikinius požymius tarp skirtingų lyčių tiriamųjų, nustatėme, kad menama ligos trukmė ir KMI nesiskyrė tarp vyrų ir moterų. Vyrų vidutinė menama ligos trukmė buvo $19,4 \pm 10,6$ metų, moterų – $21,4 \pm 11,8$ metų ($p > 0,05$). Vyrų KMI – $25,6 \pm 3,4$ kg/m², moterų – $26,9 \pm 5,8$ kg/m² ($p > 0,05$). Palyginus lyties ryšį su užsikrėtimo HCV būdu, nustatėme, kad tik darant tatuiruotes, dažniau HCV užsikrėtė vyrai, nei moterys ($p < 0,05$). Įvertinus tiriamųjų žalingus įpročius (alkoholio vartojimas, rūkymas), nustatėme, kad tarp vyrų daugiau buvo rūkančių – 28 (38,4 proc.) ir vartojančių alkoholį – 58 (85,3 proc.), negu tarp moterų – atitinkamai 6 (8,8 proc.) ir 20 (38,4 proc.), $p < 0,001$.

Nustatėme, kad ligoniams, kurie vartojo alkoholį, didesnis buvo ALT ir AST aktyvumas kraujo serume, lyginant su ligoniais, kurie alkoholio nevartojo ($p < 0,05$). Ligonių, kurie vartojo alkoholį ALT aktyvumas buvo $176,8 \pm 104,3$ TV/l, nevartojančių alkoholio ALT aktyvumas – $125,3 \pm 92,3$ TV/l. Ligonių, kurie vartojo alkoholį, AST aktyvumas buvo $124,9 \pm 65,3$ TV/l, ligonių, kurie nevartojo alkoholio, AST – $92,3 \pm 78,6$ TV/l.

Išanalizavus morfologinius kepenų pakitimus ir juos palyginus tarp vyrų ir moterų, nustatėme, kad vyrų vidutinis HAI ($6,86 \pm 2,44$) yra statistiškai patikimai mažesnis nei moterų ($7,70 \pm 2,43$), $p < 0,05$. Šis HAI skirtumas pasiektas vartų uždegimo aktyvumo pakitimų pasėkoje: vyrų vartų uždegimo aktyvumas ($2,12 \pm 0,92$) buvo statistiškai patikimai mažesnis, negu moterų ($2,58 \pm 0,88$), $p < 0,001$. Nenustatėme fibrozės ir steatozės išreikštumo kepenyse skirtumų tarp skirtingos lyties tiriamųjų: vyrų fibrozės laipsnis ($1,97 \pm 1,16$) nesiskyrė nuo moterų ($2,19 \pm 1,2$), $p > 0,05$. Nebuvo koreliacijos tarp lyties ir steatozės laipsnio (*Spearmano* koeficientas 0,061): nedidelė steatozė (1–30 proc.) buvo rasta 37 vyrams ir 48 moterims,

vidutinė (31–60 proc.) – 7 vyrams ir 1 moteriai, žymi steatozė (>60 proc.) nustatyta 1 vyrui ir 1 moteriai.

Atlikus bivariantinę koreliacinę klinikinių, laboratorinių ir morfologinių požymių analizę, nustatėme teigiamą nestiprų, bet statistiškai patikimą ryšį tarp tiriamųjų amžiaus ir menamos ligos trukmės ($r=0,373$, $p=0,001$) bei tiriamųjų amžiaus ir kepenų fibrozės ($r=0,391$, $p<0,01$). Gana stiprus teigiamas, statistiškai patikimas ryšys buvo nustatytas tarp ALT ir AST aktyvumo ($r=0,505$, $p=0,001$). Tačiau nenustatėme ALT ir AST aktyvumo ryšio su HAI (9 lentelė). Tai dar kartą patvirtina silpną biocheminių uždegimo žymenų (ALT ir AST) ryšį su histologiniu uždegimo aktyvumu kepenyse.

9 lentelė. Klinikinių, laboratorinių ir morfologinių požymių ryšys

Požymis		Amžius metais	ALT TV/l	AST TV/l	HAI	Fibrozę	Menama ligos trukmė metais	KMI kg/m ²
Amžius metais	r p	1	-0,121 0,183	0,116 0,2	0,160 0,097	0,391* <0,001	0,373* 0,002	0,303 0,001
Menama ligos trukmė metais	r p	0,373* 0,002	0,215 0,079	0,093 0,449	0,012 0,927	0,173 0,195	1	0,021 0,868
KMI kg/m ²	r p	0,303 0,001	0,051 0,578	<0,001 0,997	0,129 0,181	0,172 0,086	0,021 0,868	1
ALT TV/l	r p	-0,121 0,183	1	0,505* 0,001	0,104 0,281	0,069 0,494	0,215 0,079	0,051 0,578
AST TV/l	r p	0,116 0,2	0,505* 0,001	1	0,208 0,030	0,180 0,071	0,093 0,449	<0,001 0,997
HAI	r p	0,160 0,097	0,104 0,281	0,208* 0,030	1	<0,001 0,997	0,012 0,927	0,129 0,181
Fibrozę	r p	0,391* <0,001	0,069 0,494	0,180 0,071	0,152 0,130	1	0,173 0,195	0,172 0,086

r – Pearson koreliacijos koeficientas, p – patikimumo lygmuo, * – statistiškai reikšminga koreliacija.

10 lentelėje pateikti duomenys apie fibrozės ir histologinių kepenų pažeidimo požymių ryšį su AST/ALT santykiu. Matome, kad yra nedidelis, bet statistiškai patikimas AST/ALT santykio ryšys su fibrozės išreikštumu kepenyse ($r=0,396$, $p<0,001$), tačiau nebuvo nustatytas AST/ALT santykio ryšys su histologiniais kepenų pažeidimo požymiais.

10 lentelė. Asparagininės ir alanininės aminotransferazės santykio ryšys su histologiniais kepenų pažeidimo požymiais ir fibroze

		AST/ALT santykis	Laiptinė nekrozė	Susiliejęti nekrozė	Židininė nekrozė	Vartų uždegimas	Fibrozę
AST/ALT santykis	r p	1	0,075 0,437	0,032 0,740	-0,159 0,099	0,095 0,326	0,396* <0,001

r – Pearson koreliacijos koeficientas, p – patikimumo lygmuo, * – statistiškai reikšminga koreliacija.

Vertindami steatozės išreikštumo kepenyse ryšį su KMI ir alkoholio vartojimo gausumu, ligonius, kuriems buvo nustatyta vidutinė ir žymi steatozė, sujungėme į vieną grupę ir ją pavadino ligonių grupe su vidutine/žymia steatoze. Ligonų grupėje su vidutine/žymia steatoze buvo 10 ligonių, su lengva steatoze – 85, be steatozės – 46 ligoniai. 11 lentelėje pateikti duomenys apie kepenų steatozės išreikštumo ryšį su KMI ir alkoholio vartojimo gausumu. Matome, kad ligonių grupėje, kuriems nėra steatozės, KMI yra statistiškai patikimai mažesnis, negu ligonių grupėje su nedidele ar vidutine/žymia steatoze ($p < 0,05$). Taip pat matome, kad tarp ligonių, kuriems nustatyta vidutinė/žymi steatozė, statistiškai patikimai daugiau yra ligonių, kurie vartoja alkoholį ($p < 0,05$). Šie rezultatai patvirtina steatozės ryšį su didesniu KMI ir gausesniu alkoholio vartojimu.

11 lentelė. Kepenų steatozės ryšys su kūno masės indeksu ir alkoholio vartojimo gausumu

	Alkoholio nenaudojo n (proc.)	Alkoholį naudojo n (proc.)	KMI vidurkis $\pm$ SD
Nėra steatozės	27 (58,7)	19 (41,3)	24,54 $\pm$ 3,51**
Nedidelė steatozė	48 (56,5)	37 (43,5)	27,44 $\pm$ 5,15
Vidutinė/žymi steatozė	2 (20,0) *	8 (80,0)*	27,02 $\pm$ 2,72

* – $p < 0,05$ tarp ligonių grupės su vidutine/žymia steatoze ir kitų steatozės grupių.

** – $p < 0,05$ tarp ligonių grupės, kuriems nėra steatozės ir ligonių su nedidele steatoze, $p < 0,05$ tarp ligonių grupės, kuriems nėra steatozės ir ligonių su vidutine/žymia steatoze.

12 lentelėje pateikti duomenys apie steatozės išreikštumo ryšį su HAI ir fibroze. Matome, kad ligonių grupėje su vidutine/žymia steatoze, statistiškai patikimai yra mažesnis HAI, negu ligonių grupėje be steatozės ($p < 0,05$). Nenustatėme steatozės ryšio su fibroze visose ligonių grupėse ($p > 0,05$).

12 lentelė. Steatozės ryšys su hepatito aktyvumo indeksu ir fibroze

	Nėra steatozės	Nedidelė steatozė	Vidutinė/žymi steatozė
HAI, vidurkis $\pm$ SD	7,45 $\pm$ 2,68	7,30 $\pm$ 2,37	5,43 $\pm$ 1,90*
Fibrozę, vidurkis $\pm$ SD	1,83 $\pm$ 1,12	2,22 $\pm$ 1,20	2,00 $\pm$ 1,16

* – $p < 0,05$ tarp ligonių grupės su vidutine/žymia steatoze ir ligonių grupės be steatozės;

$p = 0,059$ tarp ligonių grupės su vidutine/žymia steatoze ir ligonių grupės su nedidele steatoze.

Pirmos studijos tyrimo rezultatai parodė, kad tarp ištirtų ligonių vyravo 1 – HCV genotipu (82,0 proc.) infekuoti ligoniai. Tyrimo duomenys patvirtino silpną ALT ir AST aktyvumo padidėjimo ryšį su morfologiniais kepenų pakitimais bei parodė, kad didesnio laipsnio kepenų steatozė yra susijusi su padidėjusiu kūno svoriu ir alkoholio vartojimo gausumu bei mažesniu HAI ir nėra susijusi su fibrozės išreikštumu kepenyse.

4.2. *Helicobacter* genties bakterijų DNR nustatymas kepenyse

Klinikiniai požymiai

Studijoje dalyvavo 54 ligoniai, kuriems buvo iširta *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse: 20 (37,0 proc.) ligonių, sergančių LHC, ir 34 (63,0 proc.) kitomis kepenų ligomis sergantys ligoniai (kontrolinė grupė). Vidutinis ligonių amžius – $47,0 \pm 12,3$ metai. Studijoje dalyvavo 29 (53,7 proc.) vyrai, kurių vidutinis amžius $45,2 \pm 12,7$ metai ir 25 (46,3 proc.) moterys, kurių vidutinis amžius – $49,1 \pm 11,8$ metai ($p > 0,05$). 13 lentelėje pateiktas ligonių pasiskirstymas pogrupiuose pagal ligas, ligonių skaičių ir amžių. Matome, kad intrahepatinės cholestazės pogrupyje buvo 4 (7,4 proc.) ligoniai, ekstrahepatinės cholestazės – 5 (9,3 proc.), steatozės/ steatohepatito – 18 (33,3 proc.), kitų kepenų ligų pogrupyje – 7 (13 proc.) ligoniai.

13 lentelė. Klinikiniai ligonių požymiai

	Ligonių skaičius, n (proc.)	Vidutinis amžius metai $\pm$ SD
Lėtinis hepatitas C	20 (37 proc.)	$42,1 \pm 10,1$
Intrahepatinė cholestazė	4 (7,4 proc.)	$53,2 \pm 6,4$
Ekstrahepatinė cholestazė	5 (9,3 proc.)	$55,0 \pm 18,2$ *
Steatozė	18 (33,3 proc.)	$47, \pm 11,2$
Kitos kepenų ligos	7 (13 proc.)	$51,0 \pm 15,6$

* – $p < 0,05$ tarp lėtiniu hepatitu C ir ekstrahepatine cholestaze sergančių ligonių pogrupių.

Kadangi daugelyje pogrupių ligonių skaičius buvo nedidelis, todėl intrahepatinės cholestazės, ekstrahepatinės cholestazės, steatozės ir kitų kepenų ligų pogrupių ligonius sujungėme į vieną grupę, kurią pavadinoje įvairiomis lėtinėmis kepenų ligomis sergančių ligonių grupe. Toliau analizavome ligonių, sergančių LHC ir ligonių, sergančių įvairiomis lėtinėmis kepenų ligomis, duomenis. Vidutinis ligonių, sergančių LHC, amžius buvo $42,1 \pm 10,1$ metai, įvairiomis lėtinėmis kepenų ligomis sergančių – $49,9 \pm 12,7$ metų ($p < 0,05$).

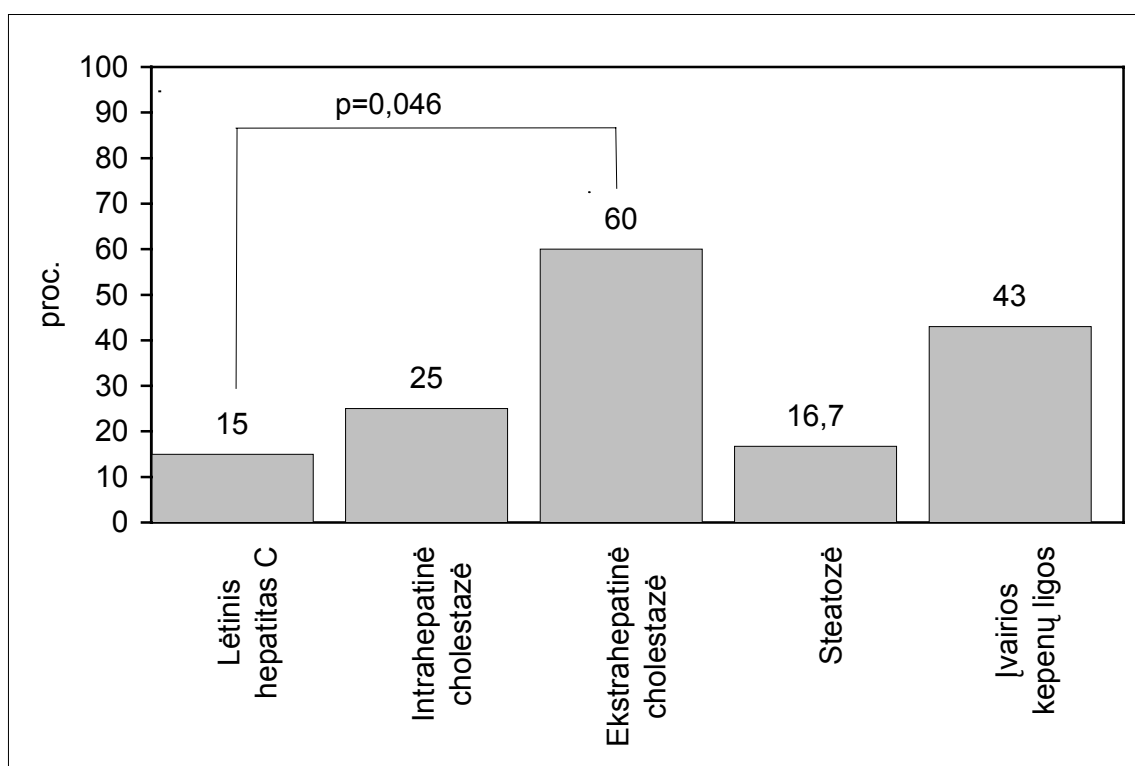
Keturiasdešimt septyniems (87 proc.) studijoje dalyvavusiems ligoniams kraujo serume nustatėme antikūnus prieš *H. pylori*. Šešiolika (80 proc.) ligonių, sergančių LHC, ir 31 (91,2 proc.) ligonis, sergantis įvairiomis lėtinėmis kepenų ligomis, buvo infekuoti *H. pylori* ($p > 0,05$). *H. pylori* infekuoti ligoniai buvo vyresni ($48,6 \pm 12,2$ metai), negu ligoniai neinfekuoti *H. pylori* ($36,3 \pm 7,4$ metai), $p < 0,05$. Šie rezultatai atitinka publikuotus duomenis, kad jaunesniame amžiuje infekuotumas *H. pylori*, yra mažesnis. Vyrų infekuotumas *H. pylori* nesiskyrė nuo moterų ir buvo atitinkamai 25 (86,2 proc.) ir 22 (88 proc.), $p > 0,05$.

Helicobacter genties bakterijų DNR kepenyse buvo rasta 13 (24,1 proc.) tirtų ligonių. Visi (100 proc.) šie ligoniai buvo infekuoti *H. pylori*. *Helicobacter* genties bakterijų DNR buvo nustatyta 8 (27,6 proc.) vyrams ir 5 (20 proc.) moterims ($p > 0,05$).

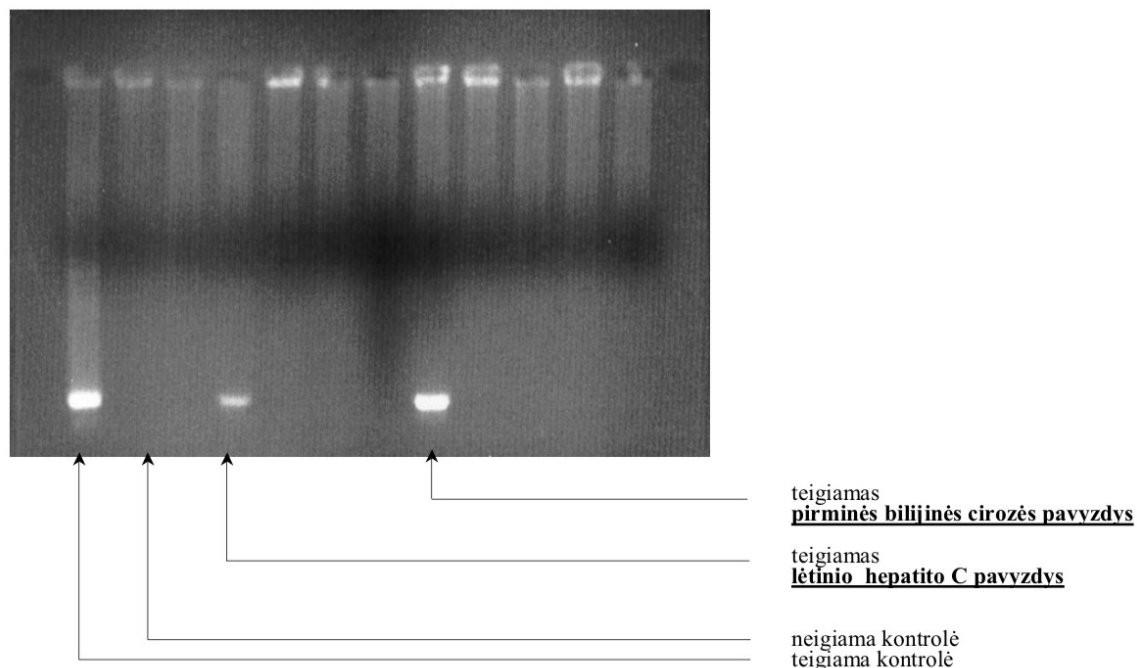
Trims (18,8 proc.) ligoniams, sergantiems LHC (iš jų 1 buvo išsivysčiusi cirozė) bei 10 (32,3 proc.) ligonių, kurie sirgo įvairiomis lėtinėmis kepenų ligomis, buvo rasta *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse. Ligoniams, kurie buvo neinfekuoti *H. pylori*, kepenyse nebuvo rasta *Helicobacter* genties bakterijų DNR.

5 paveiksle pateiktas *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse nustatymo dažnis atskiruose ligonių pogrupiuose. Matome, kad statistiškai patikimai dažniau *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse buvo nustatyta ligoniams, kurie sirgo ekstrahepatine cholestaze (60 proc.), negu ligoniams, kurie sirgo LHC (15 proc.), $p=0,04$. Tarp kitų ligonių pogrupių dėl mažo ligonių skaičiaus nebuvo nustatytas statistinis patikimumas.

6 paveiksle parodytas *Helicobacter* genties bakterijų DNR nustatymas tirtų ligonių kepenyse (pavyzdys).



5 pav. *Helicobacter* genties bakterijų DNR nustatymo dažnis tirtų ligonių kepenyse



6 pav. *Helicobacter* genties bakterijų DNR nustatymas tirtų ligonių kepenyse (pavyzdys)

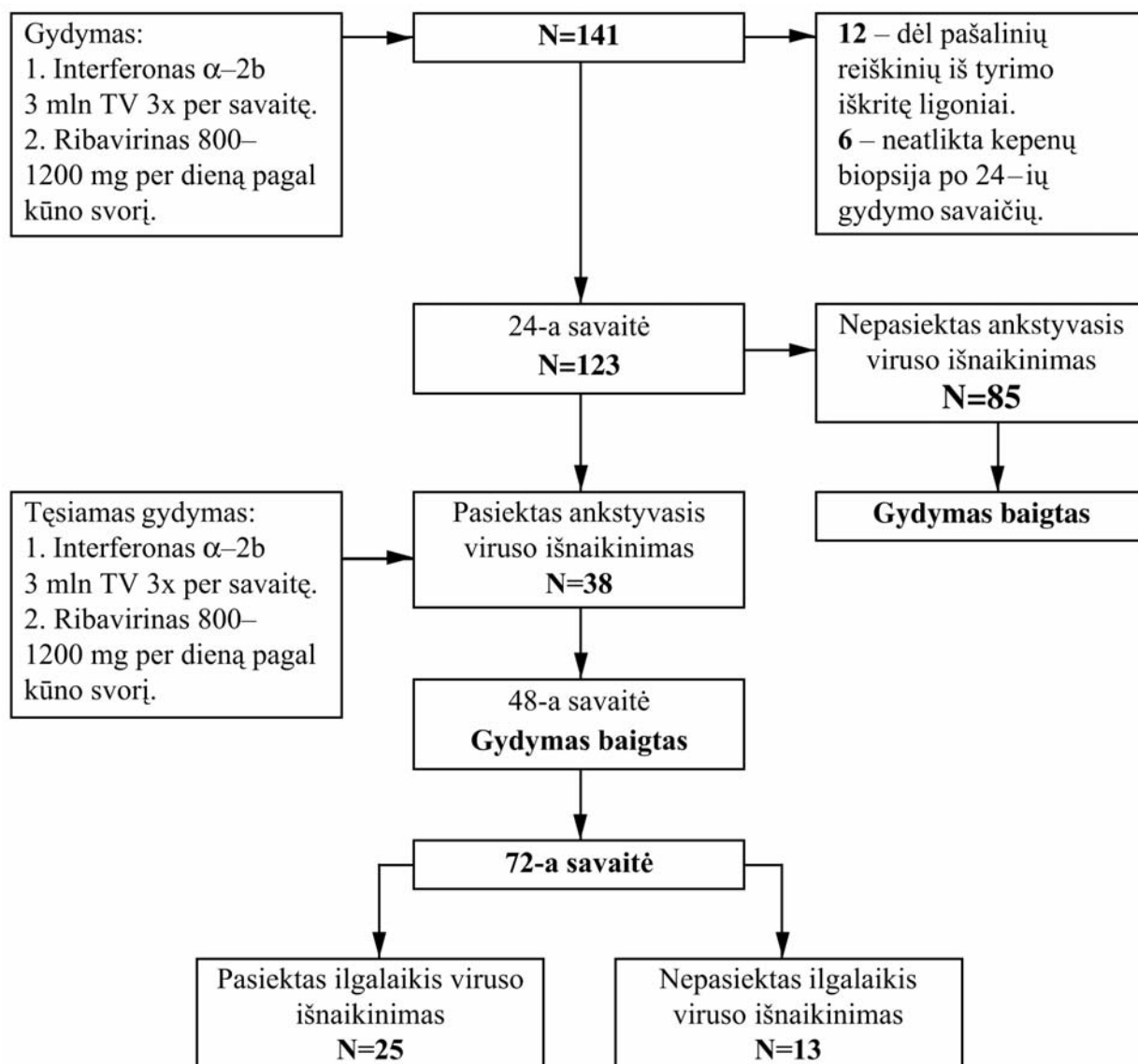
Antrosios studijos rezultatai parodė, kad tik *H. pylori* infekuotiems ligoniams buvo rasta *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse. *Helicobacter* genties bakterijų DNR radimas ligonių, sergančių LHC, kepenyse yra nespecifinis fenomenas, kuris gali būti nustatomas ir ligoniams, sergantiems įvairiomis kitomis lėtinėmis kepenų ligomis.

4.3. Gydomo interferonu α -2b ir ribavirinu efektas, požymiai, lemiantys gydymo rezultatus

Ligonių požymiai ir gydymo eiga

141 ligoniui buvo paskirtas 24-ių savaičių gydymas IFN ir RBV. Gydymo eiga ir gydytų ligonių skaičiaus kitimas atspindi 7 paveiksle.

Kaip matome iš 7 paveiksle pateiktos gydymo eigos ir ligonių skaičiaus kitimo schemas, 12 (8,5 proc.) ligonių dėl atsiradusių pašalinių reiškinių, gydymą baigė anksčiau numatyto laiko: 2 – dėl anemijos ($Hb < 80$ g/l), 5 – dėl trombocitopenijos (trombocitų $< 50 \times 10^9/l$), 2 – dėl išreikšto padidėjusio nervingumo, 1 – dėl gretutinių ligų pablogėjimo ir 2 – dėl neaiškių priežasčių. Taip pat nebuvo analizuojami 6 ligonių, kurie atsisakė kepenų biopsijos atlikimo po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaičių, duomenys. Pirmomis gydymo dienomis 97 proc. ligonių buvo trumpalaikiai, į gripą panašūs simptomai, kurie neturėjo įtakos tolesnei gydymo eigai.



7 pav. Gydymo eiga ir ligonių skaičiaus kitimo schema

I šios studijos duomenų analizę buvo įtraukti 123 ligonių, sergančių LHC, duomenys. Vidutinis ligonių amžius buvo $47,1 \pm 14,6$ metų. Studijoje dalyvavo 68 (55,3 proc.) vyrai, kurių amžius buvo $45,2 \pm 13,3$ metų ir 55 (44,7 proc.) moterys, jų amžius – $49,3 \pm 14,0$ metų ($p > 0,05$). Studijoje dalyvavo 68 (55,3 proc.) anksčiau negydyti ligoniai, 37 (30,1 proc.) – ligoniai, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ir 18 (14,6 proc.) ligonių, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino.

14 lentelėje pateiktas klinikinių, laboratorinių ir morfologinių požymių palyginimas ligonių pogrupiuose. Matome, kad visų pogrupių ligoniai buvo homogeniški pagal lytį, amžių, KMI, ALT aktyvumą, HAI ir fibrozės laipsnį ($p > 0,05$). Stebėjome tik nežymų vyrų vyravimą visuose ligonių pogrupiuose. Mažesnis HAI ir ALT aktyvumas buvo stebėtas ligoniams, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino. Šiuos rezultatus galima sieti su teigiamu ankstesnio gydymo IFN poveikiu biocheminiams uždegimo rodikliams ir morfologiniams kepenų pakitimams.

14 lentelė. Klinikiniai, laboratoriniai ir morfologiniai ligonių požymiai

Požymis	Anksčiau negydyti ligoniai (n=68)	Ligoniai, kuriems gydymas IFN neefektyvus (n=37)	Ligoniai, kuriems po gydymo IFN, liga atsinaujina (n=18)	p
Amžiaus vidurkis metais $\pm$ SD	55,3 $\pm$ 14,4	30,1 $\pm$ 13,8	14,6 $\pm$ 12,0	>0,05
Vyrai/moterys, n	42/26	16/21	10/8	>0,05
KMI kg/m ² $\pm$ SD	26,3 $\pm$ 4,1	25,8 $\pm$ 5,3	27,7 $\pm$ 5,6	>0,05
ALT TV/l, $\pm$ SD	154,8 $\pm$ 151,9	170,2 $\pm$ 175,8	151,9 $\pm$ 101,0	>0,05
HAI, vidurkis $\pm$ SD	7,0 $\pm$ 3,3	6,2 $\pm$ 2,5	5,6 $\pm$ 3,4	>0,05
Fibrozę = 4 n (proc.)	11 (16,1)	4(11,7)	2(11,8)	>0,05

HCV genotipas buvo ištirtas 59 (48 proc.) šios studijos ligoniams. 1 – HCV genotipas nustatytas 49 (83,1 proc.), 2 – HCV genotipas – 3 (5,1 proc.) ir 3 – HCV genotipas – 7 (11,9 proc.) ligoniams.

Kadangi nustatėme, kad didžioji tirtų ligonių dalis (82,0 proc.) yra infekuoti 1–HCV genotipu, todėl neanalizavome HCV genotipų įtakos klinikiams, laboratoriniams ir morfologiniams ligos ypatumams bei HCV genotipų įtakos gydymo IFN ir RBV rezultatams.

Gydymo rezultatus gali lemti ne tik klinikiniai, laboratoriniai ir morfologiniai požymiai, bet ir gydymo priešvirusiniais vaistais trukmė bei suvartotų vaistų kiekį. Įvertinome, kiek laiko ir kokią skiriamų vaistų dozę suvartojo tiriami ligoniai, nustatėme, kad 118 (96 proc.) ligonių laikėsi skiriamų vaistų gydymo režimo, tai yra suvartojo ≥ 80 proc. IFN ir ≥ 80 proc. RBV bei abu vaistus vartojo ≥ 80 proc. numatyto laiko. Tai rodo, kad didžioji dalis (96 proc.) ligonių buvo gerai motyvuoti ir suprato skiriamų vaistų gydymo režimo laikymosi svarbą. Tik 4 proc. ligonių dėl įvairių priežasčių (neišgerdavo laiku reikiamos vaistų dozės, nustatytą dieną praleisdavo vaistų susileidimą), nesusijusių su pašaliniais vaistų veikimo reiškiniais, nusižengė skiriamų vaistų gydymo režimui.

Ankstyvieji gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu rezultatai

Išanalizavus ligonių, kurie baigė 24–ių savaičių gydymą IFN ir RBV duomenis, nustatėme, kad ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas buvo pasiektas 38 (30,9 proc.) ligoniams, ankstyvasis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas – 80 (65,0 proc.), ankstyvasis histologinių rodiklių pagerėjimo efektas – 97 (78,9 proc.) ir ankstyvasis kompleksinis gydymo efektas – 38 (30,9 proc.) ligoniams.

Ligoniams, kuriems buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, alanininės ir asparagininės aminotransferazių aktyvumas dažniau (97,4 proc.) tapo normalus, nei ligoniams, kuriems nepasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas (50,6 proc.), $p < 0,01$. Histologinis uždegimo aktyvumas atitinkamai sumažėjo 94,7 proc. ir 72,9 proc. ligonių ($p < 0,05$).

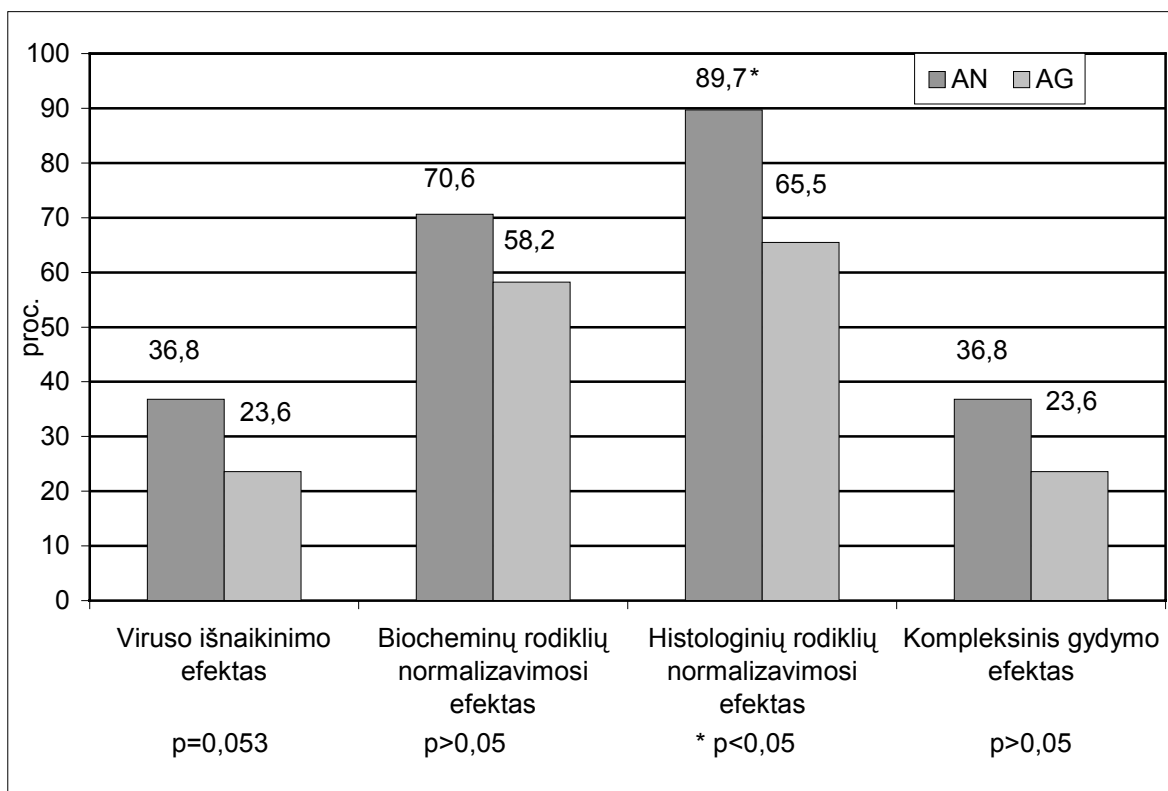
15 lentelėje pateikti ankstyvojo viruso išnaikinimo, biocheminių rodiklių normalizavimosi ir histologinių rodiklių pagerėjimo bei kompleksinio gydymo efekto rezultatai. Matome, kad tik ankstyvasis histologinių rodiklių pagerėjimo efektas statistiškai patikimai dažniau buvo pasiektas anksčiau negydytiems ligoniams (89,7 proc.), lyginant su ligoniais, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino (44,4 proc.), $p < 0,05$.

15 lentelė. Ankstyvieji gydymo efekto rezultatai

Ankstyvasis gydymo efektas, n (proc.)	Anksčiau negydyti ligoniai (n=68)	Ligoniai, kuriems gydymas IFN neefektyvus (n=37)	Ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino (n=18)	p
Viruso išnaikinimo	25 (36,8)	9 (24,3)	4 (22,2)	$>0,05$
Biocheminių rodiklių normalizavimosi	48 (70,6)	24 (64,9)	8 (44,4)	$>0,05$
Histologinių rodiklių pagerėjimo	61 (89,7)	28 (75,7)	8 (44,4)*	$<0,05$
Kompleksinis	25 (36,8)	9 (24,3)	4 (22,2)	$>0,05$

$p < 0,05$ – anksčiau negydyti ligoniai vs ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino.

Siekdami palyginti ankstyvuosius viruso išnaikinimo, biocheminių rodiklių normalizavimosi ir histologinių rodiklių pagerėjimo bei kompleksinio gydymo efekto rezultatus tarp anksčiau negydytų ligonių ir ligonių, kurie anksčiau buvo gydyti IFN (ligoniai, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ir ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino), sujungėme ligonių, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ir ligonių, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino, pogrupius į vieną ir pavadino šį pogrupį – anksčiau IFN gydytų ligonių pogrupiu. 8 paveiksle pateikti duomenys rodo, kad ankstyvasis viruso išnaikinimo, biocheminių rodiklių normalizavimosi, histologinių rodiklių pagerėjimo ir kompleksinis gydymo efektas yra geresnis anksčiau negydytiems ligoniams negu ligoniams, kurie anksčiau buvo gydyti IFN. Tačiau tik ankstyvojo histologinių rodiklių pagerėjimo efekto rezultatai yra statistiškai patikimai geresni anksčiau negydytiems (89,7 proc.) negu jau IFN gydytiems ligoniams (65,5 proc.), $p < 0,05$.



8 pav. Ankstyvieji gydymo efekto rezultatai

Tolimieji gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu rezultatai

72-os savaitės pabaigoje 38 ligoniams, kurie baigė gydymo ir stebėjimo studiją, įvertinome tolimuosius gydymo IFN ir RBV rezultatus: ilgalaikį viruso išnaikinimo ir ilgalaikį biocheminių rodiklių normalizavimosi efektą. Nustatėme, kad 25 (20,3 proc.) ligoniams buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo ir ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas (16 lentelė).

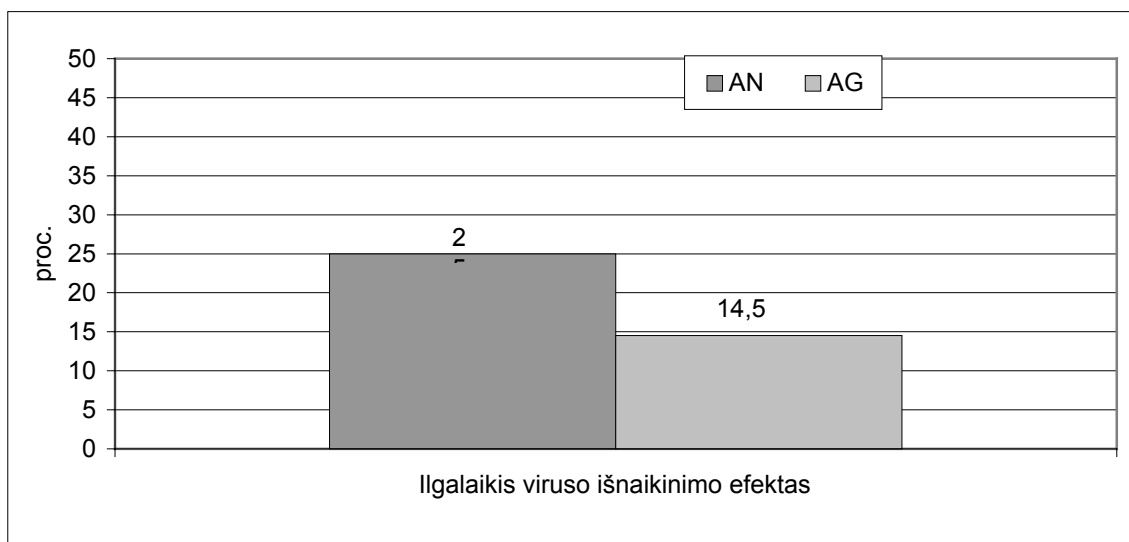
16 lentelė. Ilgalaikio viruso išnaikinimo ir ilgalaikio biocheminių rodiklių normalizavimosi efekto ryšys

	Ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas	
	Pasiektas, n (proc.)	Nepasiektas, n (proc.)
Ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas Pasiektas (n =25)	25 (100)	0
Nepasiektas (n=13)	3 (22)	10 (78)

Nustatėme, kad ligoniams, kuriems po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaitių buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas pasiektas 65,7 proc., ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas – 73,7 proc. Trims (22 proc.) ligoniams, kuriems nebuvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, buvo pasiektas ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas.

Ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto rezultatai atskiruose ligonių pogrupiuose nesiskyrė ($p > 0,05$). Ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas buvo pasiektas 17 (25 proc.) anksčiau negydytų ligonių, 5 (13,5 proc.) ligoniams, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ir 3 (16,7 proc.) ligoniams, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino.

Siekdami palyginti tolimuosius gydymo IFN ir RBV rezultatus tarp anksčiau negydytų ir anksčiau IFN gydytų ligonių (ligoniai, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ir ligoniai, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino), sujungėme ligonių, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus ir ligonių, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujino, pogrupius į vieną pogrupį ir pavadinojėme jį – anksčiau IFN gydytų ligonių pogrupiu. 9 paveiksle pateikti ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto rezultatai rodo, kad 25 proc. anksčiau negydytų ir 14,5 proc. anksčiau IFN gydytų ligonių buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas. Stebima tendencija, kad anksčiau negydyti ligoniai turi didesnę tikimybę pasiekti ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą negu ligoniai, kurie anksčiau jau buvo gydyti IFN.



9 pav. Ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas

Klinikinių, laboratorinių ir morfologinių požymių ryšys su gydymo rezultatais

17 lentelėje pateikti duomenys apie klinikinių, laboratorinių ir morfologinių požymių ryšį su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu. Matome, kad yra aiški tendencija, jog ligoniams, kuriems pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, KMI yra mažesnis negu ligoniams, kuriems nepasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas ($p=0,07$). Tačiau nebuvo ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto ryšio su kitais požymiais, kurie gali lemti gydymo IFN ir RBV rezultatus: ligonių amžiumi, lytimi, menama ligos trukme, žalingais įpročiais (alkoholio vartojimas ir rūkymas), ALT ir AST aktyvumu, morfologiniais pakitimais kepenyse (HAI, fibrozės ir steatozės laipsniu), $p > 0,05$.

17 lentelė. Klinikinių, laboratorinių ir morfologinių požymių ryšys su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu

Požymis	Pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (n=25)	Nepasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (n=98)	p
Amžiaus vidurkis metais $\pm$ SD	44,3 $\pm$ 12,9	47,5 $\pm$ 13,5	>0,05
Vyrai, n (proc.)	16 (64)	52 (53,1)	>0,05
Negydyti ligoniai, n (proc.)	13 (52)	57 (58,2)	>0,05
Ligoniai, vartojantys alkoholį, n (proc.)	13 (52)	58 (59,2)	>0,05
Rūkantys ligoniai, n (proc.)	8 (32)	35 (35,7)	>0,5
Ligos trukmė metais $\pm$ SD	11,6 $\pm$ 11,6	9,4 $\pm$ 10,1	>0,05
KMI kg/m ² $\pm$ SD	24,7 $\pm$ 3,0	26,5 $\pm$ 4,9	=0,07
ALT, TV/l $\pm$ SD	180,1 $\pm$ 150,1	155,1 $\pm$ 170,6	>0,05
AST, TV/l $\pm$ SD	90,8 $\pm$ 63,0	96,7 $\pm$ 83,3	>0,05
Nėra steatozės, n (proc.)	5 (20)	29 (29,6)	>0,05
HAI, vidurkis $\pm$ SD	6,5 $\pm$ 3,3	7,0 $\pm$ 3,1	>0,05
Fibrozė, vidurkis $\pm$ SD	2,7 $\pm$ 3,3	2,4 $\pm$ 2,2	>0,05
Fibrozė $\leq$ 4	5 (20)	13 (13,3)	>0,05

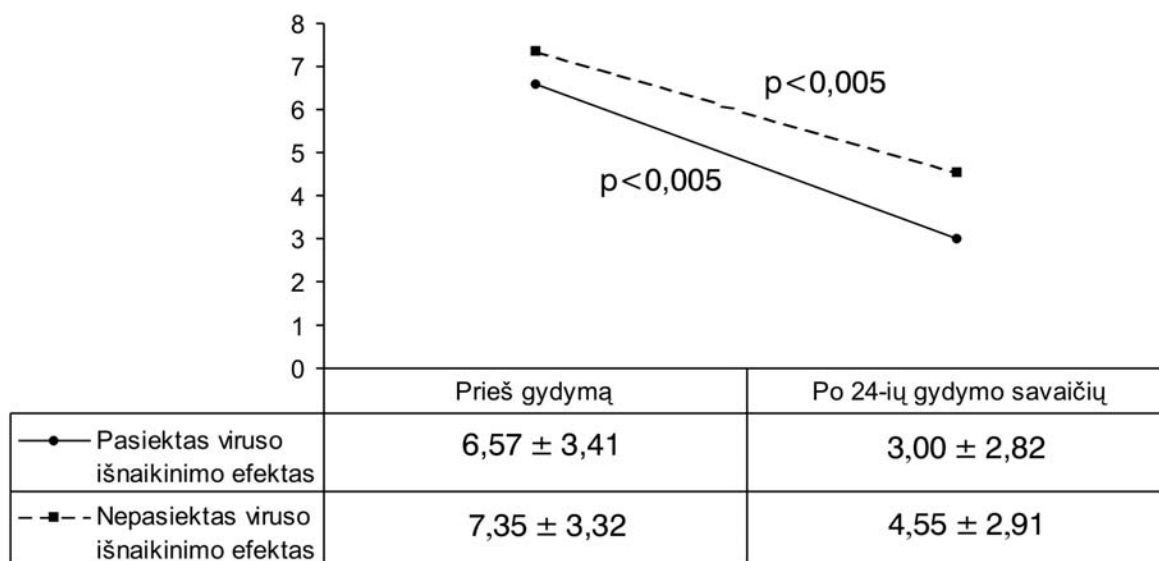
Palyginus HAI, histologinių kepenų pažeidimo požymių ir fibrozės ryšį su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu (18 lentelė), nustatėme, kad yra statistiškai patikimas fibrozės ir ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto ryšys ($p < 0,001$). Ligoniams, kuriems buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, fibrozės laipsnis prieš ir po 24 –ių gydymo IFN ir RBV savaitių buvo patikimai mažesnis lyginant su ligoniais, kuriems nebuvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas. Tačiau nebuvo nustatytas HAI ir histologinių kepenų pažeidimo požymių ryšys su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu ($p > 0,05$).

18 lentelė. Histologinių požymių ryšys su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu

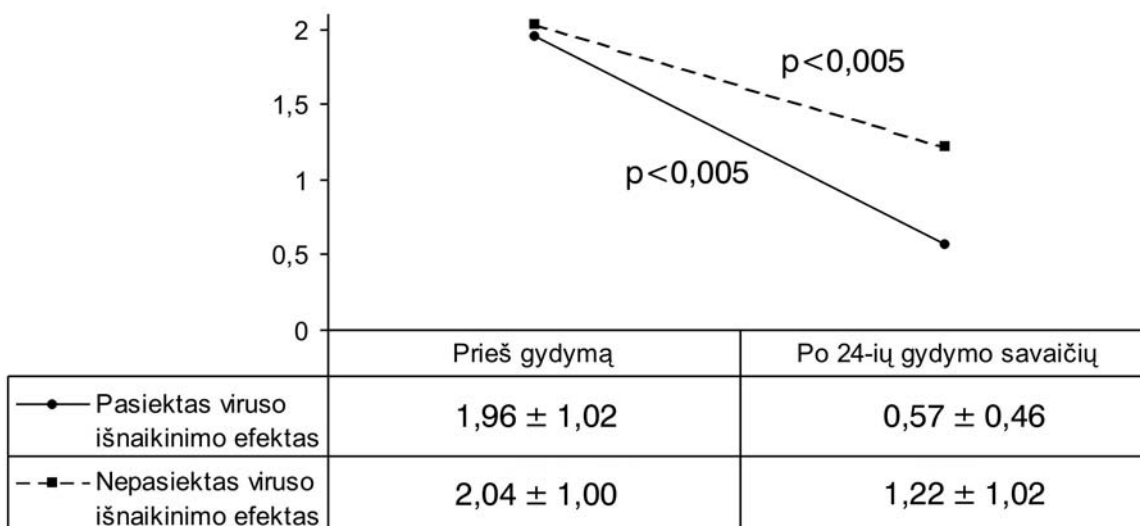
Histologiniai požymiai	Pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (n=25)	Nepasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (n=98)
Prieš gydymą:		
HAI	7,47 ± 1,73	6,78 ± 2,99
Laiptinė nekrozė	2,21 ± 0,70	1,78 ± 1,20
Susiliejanči nekrozė	0,64 ± 0,74	0,89 ± 0,93
Židininė nekrozė	2,14 ± 0,86	1,89 ± 1,27
Vartų uždegimas	2,29 ± 0,73	2,33 ± 0,50
Fibrozė	1,2 ± 0,94*	2,44 ± 1,24
Po 24–ių gydymo savaitių:		
HAI	2,67 ± 2,99	4,00 ± 2,45
Laiptinė nekrozė	0,78 ± 0,97	0,83 ± 0,98
Susiliejanči nekrozė	0,22 ± 0,67	0,17 ± 0,41
Židininė nekrozė	0,89 ± 0,93	0,83 ± 1,17
Vartų uždegimas	1,67 ± 0,50	2,17 ± 0,98
Fibrozė	1,11 ± 0,60**	3,17 ± 0,98

*p=0,01; ** p<0,001.

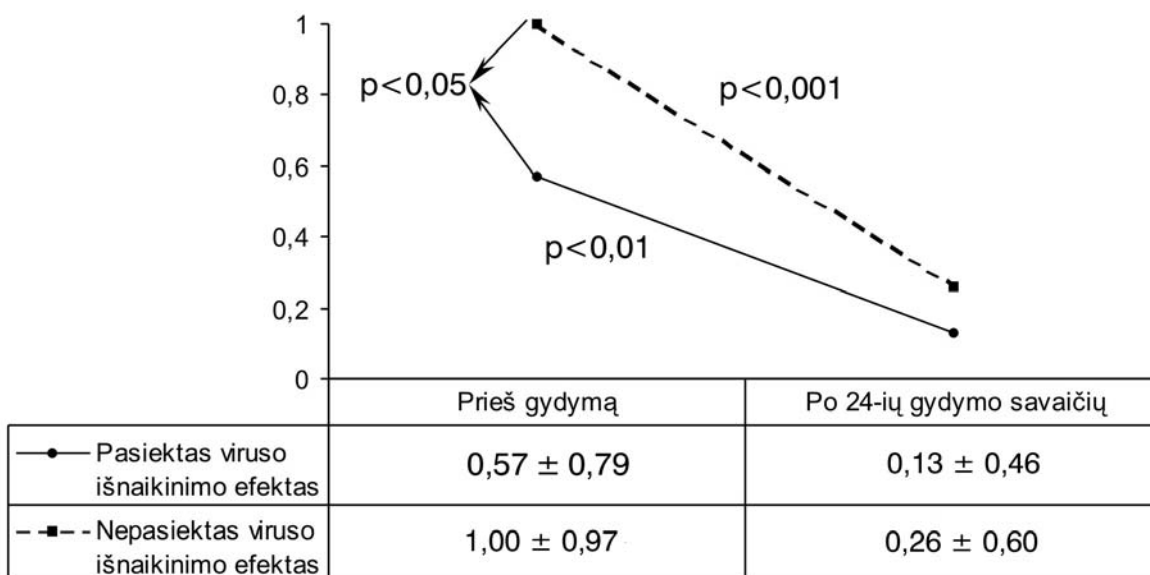
Įvertinę histologinių kepenų pokyčių dinamiką po 24–ių gydymo IFN ir RBV savaitių nustatėme, kad nepriklausomai nuo ankstyvojo viruso išnaikinimo efekto rezultatų, po gydymo yra žymus HAI ir kepenų pažeidimo požymių aktyvumo sumažėjimas (10–15 pav.). Ligoniams, kuriems buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, HAI, susiliejančios nekrozės ir fibrozės laipsnis prieš gydymą buvo mažesnis, lyginant su ligoniais, kuriems nebuvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas. Tik susiliejančios nekrozės laipsnis prieš gydymą buvo statistiškai patikimai mažesnis ligoniams, kuriems buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, $p<0,05$ (12 pav.). 15 paveiksle pateikti rezultatai rodo, kad gydymo IFN ir RBV sėkmė neturėjo įtakos fibrozės pakitimams kepenyse ($p>0,05$).



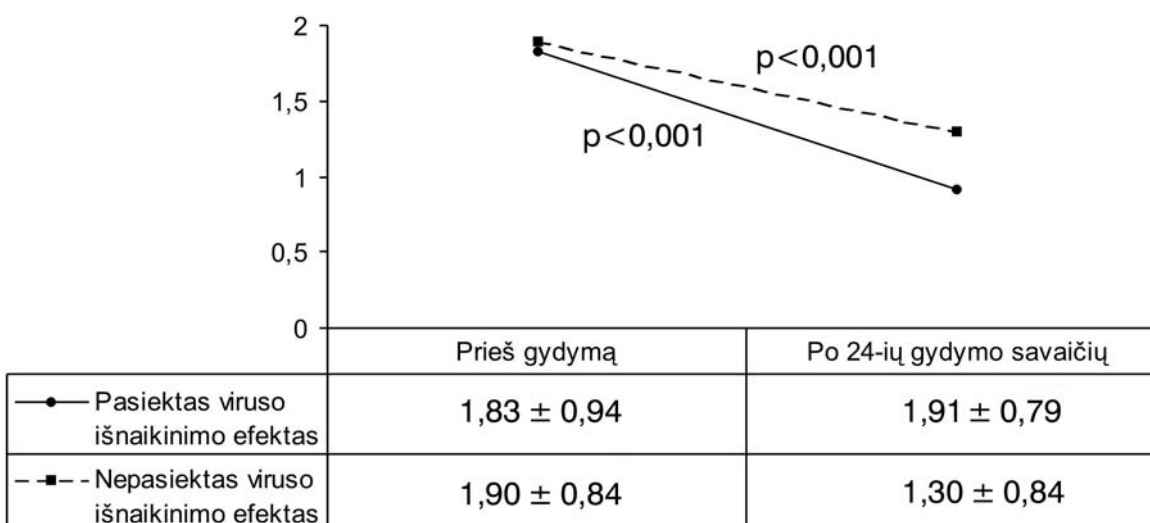
10 pav. Hepatito aktyvumo indekso pokyčiai po 24–ių gydymo savaitių



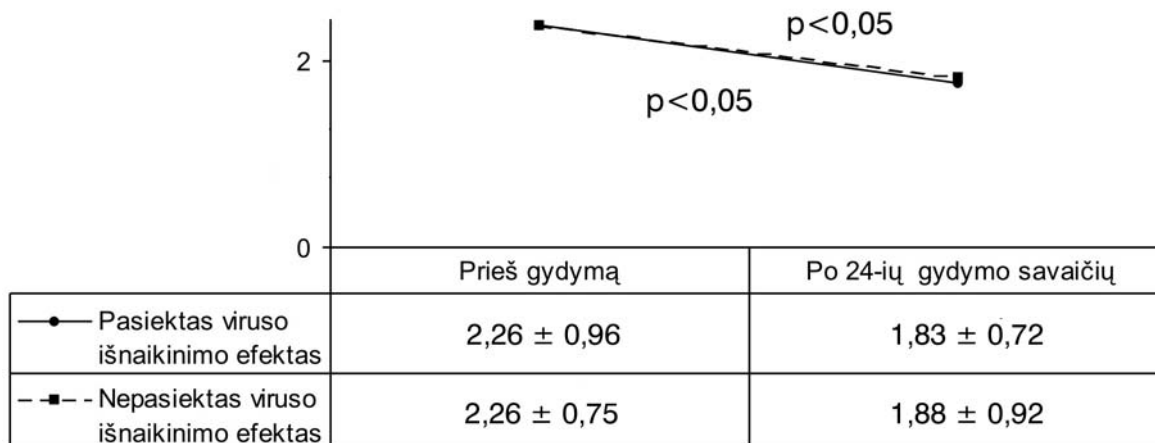
11 pav. Laiptinės nekrozės pokyčiai po 24-ių gydymo savaitių



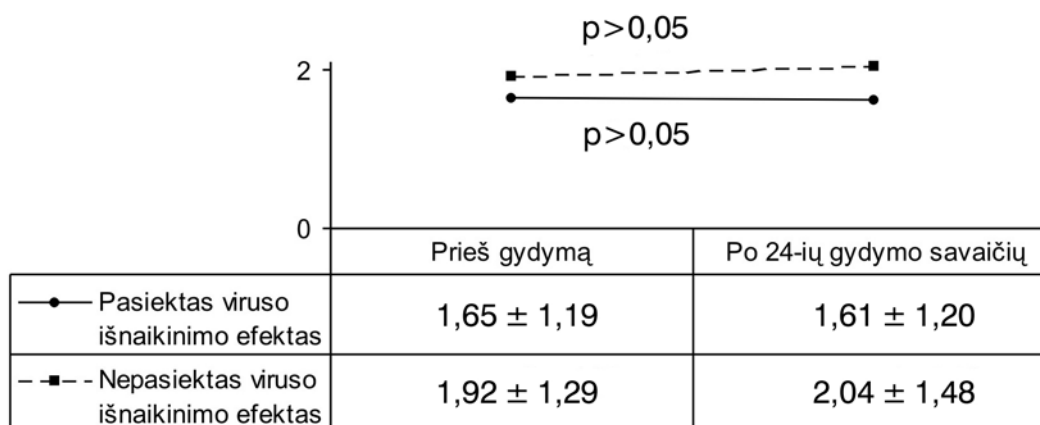
12 pav. Susiliejančios nekrozės pokyčiai po 24-ių gydymo savaitių



13 pav. Židininės nekrozės pokyčiai po 24-ių gydymo savaitių

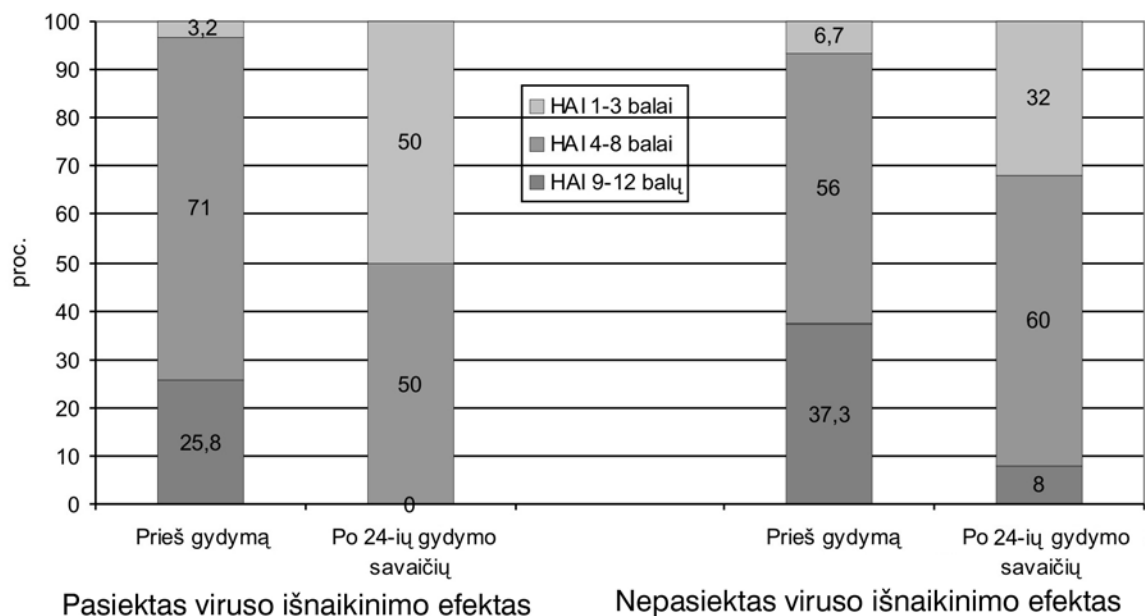


14 pav. Vartų uždegimo pokyčiai po 24-ių gydymo savaičių



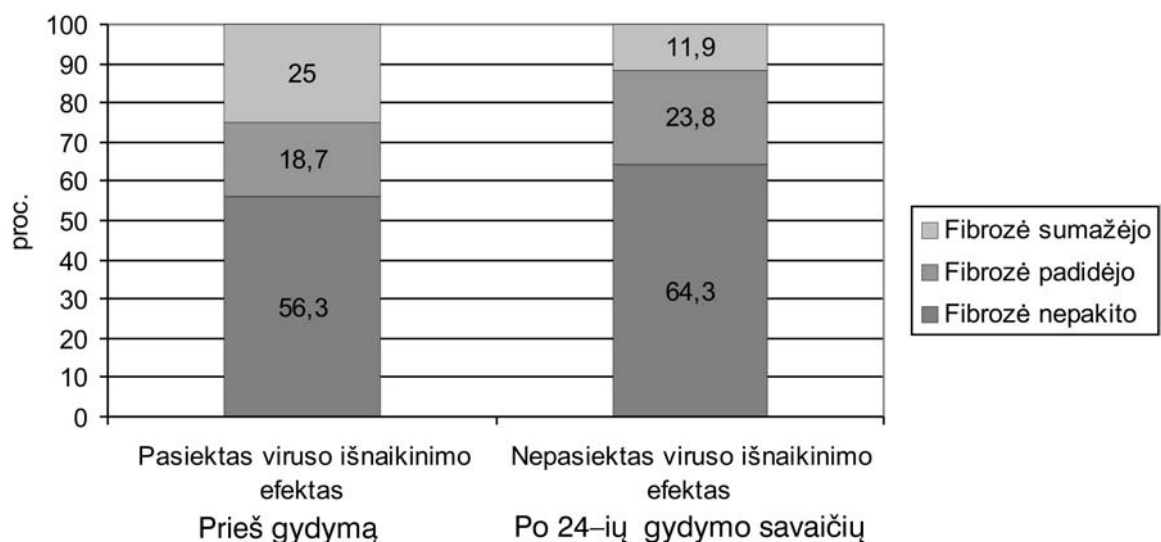
15 pav. Fibrozės pokyčiai po 24-ių gydymo savaičių

Įvertinę histologinio kepenų uždegimo aktyvumo pakitimų ryšį su ankstyvuoju viruso išnaikinimo efektu, nustatėme, kad nepriklausomai nuo ankstyvojo viruso išnaikinimo efekto rezultatų, gana akivaizdžiai mažėja ligonių dalis su didesniu histologiniu uždegimo aktyvumu ir didėja ligonių dalis su labai nedideliu (1–3 balai) histologiniu uždegimo aktyvumu (16 pav.). Ypatingai šis mažėjimas akivaizdus tarp ligonių, kuriems pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas. Tarp ligonių, kuriems buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, statistiškai patikimai padidėja ligonių, kuriems nustatytas labai nedidelis histologinis uždegimo aktyvumas (1–3 balai), $p < 0,05$.



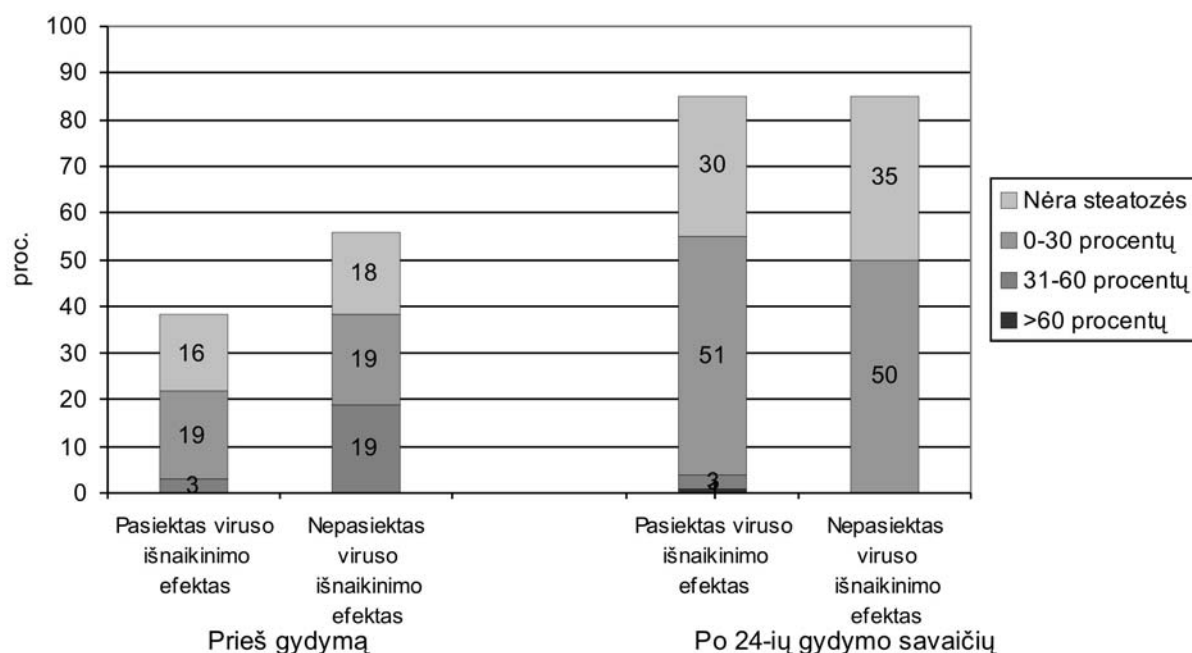
16 pav. Histologinio kepenų uždegimo aktyvumo pokyčių ryšys su ankstyvu viruso išnaikinimo efektu

17 paveiksle pateikėme duomenis apie ligonių pasiskirstymą pagal fibrozės pokyčius kepenyse ir ryšį su ankstyvaisiais viruso išnaikinimo efekto rezultatais. Matome, kad pasiekus ankstyvą viruso išnaikinimo efektą, didesnei (25 proc.) ligonių daliai sumažėja kepenų fibrozė. Ligonų dalis, kuriems kepenų fibrozė nepakito ar padidėjo, išliko panaši tiek pasiekus (56,3 proc. ir 18,7 proc. atitinkamai), tiek ir nepasiekus (64,3 proc. ir 23,8 proc. atitinkamai) ankstyvą viruso išnaikinimo efektą.



17 pav. Fibrozės pokyčių ryšys su ankstyvu viruso išnaikinimo efektu

Įvertinus steatozės išreikštumo ryšį su ankstyvu viruso išnaikinimo efektu, buvo stebimas steatozės sumažėjimas po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaičių, tačiau jis nebuvo statistiškai patikimas (18 paveikslas), $p > 0,05$.



18 pav. Steatozės pokyčiai po 24 – ių gydymo interferonu $\alpha - 2b$ ir ribavirinu savaitių

Trečiosios studijos duomenys patvirtina, kad vyraujant infekuotumui 1–HCV genotipu, ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas pasiekiamas nedideliame ligonių, sergančių LHC, skaičiui. Gauti rezultatai rodo, kad ankstyvųjų gydymo rezultatų įvertinimas (po 24–ių gydymo IFN ir RBV savaitių) gali padėti numatyti ligonius, kuriems tikėtini geresni tolimieji gydymo rezultatai (stabilus viruso išnaikinimas). Tokie klinikiniai požymiai, kaip ligonių amžius, lytis, menama ligos trukmė, alkoholio vartojimas ir laboratoriniai požymiai: ALT ir AST aktyvumas, kurie gali lemti geresnius priešvirusinio gydymo rezultatus, nesusiję su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu. Buvo stebima tendencija, jog ligoniai, kuriems pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, buvo mažesnės kūno masės. Nustatėme, kad kai kurie histologiniai kepenų pakitimai: susilieję nekrozė ir fibrozė, turi ryšį su artimaisiais ir tolیمaisiais gydymo IFN ir RBV rezultatais.

5. DARBO REZULTATŲ APTARIMAS

Ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C, ligos raiškos ypatumai

Lėtinė HCV infekcija išlieka labai svarbi dabarties ir ateities visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje. Apie 170–200 milijonų pasaulio gyventojų, kurie yra infekuoti HCV, turi didelę cirozės, kepenų nepakankamumo ir pirminio kepenų vėžio išsivystymo tikimybę (Verbaan H 2001). Kiekvienam HCV infekuotam ligoniui yra būdingas skirtingas ir labai platus ligos pasireiškimo spektras. Liga ilgą laiką gal būti asimptominė su labai nežymiu kepenų pakenkimu, arba iš karto gali manifestuoti cirozės ar net pirminio kepenų vėžio stadijoje. Natūralios HCV infekcijos eigos stebėjimai parodė, kad vidutinis intervalas nuo užsikrėtimo HCV virusu kraujo transfuzijos metu iki kepenų cirozės išsivystymo yra 15–20 metų, o iki pirminio kepenų vėžio – apie 30 metų (Higuchi M et al. 2002). Greitesnį fibrozės progresavimą į cirozę lemia kai kurios viruso savybės (HCV viremija, genotipas), žmogaus organizmo savybės (lytis, ligonio amžius, rasė, genetiniai ir imuniniai pakitimai) ir išoriniai faktoriai (gretutinė infekcija HBV ar ŽIV, hemochromatozė, nealkoholinis steatohepatitas) (Seef LB 2002; Higuchi M 2002; Zein NN 2003). Pastebėta, kad mažesnė ligos progresavimo tikimybė yra moterims, ligoniams, kurie HCV užsikrėtė jaunesniame amžiuje (<40 metų), juodosios rasės žmonėms bei kai persergama geltine ūmaus hepatito C forma (Zein NN 2003; Higuchi M 2002). Informacija apie veiksnius, kurie turi įtakos greitesniam LHC progresavimui iki cirozės ir pirminio kepenų vėžio, yra labai svarbi ne tik gydytojui, bet ir ligoniui. Ligoniai tai padeda planuoti savo ateities veiklą, o gydytojui – spręsti dėl priešvirusinio gydymo paskyrimo būtinumo ir skubotumo (Seef LB 2002; Zein NN 2003).

Pirmojoje studijoje mes apibūdinome klinikinius (ligonių amžius, ligos trukmė, alkoholio vartojimas ir rūkymas, užsikrėtimo HCV kelias ir amžius užsikrėtimo HCV metu), laboratorinius (ALT, AST aktyvumas, HCV genotipas) ir morfologinius (histologinis uždegimo aktyvumas, fibrozės ir steatozės laipsnis kepenyse), sergančiųjų LHC, ligos raiškos ypatumus bei įvertinome šių ligos ypatumų reikšmę. Studijoje dalyvavo 141 ligonis, sergantis LHC. Iš jų: anksčiau negydyti ligoniai – 58,2 proc., ligoniai, kurie jau buvo gydyti IFN, tačiau gydymas jiems buvo neefektyvus – 28,4 proc. ir ligoniai, kuriems po gydymo IFN, liga atsinaujino – 13,5 proc. Nustatėme, kad visi studijoje dalyvavę tiriamieji yra homogeniški pagal amžių, lytį, ALT ir AST aktyvumą bei KMI.

Poynard T. nuomone, sergančiųjų LHC amžius yra vienas iš svarbių faktorių, turinčių didelės įtakos fibrozės progresavimo greičiui. Jis nustatė, kad yra aiškus, tiesioginis amžiaus, biopsijos atlikimo metu, ir ligos trukmės ryšys su kepenų fibrozės išreikštumu (Poynard T 2004). Ligonio amžius HCV užsikrėtimo metu taip pat gali lemti greitesnį fibrozės

progresavimą. Nustatyta, kad vyresniems kaip 60 metų amžiaus ligoniams, sergantiems LHC, kepenų fibrozės progresavimo tikimybė per metus yra 300 kartų didesnė, negu tiems, kurių amžius užsikrėtimo metu yra 21–40 metų (Poynard T et al. 2001; 2004). Tačiau minėtas autorius nenustatė ligonio amžiaus ir ligos trukmės ryšio su histologiniu kepenų uždegimo aktyvumu. Mūsų studijos rezultatai taip pat parodė ligonių amžiaus ir menamos ligos trukmės ($r=0,373$, $p=0,001$) bei amžiaus ir kepenų fibrozės ($r=0,391$, $p<0,001$) tarpusavio ryšį. Kadangi mūsų tyrime dalyvavę ligoniai buvo vyresni nei 40 metų ($48,1 \pm 14,1$ metų), jų menama ligos trukmė buvo gana ilga ($18,6 \pm 10,1$ metų), manome, kad šie faktoriai galėjo lemti tirtų ligonių morfologinius pakitimus kepenyse. Nustatėme, kad 17,7 proc. ligonių buvo rasti morfologiniai kepenų cirozės požymiai. Kaip ir Poynard T. mes nenustatė ligonių amžiaus ir ligos trukmės ryšio su histologiniu kepenų uždegimo aktyvumu.

Gausus alkoholio vartojimas (>3 SAV/d) ir rūkymas yra papildomi faktoriai, kurie gali skatinti greitesnį kepenų fibrozės progresavimą į cirozę. Nustatytas aiškus HCV ir gausaus alkoholio (>50 g/d) vartojimo ryšys su pagreitinėjusiu kepenų fibrozės progresavimu (Seef LB 2002; Higuchi M 2002; Zein NN 2003). Yra labai nedaug prieštarinių duomenų apie mažesnio alkoholio kiekio (< 50 g/d) ir rūkymo įtaką greitesniam kepenų fibrozės progresavimui. Hezode C. nustatė, kad rūkymas, nepriklausomai nuo alkoholio vartojimo, pablogina uždegiminius pakitimus kepenyse, tačiau nebuvo nustatytas fibrozės išreikštumo ryšys su surūkomo tabako kiekiu per dieną ar per visą gyvenimą (Hezode C et al. 2003). Kadangi 71,6 proc. mūsų studijoje dalyvavusių ligonių teigė, kad nerūko, dauguma (53,9 proc.) teigė, kad visiškai nenaudoja alkoholio, o gausiai naudojętys alkoholį ligoniai nebuvo įtraukiami į studiją, mes išsamiau neanalizavome sunaudoto alkoholio kiekio ir rūkymo ryšio su morfologiniais kepenų pakitimais.

Labai svarbus yra HCV infekcijos perdavimo būdo (kelio) žinojimas. Ši informacija padeda anksčiau išaiškinti ligonius, kurie gali būti infekuoti HCV, anksčiau jiems pradėti priešvirusinį gydymą ir tokiu būdu užkirsti kelią tolesniam HCV infekcijos plitimui bei ligos progresavimui. Tarp mūsų studijoje dalyvavusių tiriamųjų 27,7 proc. ligonių, kaip galimą HCV perdavimo būdą, nurodė kraujo perpylimą; 17,7 proc. – donorystę. Tik 2,1 proc. ligonių nurodė, kad HCV galėjo užsikrėsti naudodami intraveninius narkotikus, o 0,7 proc. nurodė kitus galimus užsikrėtimo HCV būdus: tatuiruotės, hemodializė, darbas medicinos įstaigose.

Nors medicininėje literatūroje skelbiami epidemiologinių studijų rezultatai rodo, kad per pastarąjį dešimtmetį daugelyje ekonomiškai išsivysčiusių pasaulio šalių žymiai sumažėjo ligonių, kurie HCV užsikrėtė perpilant kraują ir labai padidėjo ligonių, kurie HCV užsikrėtė naudodami intraveninius narkotikus (Alter MJ 2002), įvertinę mūsų tyrimo duomenis galima teigti, kad Lietuvoje kol kas pagrindinis HCV užsikrėtimo kelias išlieka kraujo perpylimas ir

donorystė. Tai gali būti dėl to, kad dauguma tyrime dalyvavusių ligonių HCV galėjo užsikrėsti iki 1993 metų, kadangi tik nuo 1993 metų Lietuvoje buvo pradėti tirti antikūnai prieš HCV. Šią mintį patvirtina ir tai, kad tyrime dalyvavusių ligonių buvo gana ilga ($18,6 \pm 10,1$ metų) menama ligos trukmė, tai, kad didesnė (27,7 proc.) dalis jų nurodė, jog HCV užsikrėtė perpilant kraują, o 17,7 proc. – donorystę. Įvertinę HCV infekcijos perdavimo kelio ryšį su lytimi, nustatėme, kad tik darant tatuiruotes HCV dažniau užsikrėtė vyrai, nei moterys ($p < 0,05$). Patikimo ryšio tarp kitų HCV infekcijos perdavimo būdų ir lyties nenustatėme.

Medicininės literatūros duomenimis nuo 10 iki 30 proc. ligonių, kurie yra infekuoti HCV, nepavyksta išsiaiškinti HCV infekcijos perdavimo būdo (Alberti A et al. 2003). Mūsų studijos duomenimis net 43,3 proc. ligonių nepavyko sužinoti, koku būdu jie užsikrėtė HCV infekcija. Manome, kad daugumai šių ligonių HCV infekcija galėjo būti perduota jatrogeniniu keliu medicininėse įstaigose vartojant daugkartinio naudojimo medicininius instrumentus.

Nors ALT ir AST yra svarbiausi biocheminiai kepenų uždegimo žymenys, tačiau daugelis užsienio autorių atžymi, kad šių fermentų aktyvumo padidėjimas ne visada atspindi morfologinių pakitimų kepenyse laipsnį ir kad yra silpnas ALT ir AST aktyvumo padidėjimo ryšys su histologiniu kepenų uždegimo aktyvumu (Johnston DE 1999; Pratt DS et al. 2000; Fontana RJ et al. 2002; Rossini A et al. 1997; Alberti A et al. 2003). Kai kada ligoniams, sergantiems LHC, ALT ir AST, aktyvumo padidėjimas gali būti susijęs ne tik su HCV infekcijos sąlygotu uždegimu, bet ir su kepenų suriebėjimu dėl nutukimo ar dėl gausesnio alkoholio naudojimo (Fontana RJ et al. 2002; Johnston DE 1999; Pratt DS et al. 2000). Kai yra tipiškas HCV infekcijos sukeltas kepenų pažeidimas, ALT aktyvumas dažniausiai padidėja daugiau nei AST (Johnston DE 1999; Anderson FH et al. 2000; Assy N et al. 2000). Mūsų tyrimo rezultatai parodė patikimą ALT ir AST aktyvumo padidėjimo tarpusavio ryšį ($r = 0,505$, $p = 0,001$). Tai rodo, kad sergant LHC, abu biocheminiai kepenų uždegimo žymenys (ALT ir AST) yra diagnostškai svarbūs ir reikšmingi. Nors tirtiems ligoniams buvo nustatytas gana didelis ALT ($150,9 \pm 140,6$ TV/l) ir AST ($100,2 \pm 72,4$ TV/l) aktyvumo padidėjimas, tačiau mes nenustatėme šių fermentų aktyvumo padidėjimo ryšio su histologiniu kepenų uždegimo aktyvumu. Šie rezultatai patvirtino, kad ligoniams, sergantiems LHC, yra silpnas ALT ir AST aktyvumo padidėjimo ryšys su histologiniu kepenų uždegimo aktyvumu ir parodė, kad tik kepenų biopsija ir histologinis bioptato ištirimas gali padėti įvertinti esamus morfologinius pakitimus kepenyse.

Kadangi sergantiems LHC ALT ir AST aktyvumas gali padidėti ir dėl kitų priežasčių, mes įvertinome šių fermentų aktyvumo padidėjimo ryšį su sunaudoto alkoholio kiekiu ir nustatėme, kad AST aktyvumo padidėjimas yra susijęs su alkoholio vartojimo gausumu. Tarp vartojančių alkoholį ligonių AST aktyvumas buvo didesnis ($124,9 \pm 65,3$ TV/l) nei tarp alkoholio

nevartojančių ligonių ($92,3 \pm 78,6$ TV/l), $p < 0,05$. Šie duomenys patvirtina AST, kaip galimo alkoholio vartojimo indikatorius, reikšmę (Haber PS et al. 2003).

Kepenų ligų diagnostikoje yra svarbus ne tik ALT ir AST aktyvumo, bet ir šių fermentų tarpusavio santykio įvertinimas. Ligoniams, kurie serga LHC ir nevartoja alkoholio, AST/ALT santykio padidėjimas daugiau negu vienas leidžia įtarti išreikštą kepenų fibrozę arba jau susiformavusią cirozę (Fontana RJ et al. 2002; Giannini E et al. 1999; Anderson FH et al. 2000). Mūsų tyrimo duomenimis buvo nustatytas nestiprus, bet statistiškai patikimas fibrozės ir AST/ALT santykio ryšys ($r=0,396$, $p < 0,001$). Tuo tarpu nenustatėme AST/ALT santykio ryšio su histologiniu kepenų uždegimu ($p > 0,05$).

Ligoniams, sergantiems LHC, yra gana dažnos įvairios ekstrahepatinės HCV infekcijai būdingos ligos formos: mišri krioglobulinemija, odos porfirija, membranoproliferacinis glomerulonefritas, leukocytoklastinis vaskulitas, artralgija, mialgija, parastezijos. Jos pasireiškia apie 74 proc. ligonių (Medina J 2004; Agnello V 2004). Nors ekstrahepatinių HCV infekcijai būdingų ligos formų patogenezė nėra visai aiški, tačiau manoma, kad HCV infekcija gali turėti įtakos šių ligų atsiradimui ir jų eiga gali priklausyti nuo sėkmingo priešvirusinio HCV infekcijos gydymo rezultatų (Medina J 2004; Agnello V 2004). Ligoniams, sergantiems LHC, ekstrahepatinės HCV infekcijai formos, o taip pat ir kitos gretutinės ligos, gali nulemti ne tik greitesnį apsisprendimą pradėti priešvirusinį gydymą, bet gali lemti ir priešvirusinio gydymo rezultatus (Cacoub P et al. 2000). Kai kurios gretutinės ligos (sunkios eigos cukraligė, skydliaukės patologija, autoimuninės ligos, išeminė širdies liga, anemija, inkstų funkcijos nepakankamumas ir kt.) gali būti kontraindikacija priešvirusinio gydymo paskyrimui (Main J et al. 2004). Mes nustatėme, kad tik trys tyrime dalyvaujantys ligoniai serga HCV infekcijai būdingomis ekstrahepatinėmis ligos formomis: 2 (1,4 proc.) ligoniams buvo diagnozuotas membranoproliferacinis glomerulonefritas, 1 (0,7 proc.) – odos porfirija. Didžioji dalis (90,1 proc.) ligonių neigė sergantys kitomis vidaus organų ligomis.

Šiuo metu yra žinomi šeši skirtingi HCV genotipai ir daugiau negu 90 potipių (1a, 1b, 2a, 2b ir kt.) (Hoofnagle JH 2002). Plačiausiai pasaulyje yra paplitę 1a ir 1b HCV potipiai (Mondelli MU et al. 1999; Trepo C 1999). Jie sudaro apie 60 proc. pasaulinės HCV infekcijos. Roffi L. ir Poynard T. duomenimis, galima didesnė 1b-HCV potipio įtaką cirozės išsivystymui, tačiau šių duomenų nepakanka, kad būtų galima teigti, jog infekuotumas skirtingais HCV genotipais lemia greitesnį fibrozės progresavimą (Roffi L et al. 1998; Poynard T et al. 2001). Užsienio mokslininkų darbai parodė, kad HCV genotipas yra nepriklausomas priešvirusinio gydymo rezultatus nulemiantis veiksnys. Šiuo požiūriu HCV genotipų reikšmė yra žymiai svarbesnė (Marcellin P 1999; Mondelli MU et al. 1999; Rosenberg PM 2001; Maertens G et al. 1997; Pawlotsky JM 2002).

Gera žinoma HCV genotipų ryšys su HCV infekcijos perdavimo būdu. Nustatyta, kad 1 ir 2 – HCV genotipu dažniau užsikrečia 50–70 metų amžiaus žmonės, tie žmonės, kuriems HCV infekcija buvo perduota perpilant kraują, arba kai nepavyksta išaiškinti HCV infekcijos perdavimo būdo. Jauni žmonės, kurie vartoja intraveninius narkotikus, dažniau yra infekuoti 3 – HCV genotipu (Guido M 1996; Kleter B 1998; Simmonds P 1999). Mūsų studijos ligoniams ištyrus HCV genotipą, nustatyta, kad didžiausia dalis (82,0 proc.) jų buvo infekuoti 1-HCV genotipu, 1b potipiu (73 proc.). Kiti (2 ir 3 – HCV genotipai) buvo nustatyti tik 18,0 proc. ligonių. Ištyrus HCV genotipų paplitimą tarp kraujo donorų Lietuvoje, nustatyta, kad 54 proc. žmonių yra infekuoti 1b-HCV genotipu (Ambrozaitis A et al. 1994; 1995). Minėtų autorių ir mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad Lietuvoje vyrauja infekuotumas 1-HCV genotipu (1b potipis). Didelį mūsų studijoje dalyvavusių ligonių infekuotumą 1–HCV genotipu galėjo nulemti tai, kad 27,7 proc. ligonių HCV infekcija užsikrėtė kraujo perpylimo metu, net 43,3 proc. ligonių nebuvo nustatytas HCV perdavimo kelias ir tik pavieniai ligoniai HCV infekcija užsikrėtė vartodami intraveniniu narkotikus.

LHC diagnozės nustatymui dažniausiai pakanka įvertinti transaminazių aktyvumą ir atlikti virusinius tyrimus (anti-HCV ir HCV RNR), kurie patvirtina šią diagnozę. Morfologinių pakitimų kepenyse įvertinimas, nustatant LHC diagnozę, nėra būtinas (Bain VG et al. 2004). Tačiau morfologinių kepenų pakitimų – histologinio kepenų uždegimo aktyvumo ir fibrozės laipsnio - įvertinimas yra labai svarbus ir būtinas prieš pradedant priešvirusinį gydymą, kadangi nuo histologinių pakitimų išreikštumo kepenyse priklauso priešvirusinio gydymo paskyrimas (Chapoutot C et al. 2000; Dienstag JL 2002; Fontana RJ et al. 2002). Dabartinės Amerikos, Europos, Kanados, Didžiosios Britanijos ir Lietuvos LHC gydymo metodinės rekomendacijos pataria visiems ligoniams, kuriems nėra kontraindikacijų, prieš gydymo paskyrimą atlikti kepenų biopsiją ir įvertinti morfologinius kepenų pakitimus (EASL Consensus Statement 1999; Ambrozaitis A, et al. 2003; NIH Consensus Development Conference 1997; 2002; Canadian consensus conference 2000; Booth JC et al. 2001). Gydymą rekomenduojama skirti tiems ligoniams, kuriems yra vidutinis kepenų uždegimo aktyvumas ir yra nustatoma 2 laipsnio arba didesnė fibrozė kepenyse.

Kadangi morfologiniai pokyčiai kepenyse kinta lėčiau, negu klinikinė ligos eiga, todėl histologiniai pakitimai kepenyse dažniausiai yra vertinami praėjus 1–1,5 metų po gydymo. Medicininėje literatūroje mes neradome duomenų apie ankstyvųjų histologinių kepenų pakitimų įvertinimą praėjus 24-ioms savaitėms nuo gydymo IFN ir RBV pradžios. Neradome duomenų apie histologinių kepenų uždegimo požymių ir jų ryšio su priešvirusinio gydymo rezultatais detalesnės analizės.

Įvertinę histologinius kepenų pakitimus tirtiems ligoniams nustatėme, kad anksčiau negydytų ligonių HAI yra didesnis negu tų ligonių, kurie buvo gydyti IFN, bet po gydymo jiems liga atsinaujino ($p < 0,05$). Taip pat nustatėme, kad ligoniams, kurie buvo gydyti IFN, yra mažesnis židininės nekrozės ir vartų uždegimo aktyvumo laipsnis kepenyse ($p < 0,05$). Manome, kad šiuos histologinius kepenų pakitimus (mažesnis HAI, židininės nekrozės ir vartų uždegimo aktyvumo laipsnis) ligoniams, kurie jau buvo gydyti, galėjo lemti teigiamas ankstesnio gydymo IFN poveikis kepenų uždegimo aktyvumui.

Medicininės literatūros duomenimis 30–70 proc. ligonių, sergančių LHC, kepenyse yra nustatoma steatozė (Adinolfi LE et al. 2001; Wyat J et al. 2004). Riebalų susikaupimas kepenyse ligoniams, sergantiems LHC, gali būti dėl kelių priežasčių: 1) tiesioginio citopatinio HCV poveikio; 2) dėl organizmo faktorių; 3) dėl abiejų faktorių kartu (Alberti A 2003). Daliai ligonių organizmo faktoriai – nutukimas, cukrinis diabetas, gausus alkoholio vartojimas - gali lemti „metabolinės“ steatozės atsiradimą kepenyse. Tačiau kitiems ligoniams, kuriems šių faktorių nėra, steatozė dažniausiai yra susijusi su pačiu HCV ir jo sukeliama „virusinė“ steatozė (Alberti A 2003). „Metabolinė“ steatozė, kuri yra susijusi su nutukimu, dažniau nustatoma ligoniams, kurie būna infekuoti 1–HCV arba 2–HCV genotipu, tuo tarpu „virusinė“ steatozė labiau būdinga 3–HCV genotipu infekuotiems ligoniams (Rubbia-Brandt L et al. 2000). Mūsų studijos duomenimis, steatozė buvo nustatyta 67,4 proc. ligonių. Įvertinę steatozės ryšį su KMI ir suvartojamo alkoholio kiekiu, nustatėme, kad ligoniams, kuriems buvo mažesnis KMI ir kurie nenaudojo alkoholio, kepenyse buvo rasta mažesnio laipsnio steatozė nei ligoniams, kurie vartojo alkoholį ir buvo didesnės kūno masės ($p < 0,05$). Šie duomenys leidžia galvoti, kad 67,4 proc. studijoje dalyvavusių ligonių steatozė galėjo būti „metabolinės“ kilmės. Šią mintį patvirtina dar ir tai, kad dauguma (82,0 proc.) studijos ligonių buvo infekuoti 1–HCV genotipu ir tik 18,0 proc. ligonių buvo nustatyti kiti HCV genotipai.

***Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse nustatymas ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C**

Klinikiniuose tyrimuose įvairiais aspektais (Copola N et al. 2003; Dore MP et al. 2002; Ponzeto A et al. 2000; Giannini E et al. 2003) yra analizuojamas *Helicobacter* genties bakterijų ryšys su LHC ir kitomis kepenų ligomis. Manoma, kad *Helicobacter* genties bakterijos sekretuodamos kepenims specifinius toksinus, sukelia hepatocitų nekrozę ir tokiu būdu in vivo paskatina lėtinio kepenų uždegimo progresavimą (Pellicano R et al. 2004). Mokslininkų nuomonės yra skirtingos ir neaišku, ar *Helicobacter* genties bakterijos, kaip papildomas veiksnys, gali pasunkinti viruso sukeltą kepenų uždegimą ir turėti įtakos ligos progresavimui į kepenų cirozę bei pirminį kepenų vėžį, ar ne (Nilsson I et al. 2000; Fagoonee S et al. 2001;

Dore MP et al. 2002). Ponzetto A. ir bendraautoriai mano, kad *H. pylori* infekcija gali dalyvauti kepenų cirozės, susijusios su HCV infekcija, patogenezėje ir net galimas *Helicobacter* genties bakterijų įtraukimas į pirminio kepenų vėžio išsivystymą (Ponzetto A et al. 2003).

Nuomonės apie *Helicobacter* genties bakterijų patekimą į kepenis taip pat yra labai įvairios. Galvojama, kad ligoniams, kurie yra infekuoti *H. pylori*, *Helicobacter* genties bakterijų patekimas į kepenis galimas 2 pagrindiniais keliais: per tulžies latakus (tulžyje buvo rastos *Helicobacter* bakterijos (Nilsson I et al. 2000; Wadstrom T 1998) arba per portinę kraujotaką kartu su šias bakterijas fagocitavusiais makrofagais (Suerbaum S et al. 2002; Pellicano R et al. 2004). Kitų autorių nuomone, *Helicobacter* genties bakterijų patekimą į kepenis lemia citochromo P-450 metabolinio aktyvumo kepenyse sutrikimas (Giannini E et al. 2003). Nors *Helicobacter* genties bakterijų reikšmė kepenų ligoms nėra aiški, yra duomenų, kad kai kuriais atvejais ekstragastrinį bakterijų pasklidimą gali sąlygoti cholestazė (Lin TT et al. 1995).

Mokslinėje studijoje, kurioje 20 ligonių, sergančių LHC, bei 34 ligoniams, kurie sirgo kitomis lėtinėmis kepenų ligomis, PGR metodo pagalba ištyrę *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse bei kraujo serume *H. pylori* antikūnus, nustatėme, kad dauguma (87 proc.) studijoje dalyvavusių ligonių buvo infekuoti *H. pylori*. Šie ligoniai buvo vyresni nei *H. pylori* neinfekuoti ligoniai ($p < 0,05$). Tai atitinka gerai žinomus duomenis, kad jaunesniame amžiuje infekuotumas *H. pylori* yra mažesnis nei vyresnio amžiaus žmonėms (Kupčinskas L et al. 1999).

Helicobacter genties bakterijų DNR buvo rastos 13 (24,1 proc.) ligonių, kurie sirgo LHC ir kitomis kepenų ligomis. Visi ligoniai, kuriems kepenyse buvo nustatyta *Helicobacter* genties bakterijų DNR, buvo infekuoti *H. pylori*. Tik 3 (18,8 proc.) iš 20 ligonių, sergančių LHC ir 10 (32,3 proc.) iš 34 ligonių, sergančių kitomis kepenų ligomis buvo rasta *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse. Vienam iš 3 ligonių, sergančių LHC, jau buvo susiformavusi kepenų cirozė.

Kadangi sergantiems LHC (tarp kurių tik vienas ligonis sirgo kepenų ciroze) *Helicobacter* genties bakterijų DNR kepenyse buvo nustatytos rečiau (18,8 proc.), negu sergantiems kitomis lėtinėmis kepenų ligomis (32,3 proc.), manome, kad *Helicobacter* genties bakterijų radimas kepenyse yra nespecifinis fenomenas ir tai nėra HCV sukulto kepenų uždegimo progresavimą nulemiantis požymis.

Ligonių, sergančių lėtiniu hepatitu C, gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu efekto įvertinimas ir požymių, lemiančių gydymo rezultatus, nustatymas

Per pastaruosius dešimt metų buvo išbandyti įvairūs vaistai ir pasiekti geri rezultatai, įdiegiant naujus lėtinės HCV infekcijos gydymo metodus. Tačiau, nežiūrint priešvirusinio gydymo pasiekimų, iki šiol apie 40–50 proc. ligonių, sergančių LHC, nepavyksta pasiekti

ilgalaikio HCV išnaikinimo (Pearlman BL 2004). Todėl daug metų mokslininkai tyrinėja įvairius su HCV, su žmogaus organizmu susijusius požymius bei išorinius aplinkos faktorius, kurie gali turėti įtakos priešvirusinio gydymo rezultatams, o taip pat padėtų kuo anksčiau numatyti tolimuosius LHC gydymo rezultatus. Tarp visų požymių, kurie yra įvertinami prieš pradedant priešvirusinį gydymą, pastoviausi, tolimuosius gydymo rezultatus nulemiantys veiksniai yra HCV genotipas ir HCV viremija (Lee SS 2003). Taip pat su geresniais tolimaisiais gydymo IFN ir RBV rezultatais yra siejami atvejai: cirozės nebuvimas, vartų srities fibrozė, ligonio amžius <40 metų, trumpesnė ligos trukmė (Fried MW et al. 2002; Manns MP et al. 2001; Hadziyannis SJ et al. 2004; Davis GL et al. 2003; McHutchison JG et al. 2002; Romero-Gomez M et al. 2003). Siekiant geresnių priešvirusinio gydymo rezultatų labai svarbūs yra ne tik minėti požymiai, kurie yra įvertinami gydymo pradžioje, bet ir kai kurie priešvirusinio gydymo metu vertinami faktoriai. Ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas bei numatyto vaistų vartojimo režimo laikymasis lemia geresnius tolimuosius priešvirusinio gydymo rezultatus. Žinant šiuos prieš gydymą ir gydymo metu įvertinamus požymius, galima anksti numatyti kuriems ligoniams yra tikėtini geri tolimieji gydymo rezultatai (Davis GL 2003; Lee SS et al. 2003). Nors daugelyje pasaulio šalių pastaruosius keletą metų ligoniai, sergantys LHC, yra gydomi PEG IFN ir RBV, tačiau dėl aukštos PEG IFN kainos ne visose šalyse, sergantiems LHC, gydymas PEG IFN ir RBV yra prieinamas. Lietuvoje ir kitose Baltijos šalyse iki dabar IFN ir RBV derinys yra standartinis ligonių, sergančių LHC, gydymo metodas. Todėl ir toliau labai svarbus išlieka klinikinis gydymo IFN ir RBV rezultatų vertinimas.

Trečiojoje mokslinėje studijoje, kurioje įvertinome gydymo IFN ir RBV efektą bei požymius, lemiančius gydymo rezultatus, dalyvavo 123 ligoniai. Į tolesnę duomenų analizę nebuvo įtraukti 6 ligonių, kurie po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaitių atsisakė pakartotinos kepenų biopsijos ir 12 (8,5 proc.) ligonių, kuriems dėl pašalinių vaistų veikimo reiškinių gydymas buvo nutrauktas anksčiau numatyto laiko, duomenys. Visi studijoje dalyvavę ligoniai buvo homogeniški pagal lytį, amžių, KMI, ALT aktyvumą, HAI ir fibrozės laipsnį ($p>0,05$). Vidutinis ligonių amžius buvo $47,1 \pm 14,6$ metų. Studijoje dalyvavo 68 (55,3 proc.) vyrai ir 55 (44,7 proc.) moterys. Į studiją buvo įtraukti 68 (55,3 proc.) anksčiau priešvirusiniais vaistais negydyti ligoniai, 37 (30,1 proc.) ligoniai, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus, ir 18 (14,6 proc.) ligonių, kuriems po sėkmingo gydymo IFN liga atsinaujino.

Medicininėje literatūroje skelbiami klinikinių studijų rezultatai rodo, kad 3,8–27,1 proc. ligonių, kurie buvo gydyti priešvirusiniais vaistais, dėl įvairių priežasčių (pašalinių vaistų veikimas, numatyto vaistų vartojimo režimo nesilaikymas) anksčiau numatyto laiko yra baigiamas priešvirusinis gydymas (Pearlman BL 2004). Trečdaliui ligonių dėl pašalinių gydymo IFN ir RBV reiškinių, tenka sumažinti vaistų dozę (Fried MW et al. 2002; Manns MP

et al. 2001; Dieterich DT et al. 2003; Zeuzem S et al. 2000). Būtinybė dėl pašalinių reiškinių sumažinti vaistų dozę turi įtakos ir vaistų vartojimo režimo laikymuisi (Mulhall BP et al. 2005; Davis GI et al. 2003; Pearlman BL 2004). Mūsų studijos rezultatai yra panašūs į medicininėje literatūroje skelbiamus tyrimų duomenis. Kaip buvo minėta, 8,5 proc. studijoje dalyvavusių ligonių dėl atsiradusių pašalinių vaistų veikimo reiškinių gydymas IFN ir RBV buvo nutrauktas anksčiau numatyto laiko. Nustatėme, kad 96 proc. ligonių laikėsi nustatyto vaistų vartojimo režimo. Tai reiškia, kad per visą gydymo laikotarpį ligoniai suvartojo daugiau kaip 80 proc. skiriamo IFN ir RBV bei abu vaistus vartojo ilgiau kaip 80 proc. numatytos gydymo trukmės. Šiuos mūsų tyrimo rezultatus galėjo lemti gera ligonių motyvacija, tinkamas gydymo svarbos išaiškinimas ligoniams ir tai, kad dauguma (90,1 proc.) ligonių nesirgo kitomis vidaus organų ligomis.

Mokslinėje literatūroje yra daug kontroversiškų pasisakymų apie požymius, kurie yra vertinami priešvirusinio gydymo metu: ankstyvą viruso išnaikinimo efektą (HCV RNR pokyčius), biocheminių rodiklių normalizavimosi efektą (ALT aktyvumo pokyčius), bei histologinių rodiklių pagerėjimo efektą (HAI ir fibrozės pokyčius). Focaccia R. ir bendraautorai mano, kad svarbu yra tai, kad ne kiekvienas faktorius, kuris yra susijęs su gerais gydymo rezultatais, gali būti gerus gydymo rezultatus lemiančiu požymiu (Focaccia R et al. 2002). Kadangi gydymo efektas vertinamas skirtingais parametrais, kol kas nėra nustatytas patikimas viruso išnaikinimo, biocheminių rodiklių normalizavimosi ir histologinių rodiklių pagerėjimo efekto tarpusavio ryšys. Kyla abejonių ir dėl teisingo gydymo rezultatų įvertinimo (Lee SS 2003). Abejojama, ar skirtingi požymiai gali vienodai nulemti gydymo rezultatus ir ar tie požymiai gali padėti numatyti tokias LHC komplikacijas, kaip cirozė, kepenų funkcijos nepakankamumą ir pirminį kepenų vėžį. Nežiūrint kontroversiškų pasisakymų apie požymius, kurie gali turėti įtakos gydymo rezultatams, pagrindiniai LHC išgyjimo surogatiniai žymenys ir toliau išlieka: stabilus HCV RNR išnykimas bei teigiami histologinio kepenų uždegimo aktyvumo ir fibrozės pokyčiai po gydymo (Hoofnagle JH et al. 1997; Abergel A et al. 2004).

Palyginamieji klinikiniai tyrimai įrodė, kad ligonių, sergančių LHC, gydymas IFN ir RBV yra du kartus efektyvesnis negu gydymas IFN monoterapija (McHutchinson JG et al. 1998; Poynard T et al. 1998, Reichard et al. 1998, Wright TL 2002; Medina J et al. 2003). Nustatyta, kad ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas pasiekiamas 35–45 proc. ligonių, kurie buvo gydyti IFN ir RBV, kai tuo tarpu, gydant IFN monoterapija, tik 10–15 proc. ligonių pasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (Teon NC et al. 2004; Veldt BJ et al. 2004). Tačiau IFN monoterapija, kaip ir gydymas IFN ir RBV deriniu, yra gana efektyvus siekiant histologinio kepenų uždegimo pagerėjimo. 60 proc. ligonių, kurie buvo gydyti IFN monoterapija ir 68 proc.

ligonių, gydytų IFN ir RBV, buvo pasiekiamas histologinis kepenų uždegimo pagerėjimas (McHutchinson JG et al. 1998; Poynard T et al. 1998, Reichard et al. 1998, Wright TL 2002).

Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad 80 proc. atvejų geri ankstyvieji gydymo rezultatai lemia ir gerus tolimuosius gydymo IFN ir RBV rezultatus (Bacer DE 2003). Ankstyvųjų gydymo rezultatų prognozinė vertė buvo įrodyta akloje, randomizuotoje, multicentrinėje studijoje, kurioje dalyvavo 1121 ligonis (Fried MW et al. 2002). Nustatyta, kad po gydymo IFN ir RBV, 52 proc. ligonių, kurie pasiekė ankstyvąjį viruso išnaikinimo efektą, 44 proc. pasiekė ir ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą. Ankstyvųjų gydymo rezultatų svarbą, numatant tolimuosius gydymo IFN ir RBV rezultatus, patvirtina ir mūsų studijos duomenys. 65,7 proc. ligonių, kurie po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaitių pasiekė ankstyvąjį viruso išnaikinimo efektą, buvo pasiektas ir ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas.

Kaip jau buvo minėta, pirmosios studijos rezultatų aptarime, ALT aktyvumo padidėjimo ryšys su histologiniu uždegimo aktyvumu kepenyse yra silpnas ir ne visada atspindi morfologinių pakitimų kepenyse laipsnį. Todėl ALT aktyvumo, apibūdinant biocheminių rodiklių normalizavimosi efektą, vertinimas gydymo metu yra diskutuotinas. Nors ankstyvas ALT sumažėjimas iki normalaus lygio, įvertinant gydymo efektą, yra geras požymis, tačiau jis nėra pakankamai svarbus viruso išnaikinimo ar histologinių rodiklių pagerėjimo efektą nulemiantis požymis (EASL Consensus Statement 1999; NIH Consensus Statement 2002). Mes palyginome ankstyvuosius (po 24-ių savaitių) gydymo IFN ir RBV rezultatus tarp anksčiau negydytų ligonių ir ligonių, kurie jau buvo gydyti IFN, ir nustatėme, kad ankstyvojo viruso išnaikinimo (HCV RNR pokyčiai), biocheminių rodiklių normalizavimosi (ALT pokyčiai), histologinių rodiklių pagerėjimo ir kompleksinio gydymo efekto rezultatai yra geresni anksčiau negydytiems ligoniams. Tačiau tik ankstyvasis histologinių rodiklių pagerėjimo efektas patikimai dažniau buvo pasiektas anksčiau negydytiems ligoniams (89,7 proc.), lyginant su ligoniais, kurie buvo gydyti IFN (65,5 proc.), $p < 0,05$. Mūsų tyrimo rezultatai yra panašūs, kaip Speičienės D. ir bendraautorių paskelbti duomenys. Savo darbe jie taip pat nustatė, kad geriausi ankstyvieji gydymo IFN ir RBV rezultatai buvo pasiekti anksčiau negydytiems ligoniams (Speičienė D et al. 2003).

Gydant sergančiuosius LHC, pagrindinis ir svarbiausias gydymo tikslas yra pasiekti ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą. Tolimuosius gydymo rezultatus gali lemti įvairūs faktoriai. Tai ir ligonių amžius <40 metų, trumpesnė ligos trukmė, moteriška lytis, mažesnis fibrozės laipsnis kepenyse, ALT/AST koeficientas (Fried MW et al. 2002; Manns MP et al. 2001; Hadziyannis SJ et al. 2004; Davis GL et al. 2003; McHutchison JG et al. 2002; Romero-Gomez M et al. 2003). Tačiau tolimuosius gydymo rezultatus gali lemti ir ankstesnio priešvirusinio gydymo rezultatai. Geresni gydymo IFN ir RBV rezultatai yra pasiekiami tiems ligoniams,

kuriems po gydymo IFN liga atsinaujina, lyginant su ligoniais, kuriems gydymas IFN būna neefektyvus. Užsienio autorių duomenimis, po gydymo IFN ir RBV deriniu 50 proc. ligonių, kuriems po gydymo IFN liga atsinaujina, yra pasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (Davis GL et al. 1998; Komanduri S et al. 2002). Tuo tarpu tik 14 proc. - 20 proc. ligonių, kuriems gydymas IFN buvo neefektyvus, po gydymo IFN ir RBV deriniu yra pasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (Saracco G et al. 2001).

Mūsų studijos duomenimis, 20,3 proc. ligonių, kurių dauguma (82,0 proc.) buvo infekuoti 1-HCV genotipu, po gydymo IFN ir RBV deriniu buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas. Vertinant ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto rezultatus nenustatėme statistiškai patikimo skirtumo tarp ligonių, kurie anksčiau nebuvo gydyti, ir ligonių, kurie jau buvo gydyti IFN ($p > 0,05$). Tačiau stebėjome tendenciją, kad anksčiau negyti ligoniai turi didesnę tikimybę pasiekti ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą, negu tie ligoniai, kurie anksčiau buvo gydyti IFN. Mūsų studijos rezultatai yra panašūs, kaip ir Speičienės D. bei užsienio autorių skelbiami duomenys (Garry L et al. 2001; Speičienė D et al. 2003; Shalm S et al. 1997). Jie patvirtina, kad gydymo IFN ir RBV rezultatai yra blogesni tiems ligoniams, kuriems ankstesnis gydymas IFN buvo neefektyvus.

Įvertinę ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto ryšį su ilgalaikiu biocheminių rodiklių normalizavimosi efektu nustatėme, kad visiems ligoniams, kuriems buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, buvo pasiektas ir ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas. Tačiau 22 proc. ligonių, kuriems nebuvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, vis dėlto buvo pasiektas ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas. Šie rezultatai patvirtina anksčiau išsakytą mintį, kad kol kas nėra nustatytas patikimas biocheminių rodiklių normalizavimosi efekto ir viruso išnaikinimo efekto tarpusavio ryšys (Lee SS 2003). Mūsų studijos rezultatai parodė, kad net ir neišnaikinus HCV galima pasiekti ankstyvąjį histologinių rodiklių pagerėjimo ir ilgalaikį biocheminių rodiklių normalizavimosi efektą ir tikėtis, kad šiems ligoniams bus mažesnė cirozės ir pirminio kepenų vėžio išsivystymo tikimybė. Tai patvirtina medicininėje literatūroje skelbiami duomenys, kad ligoniai, kuriems yra pasiekiamas histologinių rodiklių pagerėjimo ir biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas, turi mažesnę pirminio kepenų vėžio išsivystymo riziką (Shiratori Y et al. 2000, Lindsay KL 2002).

Nors įvairūs demografiniai (ligonių amžius, trumpesnė ligos trukmė, suvartoto alkoholio kiekis, rūkymas, moteriška lytis, kūno svoris), laboratoriniai (ALT, AST aktyvumas, ALT/AST santykis) ir morfologiniai (mažesnis fibrozės laipsnis kepenyse) požymiai gali nulemti priešvirusinio gydymo efektą, tačiau mes nenustatėme ligonių amžiaus, lyties, menamos ligos trukmės, suvartoto alkoholio kiekio ir rūkymo ryšio su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu. Nors ligonių kūno svoris yra vienas iš požymių, kuris gali nulemti priešvirusinio gydymo

rezultatus, savo darbe mes stebėjome tik tendenciją, kad ligoniai, kurių KMI yra mažesnis, turi didesnę tikimybę pasiekti ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą ($p=0,07$). Bressler B. duomenimis, nutukimas, nepriklausomai nuo HCV genotipo ir cirozės, yra nepalankų gydymo efektą lemiantis veiksnys (Bressler B 2003). Užsienio autorių darbai parodė, kad norint pasiekti gerų tolimųjų gydymo rezultatų, prieš gydymą būtina įvertinti ligonio kūno svorį ir, esant reikalui, jį koreguoti (McHutchison JG et al. 1998; Poynard T et al. 1998). Buvo nustatyta, kad 51 proc. ligonių, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 64 kg, pasiekia ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą ir tik 32 proc. ligonių, kurių kūno svoris yra didesnis kaip 98 kg, pasiekia ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą. (Fried MW et al. 2002).

Mes taip pat nenustatėme ALT ir AST aktyvumo padidėjimo bei histologinių pakitimų kepenyse (HAI, fibrozės, steatozės laipsnio) prieš gydymą ryšio su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu. Todėl galime teigti, kad ne visi tolimuosius gydymo rezultatus lemiantys požymiai (moteriška lytis, jaunesnis amžius, trumpesnė ligos trukmė, mažesnis fibrozės laipsnis) visada yra šiuos gydymo rezultatus nulemiantys požymiai.

HCV genotipas yra vienas iš pagrindinių ir nepriklausomų ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą nulemiančių virusinių požymių (Marcellin P 1998; Mondelli MU et al. 1999; Rosenberg PM 2001). Užsienio autorių duomenimis ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas po 24-ių gydymo IFN ir RBV savaitių yra pasiekiamas 17 proc. 1–HCV genotipu infekuotų ligonių. Jeigu gydymas šiems ligoniams pratęsiamas iki 48 savaitių, ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas padidėja ir yra pasiekiamas 29 proc. ligonių (McHutchison JG et al. 1999). Tiems ligoniams, kurie yra infekuoti 2 ir 3 – HCV genotipu, ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas yra žymiai geresnis ir, priklausomai nuo gydymo trukmės, yra pasiekiamas atitinkamai 65 proc. ir 66 proc. ligonių (McHutchison JG et al. 1999). Kadangi didžioji dalis (82,0 proc.) mūsų tirtų ligonių buvo infekuoti 1–HCV genotipu, ir tik pavieniai ligoniai buvo infekuoti 2 ir 3 – HCV genotipu, mes nenagrinėjome HCV genotipo įtakos gydymo rezultatams. Tačiau galima manyti, kad nedidelį visiškai išgydytų ligonių skaičių (20,3 proc.) galėjo lemti didelis studijoje dalyvavusių ligonių infekuotumas 1–HCV genotipu. Lietuvoje kol kas yra paskelbtas tik vienas darbas, kuriame analizuojamas HCV genotipų ryšys su priešvirusinio gydymo rezultatais. Balčiūnienė L. ištyrė 30 ligonių, gydytų IFN monoterapija ir nustatė, kad ligoniams, kurie infekuoti 2 ir 3 – HCV genotipu, dažniau buvo stebėtas teigiamas gydymo IFN poveikis uždegiminiams kepenų pakitimams (Balčiūnienė L et al. 2002).

Mūsų studijoje ligonių gydymo IFN ir RBV bei stebėjimo po gydymo schema buvo sudaryta pagal Europos hepatologų asociacijos konferencijos „Hepatitis C“ rekomendacijas ir pagal Lietuvos gastroenterologų ir infektologų parengtas LHC gydymo rekomendacijas (Ambrozaitis A et al. 2003; EASL Consensus Statement 1999). Nustatyta, kad HCV viremijos

įvertinimas prieš gydymą yra vienas iš požymių, kuris kartu su HCV genotipu nulemia priešvirusinio gydymo trukmę, o taip pat leidžia numatyti tolimuosius priešvirusinio gydymo rezultatus. Žema HCV viremija ($<800\,000$ TV/ml) dažniausiai yra susijusi su žymiai didesne galimybe pasiekti ilgalaikį viruso išnaikinimo efektą (Lindsay KL 2002; Weiland O et al. 1999; Saracco G et al. 1997). Ligoniams, kuriems nustatyta žema HCV viremija po 24–ių gydymo IFN ir RBV savaitių ilgalaikiai viruso išnaikinimo efekto rezultatai yra 1,5 karto yra geresni, lyginant su tais ligoniais, kuriems HCV viremija yra didelė ($>800\,000$ TV/ml) (Poynard T et al. 1998). Kadangi Lietuvos ir Europos hepatologų rekomendacijose nurodoma, kad gydymo IFN ir RBV efektui įvertinti pakanka kokybinio HCV RNR ištyrimo, mes savo darbe prieš gydymą netyrėme HCV viremijos ir neįvertinome viremijos ryšio su tolimesniais gydymo IFN ir RBV rezultatais.

Kol kas nėra apibendrinančių studijų ir duomenų apie kepenų steatozės ryšį su tolimesniais priešvirusinio gydymo rezultatais. Mokslinėje literatūroje daugiau yra analizuojamas steatozės ir fibrozės tarpusavio ryšys bei steatozės įtaka fibrozės progresavimui. Nors įvairių autorių duomenys apie steatozės ryšį su fibroze yra kontraversiški, tačiau dauguma jų skelbia, kad nepriklausomai nuo kepenų uždegimo aktyvumo, steatozės ryšys su padidėjusiu fibrozės laipsniu kepenyse yra aiškus ir stiprus (Rubbia-Brandt L et al. 2000; Serfaty L et al. 2002; Adinolfi LE et al. 2001; Castera L et al. 2003). Wyatt J. ir bendraautoriai mano, kad steatozė kartu su virusiniais ir šeimininko faktoriais įtakoja fibrozės progresavimą kepenyse. Tačiau jie pastebėjo, kad esant cirozei, ligoniams, sergantiems LHC, steatozė turi tendenciją sumažėti. Manoma, kad tie ligoniai, kuriems ligos pradžioje yra nustatoma žymesnė steatozė, turi didesnę fibrozės progresavimo riziką (Wyatt J et al. 2004). Castera L. ir bendraautoriai pastebėjo, kad ligoniams, kuriems yra pasiekiamas viruso išnaikinimo efektas, ir ypač tiems, kurie infekuoti 3-HCV genotipu, steatozė po gydymo sumažėja (Castéra L et al. 2004). Thomopoulos K.C. retrospektyviai išanalizavo 116 ligonių, sergančių LHC, ir įvertino steatozės ryšį su gydymo rezultatais (Thomopoulos KC et al. 2005). Tyrimo duomenys parodė, kad yra steatozės, kaip nepriklausomo rizikos faktoriaus, kuris gali nulemti gydymo rezultatus, ryšys su tolimesniais gydymo rezultatais. Tiems ligoniams, kuriems prieš gydymą nebuvo nustatyta steatozė kepenyse, statistiškai patikimai dažniau buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas. Įvertinę mūsų studijos rezultatus nustatėme, kad nepriklausomai nuo ankstyvojo viruso išnaikinimo efekto po gydymo IFN ir RBV, visiems ligoniams buvo stebimas steatozės sumažėjimas, tačiau šis sumažėjimas nebuvo statistiškai patikimas ($p>0,05$).

Mes taip pat įvertinome steatozės ryšį su histologiniu kepenų uždegimo aktyvumu ir fibrozės išreikštumu kepenyse. Įdomu tai, kad mažesnis histologinis kepenų uždegimo aktyvumas buvo nustatytas tiems ligoniams, kurių kepenyse buvo vidutinė ir žymi steatozė, o

ligoniams, kurių kepenyse nebuvo steatozės, histologinis uždegimo aktyvumas buvo didesnis. Nenustatėme patikimo steatozės ryšio su fibroze. Mūsų studijos duomenys, vertinant steatozės ryšį su fibroze ir histologiniu kepenų uždegimo aktyvumu, kai kuriais aspektais yra panašūs kaip medicininėje literatūroje skelbiami užsienio autorių duomenys. Asselah T. savo darbe taip pat nenustatė steatozės ryšio su fibroze, tačiau nustatė, kad yra statistiškai patikimas steatozės ir uždegiminių pakitimų kepenyse ryšys. Minėtas autorius mano, kad greitesniam fibrozės progresavimui įtakos gali turėti tai, kad uždegimas kepenyse yra dinaminis, besikeičiantis procesas, kad steatozės ir uždegimo kepenyse ryšį lemia HCV šerdies antigeno sukeltas oksidacinis stresas bei HCV ryšys su padidėjusia citokinų gamyba (Asselah T et al. 2003).

Tarp požymių, kurie gali lemti viruso išnaikinimo efektą ir histologinių rodiklių pagerėjimą, yra minimas gausus alkoholio vartojimas (Seef LB et al. 2000). Nors dar yra daug neaiškių klausimų, susijusių su alkoholio poveikiu HCV infekcijai, tačiau yra nustatyta, kad gydymo metu vartojamas alkoholis sumažina gydymo efektą (Jamal MM et al. 2003; Marion G et al. 2002). Kol kas yra mažai duomenų ir apie rūkymo įtaka gydymo rezultatams. Hezode C. su bendraautoriais savo darbe daro išvadą, kad rūkymas, nepriklausomai nuo sunaudoto alkoholio kiekio, pablogina histologinius pakitimus kepenyse (Hezode C et al. 2003; Pessione F et al. 2001). Kadangi į studiją mes neįtraukėme gausiai (>3 SAV) alkoholį vartojančių ligonių, todėl nevertinome suvartoto alkoholio ryšio su artimaisiais ir tolimesniais gydymo rezultatais. Mes nevertinome ir rūkymo ryšio su gydymo rezultatais, kadangi dauguma (71,6 proc.) studijoje dalyvavusių ligonių teigė, kad nerūko.

Nors svarbiausias LHC gydymo tikslas yra ilgalaikis HCV išnaikinimas, tačiau, nežiūrint LHC gydymo pažangos ir mažėjančio ligonių, kuriems gydymas yra neefektyvus, skaičiaus, apie 40–50 proc. ligonių nepasiekiamas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas (Duncan M et al. 2003). Todėl histologinių rodiklių pagerėjimo efekto įvertinimas, ypač ligoniams, kuriems priešvirusinis gydymas yra neefektyvus, įgauna vis didesnę svarbą (Duncan M et al. 2003). Pagrindiniu gydymo tikslu šiems ligoniams tampa ne tik ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto siekimas, bet ir histologinio kepenų uždegimo aktyvumo ir fibrozės sumažėjimo (Shiffman ML 2001).

Kadangi histologiniai kepenų pokyčiai paprastai yra lėtesni, nei klinikinis priešvirusinio gydymo efektas (viruso išnaikinimo ir biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas), todėl histologinių rodiklių pagerėjimo efektas dažniausiai yra vertinamas po gydymo praėjus 1,5–2 metams (Manns MP et al. 2001; Fried MW et al. 2002). Medicininėje literatūroje mums nepavyko rasti mokslinių darbų, kuriuose būtų vertinamas ankstyvas (po 24-ių gydymo savaičių) histologinių rodiklių pagerėjimo efektas. Neradome duomenų ir apie kepenų pažeidimo požymių pokyčius gydymo pasėkoje bei jų ryšį su priešvirusinio gydymo rezultatais.

Medicininėje literatūroje skelbiami klinikinių tyrimų duomenys apie histologinių rodiklių normalizavimosi efekto rezultatus po gydymo IFN ir RBV, yra prieštaringi (Mangia A et al. 2001; McHutchison JG et al. 2000; Saracco G et al. 2001; Gebo KA et al. 2002; Leroy V et al. 2001). Saracco G. su bendraautoriais įvertino ilgalaikio viruso išnaikinimo efekto ryšį su kepenų uždegimo aktyvumu ir fibrozės laipsniu prieš gydymą ir nenustatė šių morfologinių pakitimų ryšio su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu (Saracco G et al. 2001). Atvirkščiai, McHutchison J.G. ir bendraatoriai nustatė patikimą fibrozės išreikštumo prieš gydymą ryšį su viruso išnaikinimo efektu (McHutchison JG et al. 2000). Tuo tarpu Poynard T. ir bendraautorius atliktose studijose įvertinus histologinių rodiklių pagerėjimo efektą po gydymo IFN ir RBV, nustatyta, kad histologinio kepenų uždegimo aktyvumo sumažėjimas po gydymo apie pusę ligonių leidžia tikėtis ir fibrozės regresijos (Poynard T et al. 2000; 2002). Abergel A. su bendraautoriais 99 ligoniams, sergantiems LHC, įvertino fibrozės pokyčius ir nustatė, kad tiems, kuriems buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, fibrozė sumažėjo, tiems ligoniams, kuriems nebuvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, fibrozė liko nepakitusi (Abergel A et al. 2004). Mūsų studijos rezultatai parodė, kad yra fibrozės pokyčių ryšys su ankstyvaisiais ir tolimaisiais gydymo IFN ir RBV rezultatais. Nustatėme, kad didesnei daliai ligonių, kurie pasiekė ankstyvąjį viruso išnaikinimo efektą, po gydymo sumažėjo fibrozė kepenyse, palyginus su ligoniais, kuriems nebuvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas. Tačiau ta ligonių dalis, kuriems fibrozė po gydymo nepakito ar padidėjo, išliko beveik tokia pati tiek pasiekus, tiek ir nepasiekus ankstyvąjį viruso išnaikinimo efektą. Taip pat nustatėme, kad ligoniams, kuriems buvo pasiektas ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas, fibrozės laipsnis buvo mažesnis tiek prieš gydymą, tiek ir po 24-ųjų gydymo IFN ir RBV savaitių ($p<0,001$).

Dažniausiai histologinių rodiklių pagerėjimo efektas yra vertinamas vien tik pagal HAI pokyčius po gydymo. Mes nusprendėme detaliau išanalizuoti ir įvertinti ne tik bendro HAI, bet ir atskirų kepenų pažeidimo požymių ir fibrozės pokyčius po 24-ųjų gydymo IFN ir RBV savaitių bei šių histologinių kepenų pakitimų ryšį su ankstyvaisiais ir tolimaisiais gydymo rezultatais. Nustatėme, kad nepriklausomai nuo ankstyvojo viruso išnaikinimo efekto rezultatų, po 24-ųjų gydymo savaitių visiems ligoniams sumažėja HAI ir kepenų pažeidimo požymių aktyvumo laipsnis. Tačiau tiems ligoniams, kuriems nebuvo pasiektas ankstyvas viruso išnaikinimo efektas, HAI, susiliejančios nekrozės ir fibrozės laipsnis prieš gydymą buvo didesnis, palyginus su ligoniais, kuriems buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas. Nustatėme, kad tik susiliejanti nekrozė prieš gydymą buvo statistiškai patikimai mažesnė ligoniams, kuriems buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, $p<0,05$. Taip pat nustatėme, kad po 24-ųjų gydymo IFN ir RBV savaitių, nepriklausomai nuo ankstyvojo viruso

išnaikinimo efekto rezultatų, gana akivaizdžiai sumažėjo ta ligonių dalis, kuriems buvo didesnis histologinis kepenų uždegimo aktyvumas ir padidėjo ligonių dalis, kuriems nustatytas labai nedidelis histologinis kepenų uždegimo aktyvumas. Ypač šis sumažėjimas buvo akivaizdus tarp ligonių, kuriems buvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas. Įdomu tai, kad tarp ligonių, kuriems nebuvo pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, patikimai padidėjo ligonių, kuriems nustatytas labai nedidelis histologinis kepenų uždegimo aktyvumas ($p < 0,05$).

Mūsų studijos rezultatai parodė, kad vyraujant infekuotumui 1–HCV genotipu (82,0 proc.), ilgalaikis viruso išnaikinimas efektas pasiekiamas gana mažam IFN ir RBV deriniu gydytų ligonių skaičiui (20,3 proc.). Tačiau, nepriklausomai nuo viruso išnaikinimo efekto po 24-ių gydymo IFN ir RBV rezultatų, daugumai ligonių (89,7 proc. anksčiau negydytų ir 65,5 proc. anksčiau IFN gydytų) pavyko pasiekti ženklių histologinio kepenų uždegimo aktyvumo sumažėjimą. Šie rezultatai leidžia tikėtis, kad ligoniams, kuriems po gydymo IFN ir RBV pagerėjo morfologiniai pakitimai kepenyse, bus lėtesnis ligos progresavimas į cirozę ir pirminį kepenų vėžį. Taip pat akivaizdu, kad morfologinių kepenų pakitimų įvertinimas prieš gydymą, o taip pat ir gydymo eigoje, yra labai naudingas, kadangi kai kurie morfologiniai ligos požymiai gali padėti numatyti gydymo rezultatus ir, tokiu būdu, sumažinti priešvirusinio gydymo išlaidas.

6. IŠVADOS

1. Kauno medicinos universiteto Gastroenterologijos klinikoje ištirtiems ir gydytiems lėtiniu hepatitu C sergantiems ligoniams būdingi šie klinikiniai, laboratoriniai ir morfologiniai ligos raiškos ypatumai:
 - 1.1. Tarp ištirtųjų vyravo 1– HCV genotipu (82,0 proc.) infekuoti ligoniai.
 - 1.2. Alanininės ir asparagininės aminotransferazių aktyvumo padidėjimas nebuvo susijęs su histologiniu kepenų uždegimu. Šių fermentų santykis silpnai koreliavo su kepenų fibrozės išreikštumu ($r = 0,396$, $p < 0,001$).
 - 1.3. Didesnio laipsnio kepenų steatozė buvo susijusi su padidėjusiu kūno svoriu ir alkoholio vartojimo gausumu bei mažesniu hepatito aktyvumo indeksu ($p < 0,05$). Didesnio laipsnio kepenų steatozė nebuvo susijusi su fibrozės išreikštumu kepenyse ($p > 0,05$).
 - 1.4. Sergančiųjų amžius silpnai koreliavo su fibrozės išreikštumu kepenyse ($r = 0,391$, $p < 0,01$).
2. Sergantiems lėtiniu hepatitu C ir užsikrėtusiems *H. pylori* infekcija, kepenų audinyje nustatoma *Helicobacter* genties bakterijų DNR yra nespecifinis fenomenas, stebėtas 18,8 proc. sergančių lėtiniu hepatitu C ir 32,3 proc. ligonių, sergančių kitomis kepenų ligomis.
3. Nepriklausomai nuo ankstyvo viruso išnaikinimo efekto rezultatų, po 24–ių gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu savaitių, statistškai patikimai pagerėjo biocheminiai ir histologiniai rodikliai. Gydymas interferonu α -2b ir ribavirinu neįtakojė histologinių fibrozės ir steatozės pokyčių kepenyse.
 - 3.1. Alanininės ir asparagininės aminotransferazių aktyvumas normalizavosi 97,4 proc. ligonių, kuriems pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas ir 50,6 proc. ligonių, kuriems nepasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas ($p < 0,01$).
 - 3.2. Histologinis uždegimo aktyvumas atitinkamai sumažėjo 94,7 proc. ir 72,9 proc. ligonių ($p < 0,05$).
4. Ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas pasiektas 30,9 proc. ligonių, ankstyvasis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas – 65,0 proc., ankstyvasis histologinių rodiklių pagerėjimo efektas – 78,9 proc. ligonių.
5. Ilgalaikis viruso išnaikinimo efektas pasiektas 20,3 proc., ilgalaikis biocheminių rodiklių normalizavimosi efektas – 22 proc. ligonių.
 - 5.1. Tarp ligonių, kuriems pasiektas ankstyvasis viruso išnaikinimo efektas, ilgalaikis gydymo efektas (stabiliai išnyko hepatito C virusas) išliko 65,7 proc. ligonių.
6. Mažesnis susiliejančios nekrozės laipsnis prieš gydymą buvo susijęs su ankstyvuoju viruso išnaikinimo efektu ($p < 0,05$). Mažesnis fibrozės laipsnis prieš ir po 24–ių gydymo interferonu α -2b ir ribavirinu savaitių – su ilgalaikiu viruso išnaikinimo efektu ($p < 0,001$).

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Kepenų biopsija ir histologinis bioptato ištyrimas ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, iki šiol yra „auksinis“ standartas, padedantis nustatyti ligos sunkumo laipsnį, įvertinti gydymo veiksmingumą bei numatyti ligos prognozę. Iki dabar nėra vieningos nuomonės dėl kepenų biopsijos atlikimo tikslingumo po gydymo.

Mūsų duomenys parodė, kad nepriklausomai nuo viruso išnaikinimo rezultatų, daugumai ligonių pavyko pasiekti ženklų histologinio kepenų uždegimo aktyvumo sumažėjimą. Tai leidžia tikėtis, kad šiems ligoniams bus užkirstas kelias tolesniam ligos progresavimui į cirozę ir pirminį kepenų vėžį. Taip pat akivaizdu, kad morfologinių kepenų pakitimų įvertinimas prieš gydymą, o taip pat ir gydymo eigoje, yra labai naudingas, kadangi kai kurie morfologiniai ligos požymiai (susiliejęs nekrozė, fibrozė) padeda numatyti gydymo rezultatus ir, tokiu būdu, sumažinti priešvirusinio gydymo išlaidas.

Rengiant ir tobulinant lėtinio hepatito C gydymo rekomendacijas, kurias Lietuvos Sveikatos Apsaugos Ministerija planuoja 2005 metais dar kartą peržiūrėti ir patvirtinti, siūlome, visiems ligoniams prieš ir po priešvirusinio gydymo atlikti kepenų biopsiją. Ligoniams, kuriems dėl krešumo sistemos sutrikimų (trombocitopenija, protrombino indeksas (SPA) <50 proc. ir kt.) negalima atlikti kepenų biopsijos procedūra pro krūtinės ląstą, rekomenduojame atlikti transjugulinę kepenų biopsiją. Dėl nepakankamai efektyvių gydymo standartiniu interferonu α -2b ir ribavirinu rezultatų, ligoniams, infekuotiems 1-HCV genotipu, taip pat tiems, kuriems histologiškai nustatyta išreikšta kepenų fibrozė ar cirozė, rekomenduojame gydymui skirti naujesnės kartos – pegiliuoto interferono derinį su ribavirinu.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Abergel A, Darcha C, Chevallier M, et al. Histological response in patients treated by interferon plus ribavirin for hepatitis C virus-related severe fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: 1219–27.
2. Abrignani S, Houghton M, Hsu HH. Perspectives for a vaccine against hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 259–63.
3. Adinoffi LE, Utili R, Adreana A, et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1677–83.
4. Adinolfi LE, Gambardella M, Adreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358–64.
5. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341–52.
6. Ahmed A, Keeffe EB. Treatment strategies for chronic hepatitis C: update since the 1997 National Institutes of Health standard Development Conference. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14 Suppl: S12–8.
7. Alberti A, Benvegna` L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S104–18.
8. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): S93–8.
9. Ambrozaitis A, Balciunaite G, Widell A. Hepatitis C virus genotype distribution in Lithuanian first time blood donors. *Acta Med Lituanica* 1994; 4: 21–4.
10. Ambrozaitis A, Balčiūnienė L. Lėtinio hepatito C diagnostika ir gydymas: anksčiau negydytų ligonių antivirusinės terapijos taktika. (Diagnostics and treatment of chronic hepatitis C: tactics of antiviral therapy of previously non-treated patients.) *Visuomenės sveikata* 2003; 20: 3–5. Lith.
11. Ambrozaitis A, Zagminas K, Balciunaite G. Hepatitis C in Lithuania: incidence, prevalence, risk factors and viral genotypes. *Clin Diagn Virol* 1995; 4: 273–84.
12. Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2000; 18(1): 63–71.
13. Asselah T, Boyer N, Guimont M–C, et al. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 1638–43.
14. Assy N, Minuk GY. Serum aspartate but not alanineaminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6):1545–50.

15. Bacer DE. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3(2): 93–109.
16. Bailly F, Mattel A, SiAhmed SN, Trepo C. Uncommon side-effects of interferon. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 1: 89–94.
17. BainVG, Bonacini M, Govindarajan S, Ma M, Sherman M, Gibas A, et al. A multicenter study of the usefulness of liver biopsy in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 375–82.
18. Balčiūnienė L, Ambrozaitis A, Weiland O. Viral kinetics during induction versus standard alpha-interferon monotherapy in Lithuanian patients with chronic hepatitis C. *Acta Med Lituanica* 2002; 9(3): 182–189.
19. Barbaro G, Lorenzo G, Soldini M, et al. Evaluation of long-term efficacy of Interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C: an Italian multicenter experience. Ribavirin-Interferon in Chronic Hepatitis Italian Group Investigators. *J Hepatol* 2000; 33(3): 448–55.
20. Barnes E, Webster G, Jacobs R, Dusheiko G. Long-term efficacy of treatment of chronic hepatitis C with alpha interferon or alpha interferon and ribavirin. *J Hepatol* 1999; 20 Suppl 1: 244–9.
21. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289–93.
22. Bisceglie AM. Optimal therapy of hepatitis C. In: *Material of NIH Stetans Development Conference „Management of Hepatitis C: 2002“* USA 2002: 43–45.
23. Bjoro K, Bell H, Myrvang B, Skaug K, et al. Effect of interferon-alpha induction therapy on genotype 2b/3a and low viral load hepatitis C virus infection. A randomized multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(3): 344–9.
24. Bonis PAL, Tong MJ, Blatt LM, et al. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure, or liver transplantation for patients presenting to clinic with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6):1605–10.
25. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999; 29(1): 264–70.
26. Bonkovsky HL. Therapy of hepatitis C: other options. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1): 143S–151S.
27. Booth JC, O’Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49(Suppl 1): 11–21.

28. Bouvier–Alias M, Patel K, Dahari H, et al. Clinical utility of total hepatitis C virus (HCV) core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002; 36: 211–8.
29. Bressler B. High body mass index is a risk factor for non response to treatment in hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639–44.
30. Buti M, Sanchez–Avila F, Lurie Y, et al. Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of peginterferon alfa–2b plus ribavirin. [see comment]. *Hepatology* 2002; 35: 930–6.
31. Buti M, Ystetan R. Retreatment of interferon relapse patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Supplement 1):174–7.
32. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMI–VIC. Groupe d’Etude et de Recherche en médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l’Hépatite C. *Medicine* (Baltimore) 2000; 79(1): 47– 56.
33. Calvet X, Navarro M, Gil M, Mas P, et al. Seroprevalence and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1249–54.
34. Camma C, Giunta M, Linea C, Pagliaro L. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by metaanalysis. *J Hepatol* 1997; 26: 1187–99.
35. Canadian Association for the Study of the Liver. Canadian consensus conference on the management of viral hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl. B):5B–20B.
36. Carey W. Tests and screening strategies for the diagnosis of hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 Suppl 4: S7–13.
37. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta–analysis of interferon alfa–2b trials. *Hepatology* 1997; 26(3): 83S–8S.
38. Carlsson T, Reichard O, Weiland O. Hepatitis C virus kinetics during induction and standard 3 times a week interferon–alpha. *Scand J Infectious Diseases* 2001; 33: 838 –42.
39. Castéra L, Hézode C, Roudot–Thoraval F, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004; 53: 420–4.
40. Castera L, Hezode C, Roudot–thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003; 52: 288–92.
41. Chapoutot C, Esslimani M, Joomaye Z, et al. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on viral C cirrhosis. *Gut* 2000; 46: 711–4.

42. Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, et al. Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity–determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1997; 25(3): 745–9.
43. Civeira MP, Prieto J. Early predictors of response to treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:237–43.
44. Copola N, de Stefano G, Marrocco C, et al. Helicobacter spp. and liver diseases. *Infez Med* 2003; 11(4): 201–7.
45. Davis G. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S145–51.
46. Davis GL, Esteban–Muir R, Rustgi V, et al. Interferon alfa–2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse in chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–9.
47. Davis GL, Wong JB, McHutchion JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virological response to treatment with peginterferon alfa–2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645–52.
48. De Maria N, Colantoni A, Idilman R, et al. Impaired response to high–dose interferon treatment in African–Americans with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(45): 788–92.
49. Di Bisceglie AM. Chronic hepatitis C viral infection in patients with normal serum alanine aminotransferases. *Am J Med* 1999; 107 (6B): 53S–5.
50. Dienes HP, Drebber U, Both I. Liver biopsy in hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 43–6.
51. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S152–60.
52. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, et al. Once–weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus–infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. [see comment] *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2491–99.
53. Dore MP, Realdi G, Mura D, Graham DY, Sepulveda AR. Helicobacter infection in patients with HCV – related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (7):1638–43.
54. Duncan M, Younossi Z. Treatment options for nonresponders and relapsers to initial therapy for hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2003; 70(4): S21–6.
55. Dusheiko G. Side effects of interferon alpha in viral hepatitis. In: *Material of NIH Consensus Development Conference "Management of Hepatitis C"* USA 1997:105–112.
56. EASL International consensus conference on hepatitis C panel. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956–61.

57. Esteban D. Quasispecies and the implication for virus persistence and escape. *Clin Diag Virol* 1998;10: 97–101.
58. Fagoonee S, Pellicano R, Rizzetto M, Ponzetto A. The journey from hepatitis to hepatocellular carcinoma: bridging role of *Helicobacter* species. *Panminerva Med* 2001; 43: 279–82.
59. Ferenci P. Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C: the role of viral kinetic studies *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 15–8.
60. Focaccia R, Siciliano RF, Santos EDB, et al. Hapatitis C: a critical anglysis of therapeutic response predictors. *Braz J Infect Dis* 2002; 6(2): 74–81.
61. Fontana RJ, Lok ASF . Noninvasive monitoringo of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36(5 Suppl 1): S57–64
62. Fontane H, Nalpas B, Poulet B, et al. Hepatitis activity is a key factor in determening the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001; 34: 904–9.
63. Foster GR. The reality of hepatitis C: today and tomorrow. In: The Hepatitis C Forum in Greece : An oral presentation and abstract book. 2002. p. 49 – 50.
64. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Peginterferon alfa–2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–81
65. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): 237–44.
66. Garry L, Davis GL. Current treatment for chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2001; 1(2): 59–72.
67. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systemic review. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): S161–72.
68. Giannini E, Botta F, FasoliA, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (6): 1249 –53.
69. Giannini E, Fasoli A, Botta F, et al. Helicobacter pylori with greater impairment of cytochrome P–450 liver metabolic activity in anti–HCV positive cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48(4): 802–8.
70. Glue P, Frang JW, Rouzier–Panis R, et al. Pegylatedinterferon–a2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5): 556–67.
71. Gretch DR, Dela Rosa C, Carithers RL Jr, et al. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: correlations and clinical implications. *Ann Intern Med* 1995; 123: 321–9.

72. Guido M, Rugge M, Thung SN, et al. Hepatitis C virus serotypes and liver pathology. *Liver* 1996;16: 353–7.
73. Haber PS, Warner R, Seth D, et al. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1332–44.
74. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa–2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346–55.
75. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002; 324: 450–3.
76. Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, et al. Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 177–81.
77. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa–2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1673–80.
78. Hezode C, Lonjon I, Roudot–Thoroval F, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 126–9.
79. Higuchi M, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology and Clinical aspects on Hepatitis C. *Jpn J Infect Dis* 2002; 55(3): 69–77.
80. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347–56.
81. Hoofnagle JH. The course and outcome of hepatitis C. In: *Material of NIH Consensus Development Conference "Management of Hepatitis C: 2002"*. USA 2002. p. 1–2.
82. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 11: 74–80.
83. Ischak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696–99.
84. Jamal MM, Morgan TR. Liver disease in alcohol and hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(4): 649–62.
85. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999; 59(8): 2223–30.
86. Kageyama F, Kobayashi Y, Kawasaki T, et al. Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1041–50.
87. Kaserer K, Fiedler R, Steindl P, et al. Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Histopathology* 1998; 32: 454–61.

88. Kim WR, Poterucha JJ. Is it time for mass screening for hepatitis C? *Am J Med* 2001; 111: 667–8.
89. Kleter B, Brouwer JT, Nevens F, et al. Hepatitis C virus genotypes: epidemiological and clinical associations. *Liver* 1998; 18: 32–8.
90. Knodell RG, Ischak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431–5.
91. Koff RS. Cost–effectiveness of treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 255–8.
92. Komanduri S, Cotler SJ. *Hepatitis C*. Clinical Perspectives in Gastroenterology 2002. p. 91–9.
93. Kupčinskis L, Miciulevičienė J. *Helicobacter pylori* infekcija tarp kraujo donorų. *Medicina* 1999; 35: 320–3.
94. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996; 111: 1307–12.
95. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, et al. Dose–Dependent acute clearance of hepatitis C genotype I virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26: 226–31.
96. Lavanchy D. Hepatitis C: public health strategies. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:146–51.
97. Lee SS, Abdo AA. Predicting antiviral treatment response in chronic hepatitis C: how accurate and how soon? *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 487–91.
98. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa–2a (40KD). *J Hepatol* 2002; 37: 500–6.
99. Lee SS. Review article: indicators and predictors of response to anti–viral therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 611–21.
100. Leroy V, De Traversay C, Barnoud R, et al. Changes in histological lesions and serum fibrogenesis markers in chronic hepatitis C patients non responders to interferon alfa. *J Hepatol* 2001; 35: 120–6.
101. Lin TT, Yeh CT, Wu CS, Liaw YF. Detection and partial sequences analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2214–9.
102. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylatrd interferon alfa–2b to interferon alfa–2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395–403.
103. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. In: *Material of NIH Consensus Development Conference "Management of Hepatitis C: 2002"*. USA 2002. p. 37–42.

104. Lindsay KL. Therapy of hepatitis C: overview . From the NATIONAL Institutes of Health Consensus Development Conference. Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1): 71S–7.
105. Maertens G, Stuyver L. Genotypes and genetic variations of hepatitis C virus. In: Harrison TJ, Zuckerman AJ. *Molecular Medicine of Viral Hepatitis* . Chichester ; New York : Wiley, 1997. p. 183–233.
106. Malaguarnera M, Restuccia S, Trovato G, et al. Interferon—a treatment in patients with chronic hepatitis C. A meta-analytic evaluation. *Clin Drug Invest* 1995; 9(3): 141–9.
107. Mangia A, Villani MA, Minerva N, et al. Efficacy of 5 MU of interferon in combination with ribavirin for naive patients with chronic hepatitis C virus: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2001; 34: 441–6.
108. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa–2b plus ribavirin compared with interferon alfa–2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
109. Marcellin P. Fibrosis and disease progression. In: *Material of NIH Consensus Development Conference "Management of Hepatitis C: 2002"* USA 2002. p. 11–3.
110. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 9–16.
111. Marco V, Almasio P, Vaccaro A, et al. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high–dose a2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol* 2000; 33: 456–62.
112. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328–33.
113. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1485–92.
114. McHutchison J, Davis GL, Esteban–Mur R, et al. Durability of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C after treatment with interferon alpha–2b alone or in combination with ribavirin. *Hepatology* 2001; 34: 244A.
115. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype–1–infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061–69.
116. McHutchison JG, Polynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19:57–65.
117. McHutchison JG, Poynard T, Harvey J, et al. The effect of dose reduction on sustained response in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa–2b in combination with ribavirin. *Hepatology* 2000; 32A: 223.

118. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 129–41.
119. Medina J, Garsia-Buey L, Moreno-Monteagudo JA, et al. Combined antiviral options for the treatment of chronic hepatitis C. *Antiviral Res* 2003; 60: 135–43.
120. Mondelli MU, Cerino A, Lisa A, et al. Antibody responses to hepatitis C virus hypervariable region I –evidence for cross-reactivity and immune-mediated sequence variation. *Hepatology* 1999; 30: 537–45.
121. Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotype. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1: 65–70.
122. Mulhall BP, Younossi Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(1 Suppl): S23–7.
123. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Differences in viral dynamics between genotypes I and 2 of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2000; 182: 28–35.
124. Neumann AU, Zeuzem S, Brunda MJ, Hoffinan JH. Rapid viral response to treatment with pegylated (40KDA) interferon alfa-2A (Pegasys) is strongly predictive of a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2000; 32 (4): AASLD abstract 633.
125. Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28:1687–95.
126. NIH Consensus developement Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S3–S15.
127. NIH Consensus Statement. Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;15: 1–41.
128. Nilsson I, Lindgren S, Eriksson S, Wadström T. Analysis of antibodies to *Helicobacter hepaticus* in sera from patients with chronic liver disease. *Gut* 1998; 43 Suppl. 2: A117–8.
129. Nilsson I, Lindgren S, Eriksson S, Wadstrom T. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in patients with chronic liver disease. *Gut* 2000; 46: 1–4.
130. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346(8982): 1051–5.
131. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with actine chronic hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196–7.
132. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, et al. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000; 32: 654–9.

133. Pawlotsky JM, Gretch DR. Molecular tools for the treatment of hepatitis C. In: Schinazi RF, Sommadossi JP, Thomas HC, editors. *Therapies for Viral Hepatitis*. London: International Medical Press Ltd; 1998. p. 149–59.
134. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27: 1700–2.
135. Pawlotsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1: 71–9.
136. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S65–S73.
137. Pearlman BL. Hepatitis C treatment update. *Am J Med* 2004;117: 344–52.
138. Peck–Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Suppl D: 60D–66D.
139. Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF, et al. Helicobacter species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(4): 598–601.
140. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:121–5.
141. Peters MG, Terrault N. Alcohol and hepatitis C. In: *Material of NIH Consensus Development Conference "Management of Hepatitis C: 2002"*. USA 2002. p. 80 – 7.
142. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl 1): S220–5.
143. Pianko S, McHutchison JG. Treatment of hepatitis C with interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(6): 581–6.
144. Pol S, Brechot C. Treatment of chronic hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62(1): 32–40.
145. Ponzeto A, Pellicano R, Leone N, et al. Helicobacter infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? *Med Hypotheses* 2000; 54(2): 275–7.
146. Ponzeto A, Pellicano R, Redaelli A, et al. Helicobacter pylori infection in patients with Hepatitis C virus positive chronic liver diseases. *New Microbiol* 2003; 26(4): 321–8.
147. Powell EE. Role of alcohol, nutrition and other factors in the progression of HCV–related chronic liver disease; implications for patient counseling. In: *Material of a Joint Postgraduate Course of the EASL and IASL* .2002. p. 94–100.
148. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825–33.

149. Poynard T, Leroy V, Cihard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778–89.
150. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infectious with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
151. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131–7.
152. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. Is an a la carte combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000; 31: 211–8.
153. Poynard T, Moussali J, Thevenot T, et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon: 1998 update. In: Schinazi RF, Sommadossi JP, Thomas HC, editors. *Therapies for Viral Hepatitis*. London: International Medical Press Ltd; 1998. p. 371–378.
154. Poynard T, Opolon P. Hepatitis C: Somber views of natural history and optimistic views of interferon treatment. *Hepatology* 1998; 27:1443–4.
155. Poynard T, Ratziu V, Charlote F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 764–7.
156. Poynard T. Hepatitis C and B. Management and treatment. 2nd ed. London: Taylor and Francis; 2004. p 11.
157. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342(17):1266–71.
158. Puoti C, Magrini A, Stati T, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers either persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 22: 407–12.
159. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83–7.
160. Roffi L, Ricci A, Ogliari C, et al. HCV genotypes in Northern Italy: a survey of 1368 histologically proven chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 1998; 29:701–6.
161. Romero-Gomez M, Gonzalez-Escriban MF, Torres B, et al. HLA class I B44 is associated with sustained response to interferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1621–6.

162. Rosenberg PM. Hepatitis C: a hepatologist's approach to an infectious disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1728–32.
163. Rossini A, Ravaggi A, Agostinelli E, et al. Virological characterization and liver histology in HCV positive subjects with normal and elevated ALT levels. *Liver* 1997;17:133–8.
164. Rothstein KD, Munoz SJ. Interferon and other therapies for hepatitis B and hepatitis C infections. *Clin Lab Med* 1996;16(2): 465–70.
165. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001; 39(2): 119–24.
166. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33:106–15.
167. Saracco G, Borghesio E, Mesina P, et al. Prolonged treatment (2 years) with different doses (3 versus 6 MU) on interferon alpha-2b for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 27: 56–62.
168. Saracco G, Ciancio A, Olivero A, et al. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alpha-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone. *Hepatology* 2001; 34: 133–8.
169. Saracco G, Rizzetto M. A practical guide to use of interferons in the management of hepatitis virus infections. *Drugs* 1997; 53 (1): 74–85.
170. Sarbah SA, Younossi ZM. Hepatitis C. An update on the silent epidemics. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(2):125–43.
171. Schafer DF, Sorrell MF. Conquering hepatitis C, step by step. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1723–4.
172. Schalm SW, Brouwer JT, Bekkering FC, Rossum TGJ. New treatment strategies in non-responder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:184– 8.
173. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J Hepatol* 1997; 26(5): 961–6.
174. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. IFN-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999; 177: 408–13.
175. Schiff ER, Medina M, Kahn RS. New Perspectives in the Diagnosis of Hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19 Suppl 1:3–15.
176. Schinkel J, Kroes ACM, Wagtmans MJ, et al. Monitoring response during a randomized controlled trial of escalating interferon dose for chronic hepatitis C infection: predictive value of quantitative and qualitative HCV RNA assays. *J Clin Virol* 2001; 22: 61–71.

177. Schuppan D. Fibrosis – a clinicians guide and potential future therapies. In: *Material of a Joint Postgraduate Course of the EASL and IASL* .2002. p. 161–75.
178. Seef LB, Miller RN, Rabkin CS, et al. 45–years follow–up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132:105–11.
179. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: S35–S46.
180. Serfaty L, Poujol–Robert A, Carbonell N, et al. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1807–12.
181. Shev S, Dhillon AP, Lindh M, et al. The importance of cofactors in the histologic progression of minimal and mild chronic hepatitis C. *Liver* 1997; 17: 215–223.
182. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon for treatment for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;11:1164–72.
183. Shiffman ML. Management of interferon therapy nonresponders. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 1025–43.
184. Shiftman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. In: *Material of NIH Consensus Development Conference „Management of Hepatitis C: 2002“*. USA .2002. p. 46–8.
185. Shiftman ML. Use of high–dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1:25–33.
186. Shiratori I. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained reasponse to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 517–24.
187. Shiratori Y, Yoshida H, Omata M. Effects of interferon therapy on inhibition of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30(5): 213–4.
188. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:54–60.
189. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2024–30.
190. Speičienė D, Irnius A, Jakutienė J, et al. Combined therapy of chronic viral C hepatitis (CHC) with Realdiron (Interferon α –2B) and Rebetol (Ribavirin) for 24 weeks. *Medicinos teorija ir praktika* 2003; 36: 264–271. Lith
191. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175–86.
192. Tam RC, Pai B, Bard J et al. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a type 1 cytokine profile. *J Hepatol* 1999; 30: 376–82.
193. Tanaka T, Yabusako T, Yamashita T, et al. Contribution of hepatitis C virus to the progression of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(4 Suppl):112S–6

194. Teon NC, Farrell GC. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J* 2004; 34: 324–37.
195. Terrault N, Feinman SV. Interferons for viral hepatitis. *Transfus Med Rev* 1995; 9(1): 29–52.
196. Theodore D, Fried MW, Kleiner DE, et al. Liver biopsy in patients with inherited disorders of coagulation and chronic hepatitis C. *Haemophilia* 2004; 10: 413–21.
197. Thomas HC, Torok ME, Forton DM, Taylor–Robinson SD. Possible mechanisms of action and reasons of failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1 :152–9.
198. Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Tsamantas AC, et al. Liver steatosis is an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 149–53.
199. Tillmann HL, Manns MP. Mode of Hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41(12 Suppl): 27S–40S.
200. Trepo C, Lindsay K, Niederau C, et al. Pegylated interferon alfa–2b monotherapy is superior to interferon alfa–2b (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C (abstract). *J Hepatol* 2000; 32 Suppl 2: 29.
201. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 80–3.
202. Trepo C. Understanding the natural history of hepatitis C: the basis for planned management. In: Alberti A, Trepo C, editors. *Hepatitis C: A Series of Topical Reviews*. 1998. p. 3–11.
203. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut* 2004; 53: 1504–8.
204. Verbaan H. Hepatitis C virus infection: epidemiology and routes of transmission. Review Series Hepatitis. 2001. p. 2–6.
205. Wadstrom T. Helicobacter in extragastric intestinal and liver disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 834–62.
206. Ward JM, Fox JG, Anver MR, et al. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter species*. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1222–7.
207. Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Health–related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. *Hepatology* 1999;30:550–5.

208. Weiland O, Braconier JH, Fryden A, et al. Influence of pre-treatment factors on outcome of interferon-alpha treatment of patients with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(2):115-8.
209. Weiland O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 168-73.
210. Wejstal R, Fischler B, Glaumaim H, et al. Chronic hepatitis C – Swedish Experts' meeting recommends combination treatment. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 465-470.
211. Widell A. The transmission of HBV and HCV by unsafe therapeutic injection practices and contaminated equipment used in healthcare settings. In: *Material of a Joint Postgraduate Course of the EASL and IASL*. 2002. p. 73.
212. Wong S, Kaita K, Gauthier T, et al. A comparative trial of recombinant interferon alpha 2A versus alpha 2B on myelosuppression in healthy adult volunteers. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(7): 301-5.
213. Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36: S185-94.
214. Wyatt J, Baker H, Prasad P, et al. Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol* 2004; 57: 402-6.
215. Yawn BP, Wollan P, Gazzuola L, Kim WR. Diagnosis and 10-year follow-up of a community-based hepatitis C cohort. *J Fam Pract* 2002; 51: 135-140.
216. Yoshikawa M, Fukui H, Tsujii T. Immunological adverse effects of interferon treatment. *Clin Immunother* 1995; 4 (5): 361-75.
217. Žagminas K, Ambrozaitis A, Guobuzaitis A, et al. Seroepidemiology of hepatitis A, B and C in Lithuania. In: *Abstracts of 5th Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases "Towards optimal diagnostics and management"*. Sankt-Petersburg, Russia, May 2002. p. 60.
218. Zein NN. The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 Suppl 4:S2-6.
219. Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
220. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee JH, Wagner M, Teuber G, Roth WK. Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology* 1998; 28: 245-52.
221. Zeuzem S. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis. *J Viral Hepat* 2000; 7: 327-34.

9. DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. Petrenkienė, Vitalija; Vitkauskienė, Astra; Jonaitis, Laimas–Virginijus; Kupčinskas, Limas; Wadstrom, Torkel. Detection of *Helicobacter* spp. in liver biopsy specimens // *Acta medica Lituanica*. ISSN 1392–0138. 2004, vol. 11, no. 3, p. 31–35.
2. Petrenkienė, Vitalija; Gudiniavičienė, Inga; Jonaitis, Laimas–Virginijus; Kupčinskas, Limas. Improvement of liver histopathology in patients with hepatitis C after interferon and ribavirin combination therapy // *Medicina*. ISSN 1010–660X. 2004, t. 40, Nr. 10, p. 962–968.
3. Petrenkienė, Vitalija; Gudiniavičienė, Inga; Jonaitis, Laimas–Virginijus; Kupčinskas, Limas. Interferon α –2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: assessment of virological, biochemical and histological treatment response // *Medicina*. ISSN 1010–660X. 2004, t. 40, Nr. 6, p. 539–540.

10. PRIEDAI

LIGONIŲ, SERGANČIŲ LĖTINIŲ HEPATITU C, ANKETA

Ši anketa skirta ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Surinkta informacija leis mums geriau pažinti Jūsų ligą ir efektyviau Jus gydyti. Informacija apie Jus bus naudojama tik ligoninėje, išlaikant Jūsų medicininę paslaptį. Jei sutinkate atsakyti į anketos klausimus, prašome tai patvirtinti savo parašu.

Sutinku (parašas)..... Data:

GERB. PONIA/PONAS PRAŠOME ATSAKYTI Į ŽEMIAU PATEIKTUS KLAUSIMUS

APIBRAUKIANT TEISINGA ATSAKYMA.

1. Anketos Nr.
2. Paciento Nr.
3. Gimimo data
4. Gyv. vieta/Adresas
5. Kontaktinis telefonas
6. Jūsų profesija
7. Lytis
a) Vyras b) Moteris
8. Ūgis cm
9. Svoris kg
10. Kada Jums buvo nustatyta virusinio hepatito C diagnozė..... metais
11. Ar turėjote kraujo perpylimų?
a) Taip b) Ne
12. Jeigu turėjote kraujo perpylimų, tai kuriais metais Jums buvo perpiltas kraujas?
19 m.
13. Ar buvote donoru?
a) Taip b) Ne
14. Jeigu buvote donoru, tai kuriais metais? 19..... mt.
15. Ar turite tatuiruotę?
a) Taip b) Ne
16. Jeigu turite tatuiruotę, tai kuriais metais Jums buvo ji padaryta? 19..... m.
17. Ar naudojote/naudojate intraveninius narkotikus ?
a) Taip b) Ne
18. Jeigu naudojote/naudojate intraveninius narkotikus , kuriais metais pradėjote juos naudoti?
19 m.
19. Ar dažnai vartojate alkoholi?
a) visai nevartoju b) vartoju reati c) vartoju dažnai
20. Jeigu vartojate alkoholi, kokius gėrimus dažniausiai vartojate?
a) alų b) vyną, šampaną c) degtinę, konjaką d) įvairius

21. Kaip dažnai Jūs geriate alų ?
- a) visiškai negeriu
 - b) kelis kartus per metus
 - c) 2–3 kartus per mėnesį
 - d) 2–3 kartus per savaitę
 - e) kasdien
22. Kiek alaus paprastai išgeriate vienu metu? (vertinti buteliais)
- a) Visai negeriu
 - b) Pusę butelio
 - c) Viena butelį
 - d) 4–2–3 butelius
 - e) 4–5 butelius
 - f) 6–8 butelius ir daugiau
23. Kaip dažnai Jūs geriate vyną, šampaną?
- a) visiškai negeriu
 - b) kelis kartus per metus
 - c) 2–3 kartus per mėnesį
 - d) 2–3 kartus per savaitę
 - e) kasdien
24. Kiek vyno, šampano paprastai išgeriate vienu metu? (vertinti ml)
- a) visai negeriu
 - b) išgeriu po 50–100 ml
 - c) išgeriu po 150–200 ml
 - d) išgeriu po 250–300 ml
 - e) išgeriu po 350–400 ml
 - f) išgeriu po 450–500 ml
 - g) išgeriu po 550–600 ml
 - h) išgeriu po 650 ir daugiau
25. Kaip dažnai Jūs geriate stiprius gėrimus (degtinę, konjaką ir panašius)?
- a) visiškai negeriu
 - b) kelis kartus per metus
 - c) 2–3 kartus per mėnesį
 - d) 2–3 kartus per savaitę
 - e) kasdien
26. Kiek stiprių gėrimų (degtinė, konjakas ir panašūs) paprastai išgeriate vienu metu? (vertinti ml)
- a) visai negeriu
 - b) išgeriu po 50–100 ml
 - c) išgeriu po 150–200 ml
 - d) išgeriu po 250–300 ml
 - e) išgeriu po 350–400 ml
 - f) išgeriu po 450–500 ml
 - g) išgeriu po 550–600 ml
 - h) išgeriu po 650 ir daugiau
27. Ar rūkote?
- a) Taip
 - b) Ne
28. Ar Jūs dabar rūkote?
- a) taip, kasdien
 - b) retkarčiais
 - c) visai nerūkau
29. Jeigu rūkote, kiek cigarečių surūkote per dieną ?
Surūkau cigarečių
30. Ar Jūs gydėtės Interferonu (Realdironu)?
- a) Taip
 - b) Ne

31. Jeigu gydėtės, kiek laiko truko gydymas Interferonu (Realdironu)?
 a) 3 mėnesius b) 6 mėnesius c) 12 mėnesių
32. Kokia Interferono (Realdirono) dozė Jums buvo skirta?
 a) 3 mln. vienetų 3 kartus per savaitę
 b) 6 mln vienetų 3 kartus per savaitę
 c) >6 mln vienetų 3 kartus per savaitę
33. Ar jautėte pašalinius Interferono (Realdirono) veikimo požymius?
 a) Taip b) Ne
34. Jeigu jautėte, kokie jutimai Jus vargino?
 a) suintensyvėjęs bendras silpnumas b) apetito stoka
 c) svorio kritimas d) miego sutrikimai
 e) padidėjo nervinis jautrumas f) plaukų slinkimas
 g) bloga nuotaika, depresija.
35. Ar Jums buvo nutrauktas gydymas dėl pašalinių Interferono (Realdirono) veikimo požymių?
 a) Taip b) Ne
36. Jeigu taip, tai dėl kokių priežasčių?
 a) dėl suintensyvėjusio bendro silpnumo b) dėl apetito stokos
 c) dėl svorio kritimo d) dėl miego sutrikimų
 e) dėl padidėjusio nervinio jautrumo f) dėl plaukų slinkimo
 g) dėl blogos nuotaikos, depresijos h) dėl pakitimų kraujyje.
37. Ar serga Jūsų artimieji hepatitu C?
 a) Serga tėvas b) Serga mama c) Serga broilis
 d) Serga sūnus e) Serga dukra f) Niekas neserga
 g) Nežinau

Ačiū už atsakymus.

Gyd. V. Petrenkienė