

**ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი**

ეკატერინე დოლმაზაშვილი

**პირდაპირი ანტივირუსული აგენტებით მკურნალობის და მიღწეული
მყარი ვირუსული პასუხის გავლენა ღვიძლის შორსწასულ
ფიბროზზე/ციროზზე ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები

თენგიზ ცერცვაძე

*ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის
ფაკულტეტის ინფექციურ დაავადებათა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის
სრული პროფესორი*

ლალი შარვაძე

*ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის
ფაკულტეტის ინფექციურ დაავადებათა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის
ასოცირებული პროფესორი*

თბილისი, 2017 წელი

შინაარსი

1. შესავალი.....	5
1.1. აქტუალობა	5
1.2. მიზანი	6
1.3. ამოცანები	6
1.4. სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება	7
1.5. გამოქვეყნებული შრომები	8
1.6. საერთაშორისო კონფერენციებზე წარმოდგენილი პრეზენტაციები	9
2. ლიტერატურის მიმოხილვა	11
2.1 C ჰეპატიტის აქტუალობა	11
2.2. C ჰეპატიტის ეპიდემიოლოგია საქართველოში	13
2.3. C ჰეპატიტის ვირუსი და მისი გენეტიკური სახესხვაობები.....	14
2.4. C ჰეპატიტის ვირუსის სასიცოცხლო ციკლი	17
2.5. C ჰეპატიტის მკურნალობის თანამედროვე პრინციპები	18
2.6. C ჰეპატიტის გართულებები	23
2.7. დაავადების სიმძიმის შეფასება და მისი მნიშვნელობა.....	26
2.8. ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის დინამიკა C ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტივირუსული თერაპიის შემდეგ.....	28
3. კვლევის ამოცანები	31
4. კვლევის მასალები	32
4.1. კვლევის დიზაინი, კვლევაში ჩართვის და გამორიცხვის	32
კრიტერიუმები	32
4.2. ლაბორატორიული მეთოდები	33
4.2.1. HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა	33

4.2.2. HCV გენოტიპირება.....	34
4.2.3. FIB4 ინდექსი.....	34
4.3. ინსტრუმენტული მეთოდები - ღვიძლის ელასტოგრაფია	35
4.4. სამკურნალო რეჟიმები.....	35
4.5. სტატისტიკური ანალიზი.....	36
5. კვლევის შედეგები.....	38
6. განხილვა	58
7. დასკვნები და რეკომენდაციები.....	64
8. ინგლისურენოვანი რეზიუმე	66
9. გამოყენებული ლიტერატურა	79

აბრევიატურა

HCV – C ჰეპატიტის ვირუსი

HCC - ჰეპატოცელულური კარცინომა

DAA - პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული აგენტი

SVR - მყარი ვირუსული პასუხი

ღვიძლის ელასტოგრაფია (TE) - ღვიძლის ელასტოგრაფია ფიბროსკანით (Transient elastography)

რნმ - რიბონუკლეინის მჟავა

აივ - ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი

RF - რეკომბინანტული ფორმა

HBV – B ჰეპატიტის ვირუსი

SVR12 - მყარი ვირუსული პასუხი შეფასებული ანტივირუსული მკურნალობის დასრულებიდან 12 კვირაზე

SVR24 - მყარი ვირუსული პასუხი შეფასებული ანტივირუსული მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე

PIs - პროტეაზას ინჰიბიტორები

NPIs - ნუკლეოზიდური პოლიმერაზას ინჰიბიტორები

NNPIs - არანუკლეოზიდური პოლიმერაზას ინჰიბიტორები

ასტ - ასპარტატამინოტრანსფერაზა

ალტ - ალანინამინოტრანსფერაზა

კპა - კილოპასკალი

BMI - სხეულის მასის ინდექსი

INR - საერთაშორისო ნორმალიზებული ფარდობა

LSM - ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებელი

IQR - კვარტილთაშორისი გაბნევის დიაპაზონი

OR - შანსების თანაფარდობა (odds ratio)

CI - სარწმუნოების ინტერვალი (confidence interval)

1. შესავალი

1.1. აქტუალობა

C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) ინფექცია ჯანდაცვის გლობალური მნიშვნელობის პრობლემას წარმოადგენს. დაავადებას აქვს როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ფორმა; შემთხვევათა დაახლოებით 80%-ში დაავადება ქრონიკული მიმდინარეობისაა, რის ფონზეც შესაძლოა განვითარდეს ღვიძლის ფიბროზი, ღვიძლის ციროზი, ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC) და ღვიძლის უკმარისობა. ჩატარებული კვლევების თანახმად, დღეისათვის მსოფლიოში აქტიური HCV ინფექციით დაახლოებით 80 მილიონი ადამიანი ცხოვრობს. ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში 20 წლის განმავლობაში ღვიძლის ციროზის განვითარების რისკი 30%-მდეა. ყოველწლიურად მსოფლიოში დიაგნოსტირებული ღვიძლის კიბოს 500.000-ზე მეტი ახალი შემთხვევიდან 22% (>100.000) HCV ასოცირებულია. ყოველწლიურად მსოფლიოში დაახლოებით 700.000 ადამიანი კვდება HCV-ით ინფიცირების ფონზე განვითარებული გართულებებით. C ჰეპატიტის პრობლემის აქტუალობას ზრდის ის ფაქტიც, რომ ამ ეტაპზე არ არის შემუშავებული საპროფილაქტიკო საშუალებები, როგორცაა ვაქცინა და იმუნოგლობულინი და დაავადებასთან ბრძოლის ერთადერთი გზა, პრევენციასთან ერთად, ანტივირუსული მკურნალობაა.

დღეისათვის ე.წ. პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული აგენტების (DAA) გამოყენებამ მნიშვნელოვნად გაზარდა დაავადებისგან განკურნების ალბათობა, გაამარტივა ანტივირუსული რეჟიმები და შეამცირა გვერდითი ეფექტები მკურნალობის პერიოდში, თუმცა აღნიშნული რეჟიმების ეფექტურობა, ანტივირუსული აგენტების კომბინაცია და რეჟიმის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ღვიძლის ფიბროზის სტადიაზე; ღვიძლის დაზიანების სიმძიმე ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში ყველაზე მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორია. ცნობილია, რომ ე.წ. მყარი ვირუსული პასუხის (SVR) მიღწევა ღვიძლის ციროზის არმქონე პაციენტებში ძირითადად ასოცირებულია ღვიძლის ფუნქციური სინჯების ნორმალიზებასთან, ანთებითი პროცესის ალაგებასა და ღვიძლის ფიბროზის რეგრესთან. ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის მქონე პაციენტები კი SVR-ის მიღწევის შემდეგაც რჩებიან სიცოცხლისთვის საშიში გართულებების რისკის ქვეშ და საჭიროებენ HCV

ანტივირუსული მკურნალობის შემდგომი მეთვალყურეობის (follow-up) განსხვავებულ სქემას.

გამომდინარე ზემოთ აღნიშნულიდან, ეფექტური ანტივირუსული თერაპიის დასაგეგმად და მკურნალობის შემდგომ პერიოდში პაციენტზე მეთვალყურეობის (follow-up) სწორი სქემის შესარჩევად მნიშვნელოვანია დაავადების სიმძიმის ზუსტი შეფასება; ასევე ძალიან მნიშვნელოვანია HCV კლირენსსა და ჰისტოლოგიურ გაუმჯობესებას შორის კავშირის დადგენა.

1.2. მიზანი

აღნიშნული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული მედიკამენტებით მკურნალობის გავლენის შესწავლა ღვიძლის ელასტოგრაფიით შეფასებული ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის მაჩვენებლებზე.

1.3. ამოცანები

1. ღვიძლის სიხისტის განმსაზღვრელი ახალი არაინვაზიური მეთოდის - ღვიძლის ელასტოგრაფიის - გამოყენება/დანერგვა ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის შესაფასებლად და სადიაგნოსტიკოდ ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში;
2. ღვიძლის ელასტოგრაფიით შეფასებული ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის (F3 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით) და ღვიძლის ციროზის (F4 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით) მაჩვენებლების შესწავლა ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში DAA-ს შემცველი რეჟიმებით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ;
3. ღვიძლის ელასტოგრაფიით შეფასებული ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის დინამიკის შედარებითი შეფასება DAA რეჟიმებით ნამკურნალებ ღვიძლის ციროზით და უციროზო პაციენტებში;

4. ღვიძლის ელასტოგრაფიით შეფასებული ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის დინამიკის შედარებითი შეფასება ინტერფერონის შემცველი და უნტერფერონო რეჟიმებით ნამკურნალებ ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში;
5. ღვიძლის ელასტოგრაფიით შეფასებული ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის რეგრესთან ასოცირებული ფაქტორების განსაზღვრა;
6. HCV ანტივირუსული თერაპიის შემდგომ პერიოდში ღვიძლის ელასტოგრაფიით ღვიძლის ფიბროზის მონიტორინგის მნიშვნელობის/მიზანშეწონილობის განსაზღვრა და სიხისტის საკონტროლო შეფასების ოპტიმალური ვადის შერჩევა.

1.4. სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

კვლევის ფარგლებში პირველად საქართველოში და ერთ-ერთი პირველად საერთაშორისო პრაქტიკაში შესწავლილია ღვიძლის სიხისტის განმსაზღვრელი ახალი არაინვაზიური მეთოდის - ღვიძლის ელასტოგრაფიის - ღირებულება ღვიძლის ფიბროზის სტადიის შეფასებისა და ღვიძლის ციროზის დიაგნოსტიკისთვის. აგრეთვე, პირველად საქართველოში და ერთ-ერთი პირველად საერთაშორისო პრაქტიკაში მიღებულია მონაცემები ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში DAA-ს შემცველი რეჟიმებით მკურნალობის შედეგად ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის რეგრესის შესახებ; გამოვლენილია ღვიძლის ფიბროზის რეგრესთან ასოცირებული ფაქტორები.

პირველად საქართველოში და ერთ-ერთი პირველად მსოფლიო პრაქტიკაში დანერგილია ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის სადიაგნოსტიკო ახალი არაინვაზიური მეთოდი - ღვიძლის ელასტოგრაფია ფიბროსკანით (ღვიძლის ელასტოგრაფია (TE), რომელიც სადღეისოდ მიჩნეულია ღვიძლის ფიბროზის სტადიის შეფასების და ღვიძლის ციროზის სადიაგნოსტიკო საუკეთესო არაინვაზიურ მეთოდად. შემუშავებულია რეკომენდაციები ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში ანტივირუსული მკურნალობის შემდგომ პერიოდში ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის მონიტორინგის მიზნით ღვიძლის ელასტოგრაფიის (TE) გამოყენების შესახებ. მიღებულ მონაცემებს DAA თერაპიის შედეგად ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის რეგრესის შესახებ დიდი

პრაქტიკული ღირებულება აქვს ქრონიკული C ჰეპატიტით და ღვიძლის ციროზით პაციენტების ანტივირუსული მკურნალობის შემდგომი მენეჯმენტისთვის.

1.5. გამოქვეყნებული შრომები

- **Dolmazashvili E., Abutidze A., Chkhartishvili N., Karchava M., Sharvadze L., Tsertsvadze T.**
Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct acting antiviral (DAA) therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: Results of hepatology clinic HEPA experience
European Journal of Gastroenterology and Hepatology, accepted 27 June 2017.
- **Dolmazashvili E., Karchava M., Abutidze A., Sharvadze L., Tsertsvadze T.**
Comparative study of FIB-4 index and transient elastography among patients with chronic hepatitis C virus infection in Georgia. *Georgian Med News* 2017 March ;(264):81-6.
- **Karchava M., Chkhartishvili N., Sharvadze L., Abutidze A., Dvali N., Gatserelia L., Dzigua L., Bolokadze N., Dolmazashvili E., Kotorashvili A., Innadze P., Gamkrelidze A., Tsertsvadze T.**
Impact of hepatitis C virus recombinant form RF1_2k/1b on HCV treatment outcomes within Georgian national hepatitis C elimination program.
Hepatol Res. 2017 March 4. Doi: 10.1111/hepr.12890
- **Karchava M., Waldenström J., Parker M., Hallack R., Sharvadze L., Gatserelia L., Chkhartishvili N., Dvali N., Dzigua L., Dolmazashvili E., Norder H., Tsertsvadze T.**
High Incidence of the Hepatitis C Virus Recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for Testing and Treatment. *Hepatology Research* 45(13) · February 2015
- **Tsertsvadze T., Karchava M., Sharvadze L., Gatserelia L., Dolmazashvili E.**
Discrepancy between HCV Structural and Nonstructural Genes in Georgian Genotype Two Patients. *Georgian Med News* 2014 Oct ;(235):74-8.
- **Karchava M., Sharvadze L., Chkhartishvili N., Nelson K., Gochitashvili N., Gatserelia L., Dvali N., Dolmazashvili E., Dzigua L., Badridze N., Zhamutashvili M., Tsertsvadze T.**
IL28B favorable genotype and ultrarapid viral response as the earliest treatment predictors of a sustained viral response in a Georgian cohort infected with the hepatitis C genotype 1.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jul; 24(7):817-23.

- **Dolmazashvili E.**; Zhamutashvili M.; Svanidze M.; Nizharadze N.; Abutidze A.

Fibroscan and FibroTest/FibroMax to assess liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic HBV and HCV infection in Georgia

Georgian Med News 2008 Dec; No 12 (165): 83-87

- Tsertsvadze T., **Dolmazashvili E.**, Abutidze A., Sharvadze L., Karchava M.

Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by transient elastography among patients with chronic HBV and HCV infection in Georgia

Georgian Med News 2008 Dec; No 12 (165): 38-43

1.6. საერთაშორისო კონფერენციებზე წარმოდგენილი პრეზენტაციები

- **Dolmazashvili E.**, Abutidze A., Karchava M., Sharvadze L., Chkhartishvili N, Tsertsvadze T.
Regression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with direct acting anti-viral (DAA) therapy in the country of Georgia. 13th International Workshop on Co-infection HIV & Hepatitis, Lisbon, Portugal, June 21-23, 2017.

- **Dolmazashvili E.**, Sharvadze L., Karchava M., Gabunia P., Zhamutashvili M., Svanidze M., Abutidze A., Tsertsvadze T.

Assessment of liver fibrosis/cirrhosis using Fibroscan and FibroTest/FibroMax in patients with chronic HBV and HCV infection in Georgia. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011), February 4-7, 2011. Vienna, Austria.

- Karchava M., Sharvadze L., **Dolmazashvili E.**, Zhamutashvili M., Iobashvili T., Chkhartishvili N., Abutidze A., Gatsferelia L., Dvali N., Dzigua L., Tsertsvadze T.

Super early viral response and IL28 B genotype as the strong predictor for SVR for HCV Genotype 1 patients. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011), February 4-7, 2011. Vienna, Austria.

- Sharvadze L., Karchava M., Gatsferelia L., Chkhartishvili N., **Dolmazashvili E.**, Dvali N., Badridze N., Tsertsvadze T.

Prognostic value of IL28B for spontaneous clearance from HCV infection. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011), February 4-7, 2011. Vienna, Austria

• Karchava M., Sharvadze L., **Dolmazashvili E.**, Abutidze A., Gatserelia L., Dvali N., Dzigua L., Tsertsvadze T.

Correlation between HIV viral load, increased fibrogenesis and HCV genotypes among HIV positive patients in Georgia. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 10-13 April 2010. Vienna, Austria.

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1 C ჰეპატიტის აქტუალობა

HCV ღვიძლის ქრონიკული დაავადების ერთ-ერთი გავრცელებული გამომწვევია და მთელს მსოფლიოში ავადობის და სიკვდილობის წამყვანი მიზეზია [1].

დაავადებას აქვს მწვავე და ქრონიკული ფორმა. მწვავე C ჰეპატიტი HCV-ით გამოწვეული სიმტომური (25%-ში) ან უსიმტომო (75%-ში) ინფექციური დაავადებაა განვითარებული ორგანიზმში ვირუსის შეჭრიდან 6 თვის ფარგლებში. სიმტომური მწვავე C ჰეპატიტი შემთხვევათა დაახლოებით 50%-ში თვითგამოჯანმრთელებით მთავრდება, ხოლო დანარჩენ შემთხვევაში ინფექციური პროცესი გრძელდება და დაავადება ქრონიკულ მიმდინარეობას იღებს. ქრონიკული C ჰეპატიტი HCV-ით გამოწვეული ინფექციური დაავადებაა, განვითარებული ადამიანის ორგანიზმში ვირუსის შეჭრიდან არანაკლებ 6 თვის შემდეგ და, ჩვეულებრივ, ხასიათდება ღარიბი, არასპეციფიური კლინიკური სიმპტომებით [2].

ქრონიკული HCV ინფექციის მიმდინარეობა ვარიაბელურია: მინიმალური ჰისტოლოგიური ცვლილებებიდან ღვიძლის შორსწასულ ფიბროზამდე/ციროზამდე HCC-ით ან მის გარეშე [3].

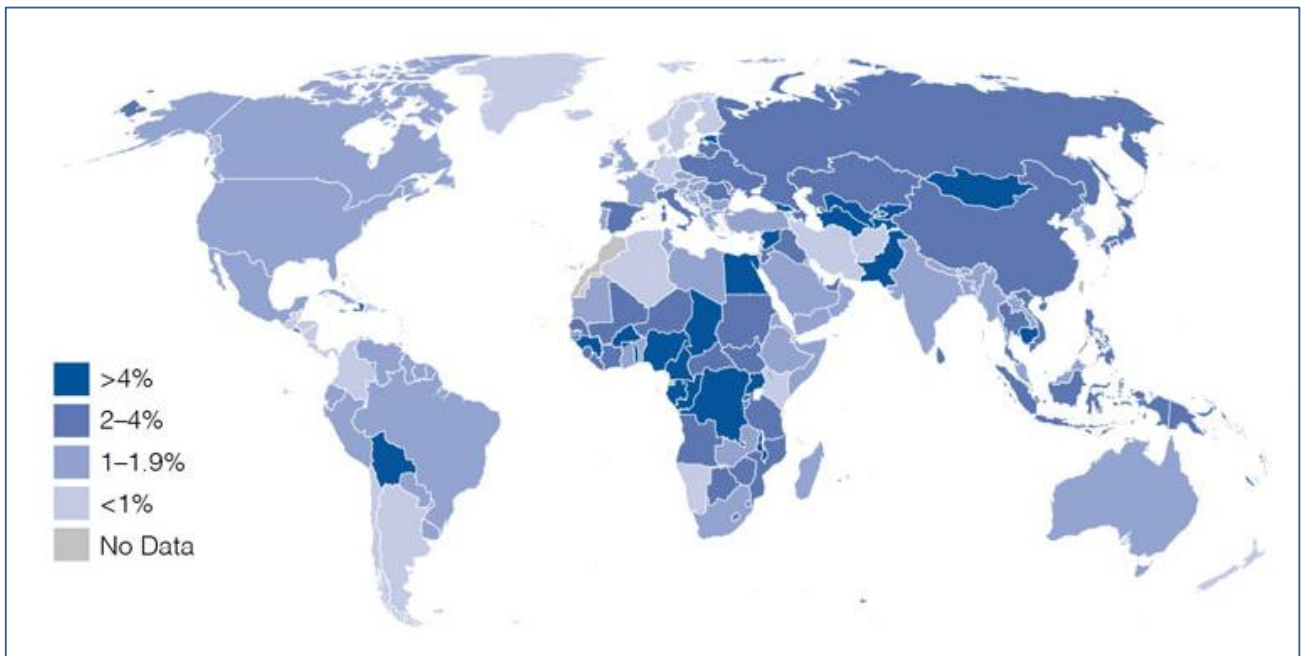
დღეისათვის მსოფლიოში ქრონიკული HCV ინფექციით დაახლოებით 80 მილიონი ადამიანი ცხოვრობს [1, 4]. ქრონიკული ინფექციით პაციენტებში ღვიძლის ციროზის განვითარების რისკი 20 წლის განმავლობაში 15-30%-ია [5]. დაავადების მიმდინარეობა და პროგრესირება ვარიაბელურია ღვიძლის ციროზის სტადიის ჩამოყალიბების შემდეგაც. ღვიძლის დაზიანების ეს სტადიაც საწყის პერიოდში შესაძლოა იყოს ასიმპტომური ანუ კომპენსირებული, ხოლო მოგვიანებით ვითარდება პორტული ჰიპერტენზია, მისი გართულებები და/ან ირღვევა ღვიძლის ძირითადი ფუნქციები, რასაც დეკომპენსირებული ციროზი ეწოდება [6]. HCV ასოცირებული ღვიძლის ციროზის ფონზე დეკომპენსაციის და HCC-ის განვითარების წლიური რისკი, შესაბამისად, 3-6% და 1-5%-ია [7]; დეკომპენსაციის ეპიზოდებიდან ან HCC-ის დიაგნოსტიკებიდან 1 წლის განმავლობაში სიკვდილობის რისკი, შესაბამისად, 15-20% და 33%-ია [8].

მთელს მსოფლიოში დიაგნოსტირებული ღვიძლის ციროზის და HCC-ის, შესაბამისად, 27% და 25% HCV ასოცირებულია [9].

ყოველწლიურად მსოფლიოში ფიქსირდება HCV ასოცირებული სიკვდილობის 700.000 შემთხვევა [3].

დაავადების გავრცელება რეგიონებისა და ქვეყნების მიხედვით განსხვავებულია [9]. დაავადების მაღალი გავრცელებით გამოირჩევა აფრიკა, ცენტრალური და აღმოსავლეთი აზია (სურათი 1). ზოგიერთ ქვეყანაში დაავადება გავრცელებულია ძირითად პოპულაციაში, ხოლო ზოგიერთ ქვეყანაში კი კონცენტრირებულია რისკ-ჯგუფებში, მაგალითად ნარკოტიკების ინტრავენური გზით მომხმარებლებში [5].

სურათი 1. ქრონიკული HCV ინფექციის გავრცელება მსოფლიოში (Lavanchy D) [1]



C ჰეპატიტის პრობლემის აქტუალობას ზრდის ის ფაქტიც, რომ ამ ეტაპზე არ არის შემუშავებული საპროფილაქტიკო საშუალებები, როგორცაა ვაქცინა და იმუნოგლობულინი და დაავადებასთან ბრძოლის ერთადერთი გზა, პრევენციასთან ერთად, ანტივირუსული მკურნალობაა [5].

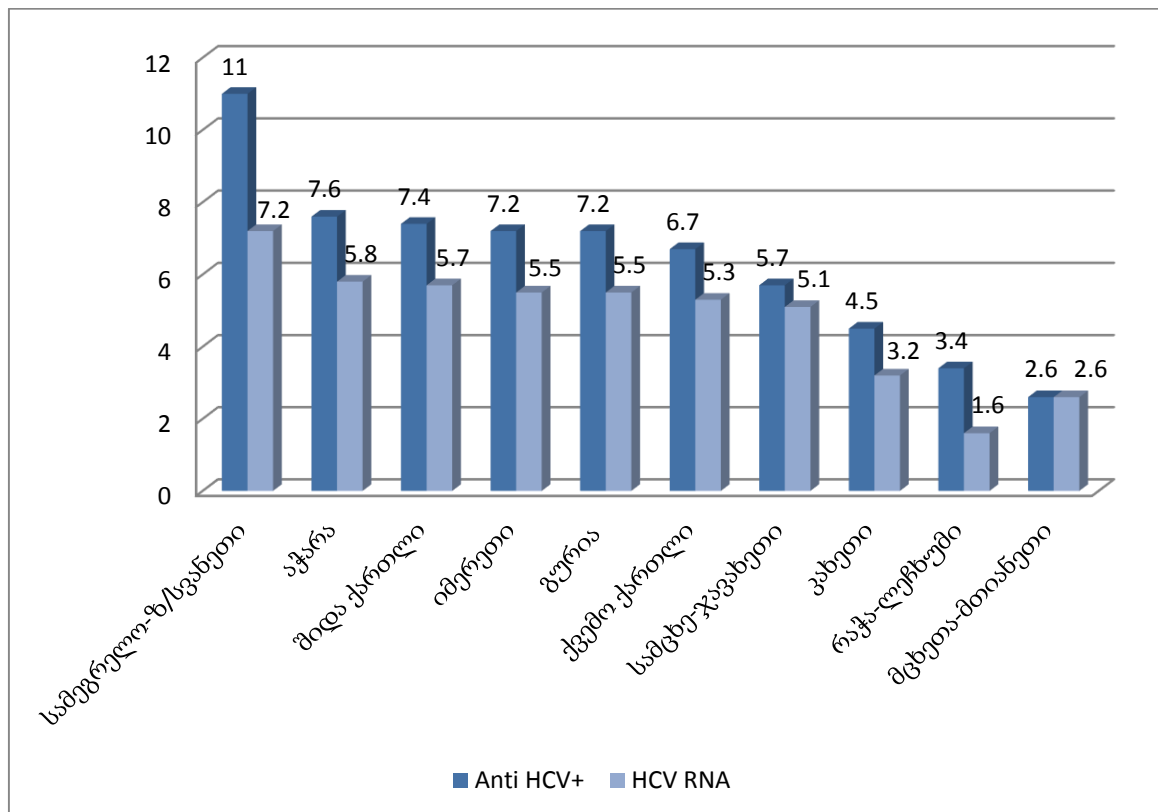
2.2. C ჰეპატიტის ეპიდემიოლოგია საქართველოში

C ჰეპატიტის პრობლემა საქართველოსთვის უაღრესად აქტუალურია. 2000-2002 წლებში ჩატარებული კვლევის თანახმად, ზრდასრული მოსახლეობის 6.7% ინფიცირებულია HCV-ით [10].

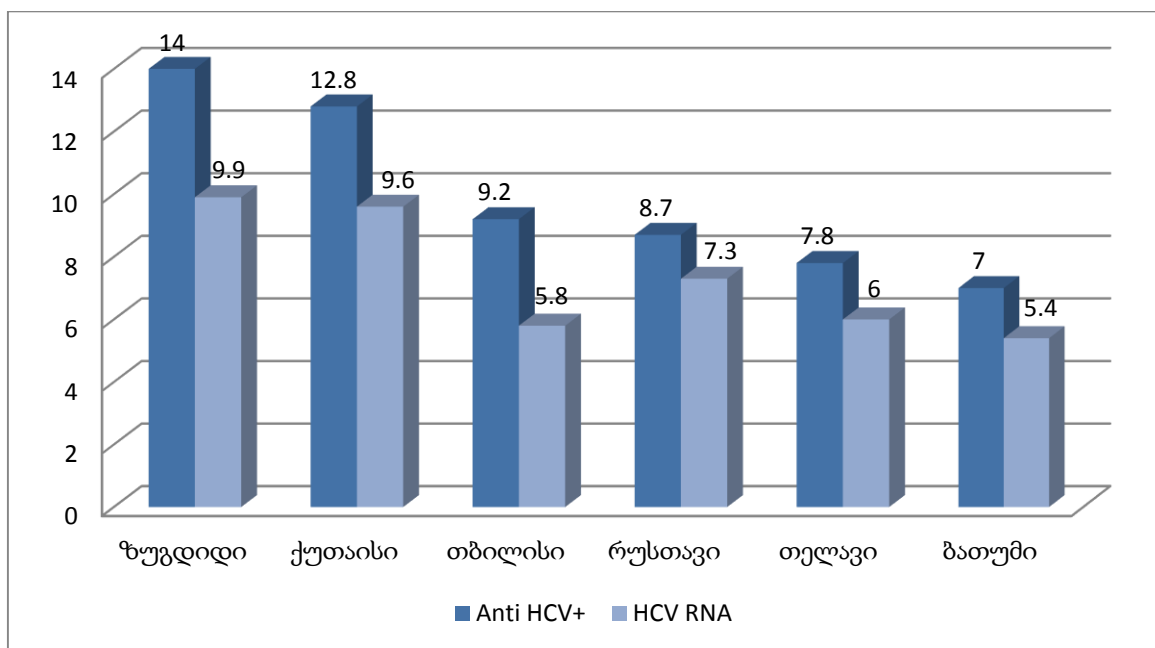
საქართველო ზოგად პოპულაციაში ყველაზე მაღალი HCV პრევალენტობის ქვეყნებს განეკუთვნება [11].

2015 წელს ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური კვლევის მონაცემებით, ჩვენს ქვეყანაში HCV სეროპრევალენტობა 7.7%-ია, ხოლო HCV რნმ (რიბონუკლეინის მჟავა) პოზიტიური - მოსახლეობის 5.4%-ია, ავადობის მაქსიმალური მაჩვენებელი ფიქსირდება 30-59 წლის პოპულაციაში; რაც შეეხება გენდერულ თანაფარდობას, მამაკაცებში სეროპრევალენტობა 11.8%-ია, ხოლო ქალებში - 3.6%. დაავადების გავრცელება ქალაქის და სოფლის მოსახლეობაში, შესაბამისად 9.5% და 4.9%-ია. ყველაზე მაღალი სეროპრევალენტობა რეგიონებს შორის სამეგრელო/ზემო სვანეთში, ხოლო ქალაქებს შორის ზუგდიდში ფიქსირდება (დიაგრამა 1 და 2) [11].

დიაგრამა 1. HCV გავრცელება რეგიონების მიხედვით



დიაგრამა 2. HCV გავრცელება ქალაქების მიხედვით



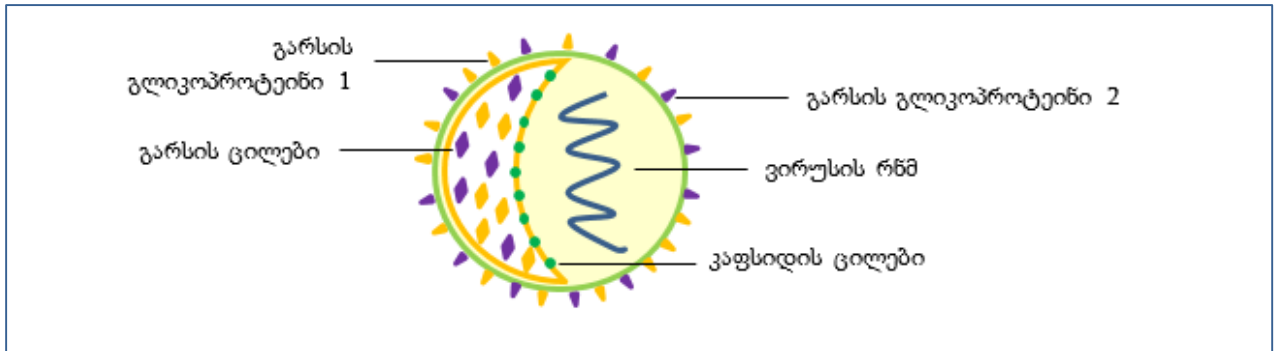
ჩვენი ქვეყნისთვის დამახასიათებელია დაავადების განსაკუთრებით მაღალი გავრცელება რისკ-ჯგუფებში. კერძოდ, ნარკოტიკების ინექციური გზით მომხმარებლებში HCV პრევალენტობა 70,4%-ია [10], ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ) ინფიცირებულებში - 58% [12], ტუბერკულოზით დაავადებულებში - 22% [13], სისხლის დონორებში - 6,9% [14].

2.3. C ჰეპატიტის ვირუსი და მისი გენეტიკური სახესხვაობები

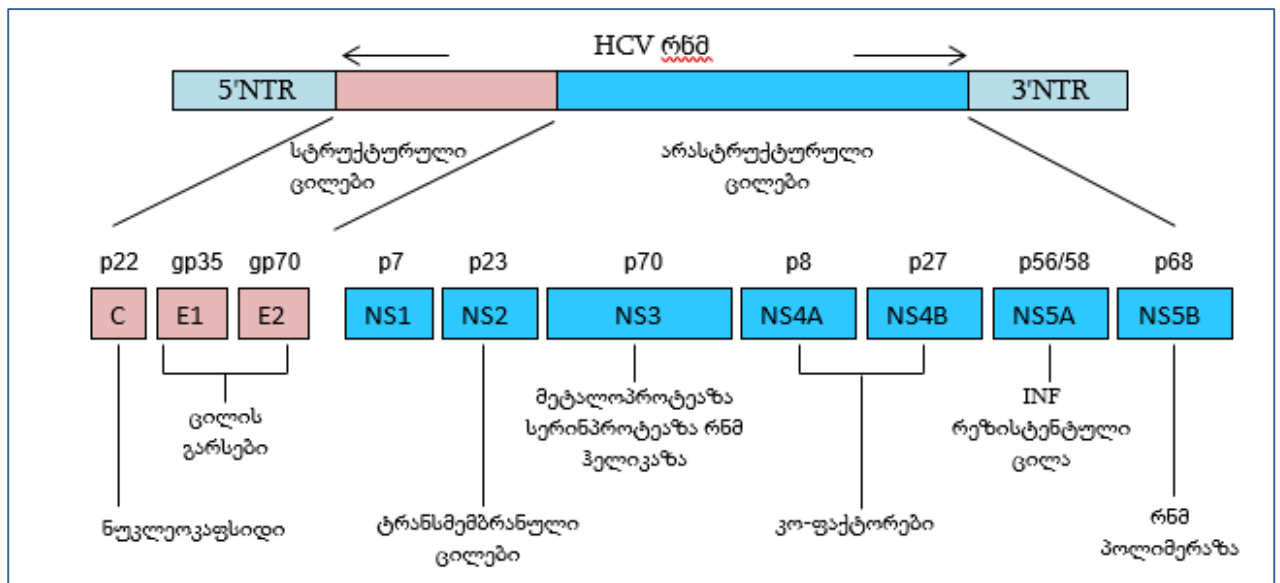
HCV გამოყოფილი იქნა 1989 წელს Houghton-ის და კოლეგების მიერ [15, 16]. HCV-ს გადაცემის ძირითადი გზებია ვირუსით ინფიცირებული სისხლის ან მისი ცალკეული კომპონენტების გადასხმა, ინფიცირებული სისხლით დაბინძურებული ნემსის და სხვა სამედიცინო ინსტრუმენტების გამოყენება, ვირუსით ინფიცირებული დონორების ორგანოთა და ქსოვილთა ტრანსპლანტაცია, პროფესიული კონტაქტი სისხლთან, სქესობრივი კონტაქტი, პერინატალური გადაცემა [17-19]. ვირუსი მიეკუთვნება Flaviviridae-ს ოჯახს და Hepacivirus-ების გვარს; შეიცავს რნმ-ის ერთმაგ ჯაჭვს და გარსს, რომლის შემადგენლობაში შედის გლიკოპროტეინები. ვირუსის დიამეტრი 30-50

ნანომეტრია, გენომში კოდირებულია სტრუქტურული და არასტრუქტურული ცილები (სურათი 2).

სურათი 2. C ჰეპატიტის ვირუსი



გენომის მიერ კოდირებული ცილები

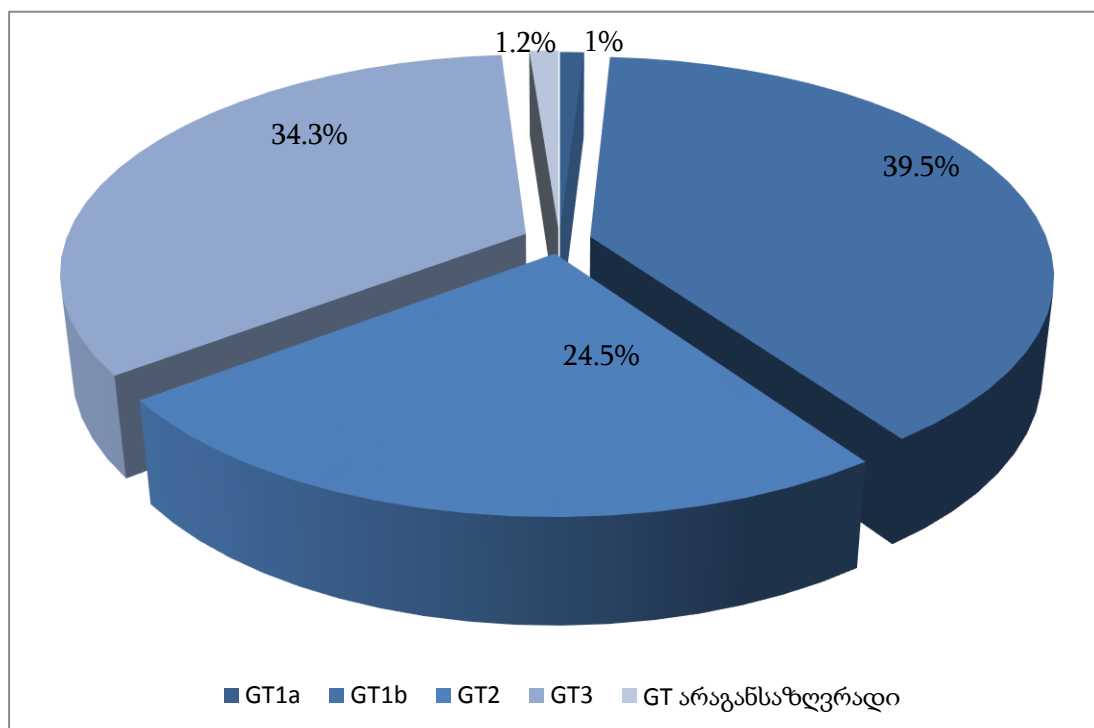


სტრუქტურულ ცილებს მიეკუთვნება C პროტეინი და გარსის 2 გლიკოპროტეინი: E1 და E2, ხოლო არასტრუქტურული ცილები წარმოდგენილია სხვადასხვა ფერმენტებით, რომლებიც მონაწილეობენ ვირუსის რეპლიკაციაში [16]. HCV-ს მნიშვნელოვან თავისებურებას მისი გენეტიკური არაერთგვაროვნება წარმოადგენს, რასაც ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობებს შორის განსხვავება განაპირობებს.

არსებობს HCV-ს 7 გენოტიპი და 50-ზე მეტი სუბტიპი [20]. HCV გენოტიპების გავრცელება გეოგრაფიული არეალის მიხედვით სხვადასხვაა. საქართველოში

ჩატარებული კვლევების თანახმად, ყველაზე გავრცელებულია პირველი გენოტიპი, სიხშირით მეორე ადგილზეა მესამე გენოტიპი (დიაგრამა 3) [10, 11, 21, 22].

დიაგრამა 3. HCV გენოტიპების გავრცელება საქართველოში



წარსულში ჩატარებული სამეცნიერო კვლევების შედეგები ცხადყოფდა, რომ HCV გენოტიპებსა და დაავადების ბუნებრივ მიმდინარეობას შორის კავშირი არ არსებობს [23], თუმცა ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევებით ვლინდება მნიშვნელოვანი კორელაცია ერთი მხრივ მესამე გენოტიპით ინფიცირებას, ხოლო მეორე მხრივ დაავადების სწრაფ პროგრესირებასა და HCC-ის განვითარების მაღალ რისკს შორის [24, 25]. გარდა ცნობილი 7 გენოტიპისა და სუბტიპებისა, სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილია ისეთი ფორმებიც, რომელთა გენომში ინტეგრირებულია ნუკლეოტიდების ფრაგმენტები სხვადასხვა გენოტიპისგან [26]. ასეთი ჰიბრიდული ვირუსი რეკომბინაციის ბუნებრივი პროცესის შედეგად წარმოიქმნება და მას რეკომბინანტულ ფორმას (RF) უწოდებენ. ჩატარებული კვლევების თანახმად, ჩვენს ქვეყანაში გავრცელებულია RF_2/1 და ეს ფორმა

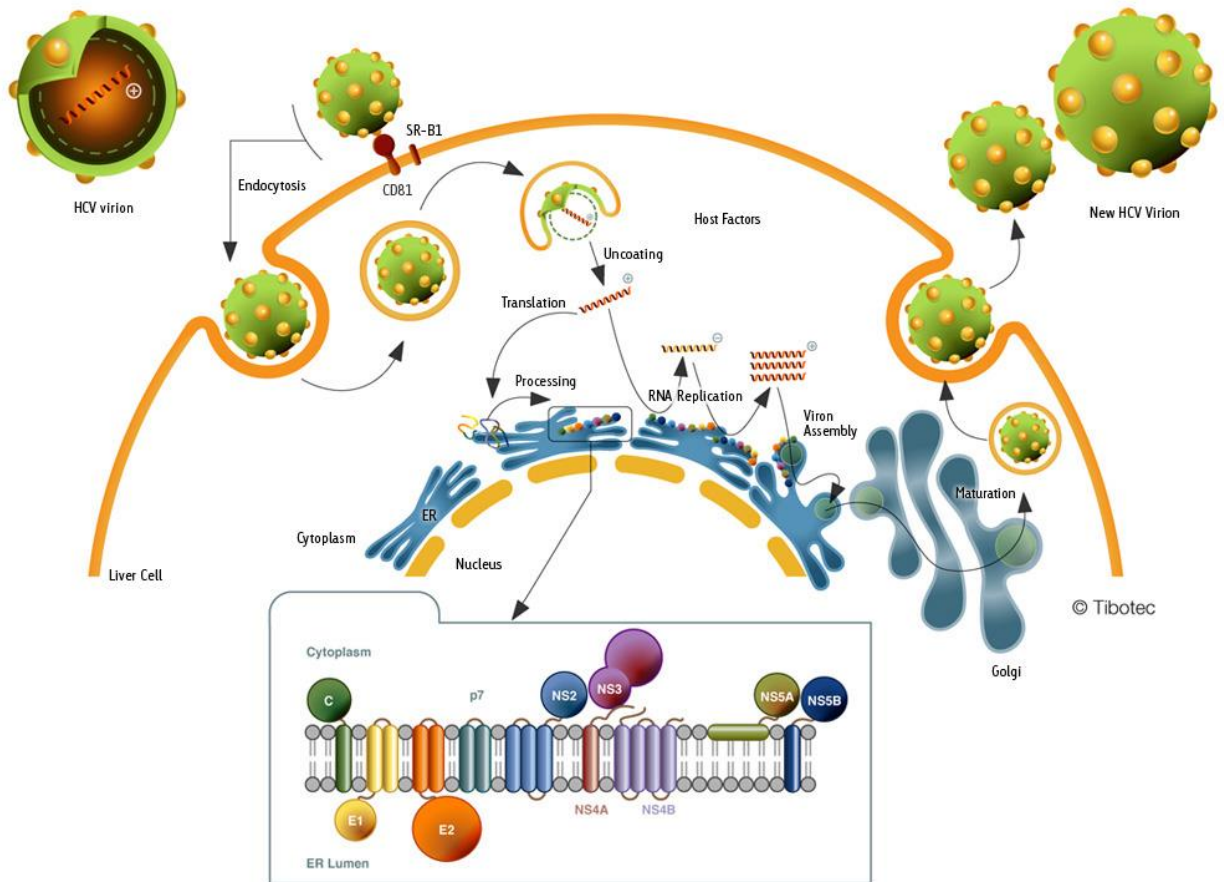
HCV მეორე გენოტიპით ინფიცირების შემთხვევების დაახლოებით 70%-ს წარმოადგენს [27].

HCV გენოტიპის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირების, სამკურნალო რეჟიმის შერჩევის და მკურნალობის ხანგრძლივობის დაგეგმვის თვალსაზრისით [28].

2.4. C ჰეპატიტის ვირუსის სასიცოცხლო ციკლი

HCV ადამიანის ორგანიზმში შეჭრისთანავე უკავშირდება ჰეპატოციტის რეცეპტორს, რის შედეგადაც ის ხვდება ციტოპლაზმაში და გამოთავისუფლებს რნმ-ს (სურათი 3). გამოთავისუფლებული რნმ ასრულებს საინფორმაციო რნმ-ის როლს და უზრუნველყოფს რნმ-ის ტრანსლირებას პოლიპროტეინად. პოლიპროტეინი წარმოადგენს სტრუქტურას, რომელიც შედგება 10 ცილისგან. ამათგან არასტრუქტურული ცილები უკავშირდება ჰეპატოციტში არსებულ ციტოფილინ A-ს. ციტოფილინთან არასტრუქტურული ცილების კავშირი წარმოქმნის ფუნქციურად აქტიურ რეპლიკაციის კომპლექსს, რაც საფუძვლად უდევს რნმ-ის ტრანსლაციას პროტეაზას, ჰელიკაზას, რნმ დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას და სხვა ფერმენტების დახმარებით. სწორედ აღნიშნული ფერმენტები წარმოადგენენ HCV ინფექციის ახალი სამკურნალო საშუალებების ძირითად სამიზნეებს. რეპლიკაციის შედეგად მიღებული ვირუსული რნმ შემდგომში გადის ენკაპსიდაციის, გოლჯის კომპლექსში მომწიფების და ჰეპატოციტიდან გამოთავისუფლების საფეხურებს [29-34]. HCV-ს ახასიათებს პირდაპირი ციტოპათიური ეფექტი ჰეპატოციტზე. HCV, აივ-ის და B ჰეპატიტის ვირუსისგან (HBV) განსხვავებით, ვერ ინტეგრირდება ჰეპატოციტში. ამიტომაც, აივ და HBV ინფექციებისგან განსხვავებით, ქრონიკული C ჰეპატიტის განკურნება შესაძლებელია [35].

სურათი 3. HCV-ის სასიცოხლო ციკლი



2.5. C ჰეპატიტის მკურნალობის თანამედროვე პრინციპები

დღეისათვის C ჰეპატიტი ერთადერთი განკურნებადი ქრონიკული ინფექციაა [36]. C ჰეპატიტის მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს ინფექციისგან განკურნება ანუ ე.წ. SVR-ის (sustained virological response) მიღწევა, რაც გულისხმობს სისხლში HCV რნმ-ის არაგანსაზღვრად კონცენტრაციას ანტივირუსული თერაპიის დასრულებიდან 12 (SVR12) ან 24 (SVR24) კვირის შემდეგ [36, 37]. აღნიშნული მიზნის მიღწევა ღვიძლის დაბალი ხარისხის ფიბროზით პაციენტებში ასოცირდება დაავადებისგან სრულ გამოჯანმრთელებასთან. რაც შეეხება ღვიძლის შორსწასული ფიბროზით/ციროზით პაციენტებს, ისინი ვირუსის ერადიკაციის შემდეგაც რჩებიან სიცოცხლისთვის საშიში

გართულებების (ღვიძლის უკმარისობა, HCC) განვითარების რისკის ქვეშ და საჭიროებენ ჰეპატოლოგიური სტატუსის პერიოდულ კონტროლს [37].

HCV ინფექციის მკურნალობის ეტაპებია სტანდარტული (არამოდიფიცირებული) ინტერფერონით მონოთერაპია, სტანდარტული ინტერფერონით და რიბავირინით კომბინირებული თერაპია, პეგილირებული (მოდიფიცირებული) ინტერფერონით მონოთერაპია, პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით კომბინირებული თერაპია, პეგილირებული ინტერფერონით, რიბავირინით და DAA-ით კომბინირებული თერაპია, ინტერფერონისგან თავისუფალი (IFN-free) თერაპია DAA-ის და რიბავირინის კომბინაციით, DAA თერაპია (დიაგრამა 4) [2, 37-39].

ინტერფერონი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებაა, რომელსაც გააჩნია ანტივირუსული, იმუნომოდულაციური, ანტიპროლიფერაციული, ანტიფიბროზული, ანთების და სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება. ინტერფერონის მოქმედება იწყება მის მიერ უჯრედის (ჰეპატოციტის) მემბრანაზე არსებული სპეციფიური რეცეპტორის შებოჭვით, რასაც მოჰყვება უჯრედშიგა პროცესების მთელი კასკადი: სხვადასხვა ფერმენტის გააქტიურება, პროლიფერაციის სუპრესია, ინფიცირებულ უჯრედში ვირუსის რეპლიკაციის დათრგუნვა, მაკროფაგების ფაგოციტური აქტივობის ზრდა, ნატურალური კილერების აქტივაცია, ციტოკინების ექსპრესიის გაძლიერება და სხვა [2, 40].

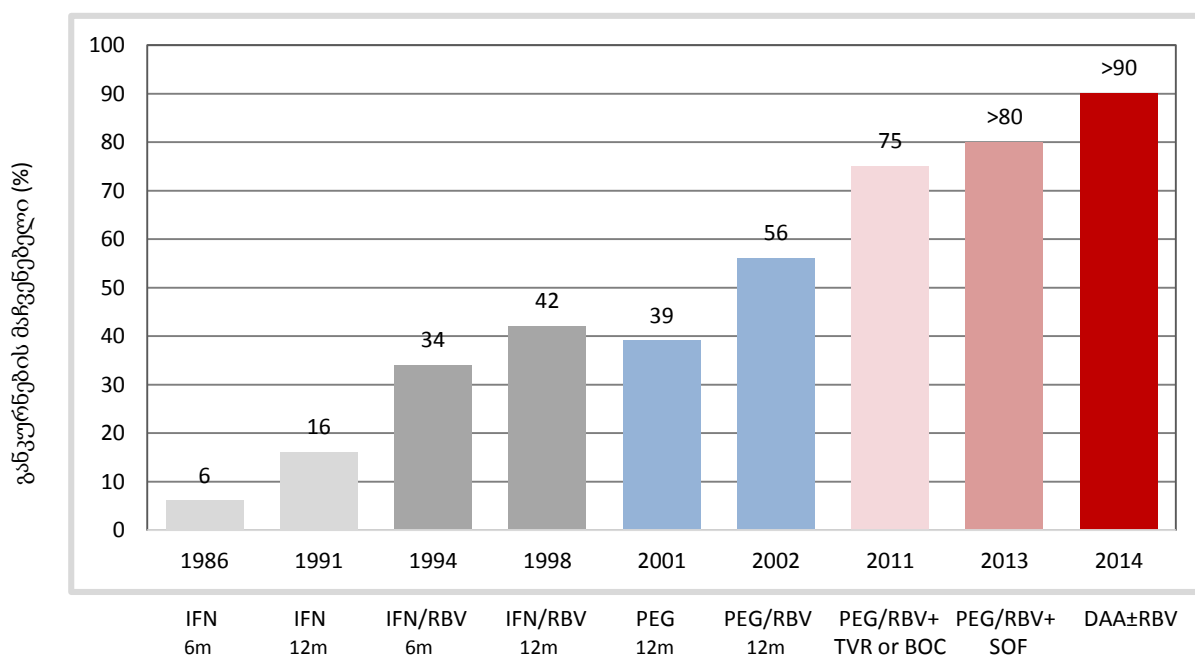
სტანდარტული ინტერფერონი შეზღუდული ანტივირუსული ეფექტურობით ხასიათდებოდა, რაც განპირობებული იყო მისი ფარმაკოკინეტიკური თავისებურებებით, როგორცაა სწრაფი აბსორბცია, სწრაფი მეტაბოლიზმი და სწრაფი კლირენსი. აღნიშნული თვისებები ზღუდავდა სტანდარტული ინტერფერონის კლინიკურ ეფექტურობას და მოითხოვდა მის ხშირ გამოყენებას (კვირაში სამჯერ). მკურნალობის ოპტიმალური შედეგის მისაღწევად ვირუსის რეპლიკაციის მუდმივი სუპრესიაა საჭირო, რასაც უკეთესად უზრუნველყოფს პეგილირებული ინტერფერონი [2, 40].

რაც შეეხება რიბავირინს, ის ნუკლეოზიდის სინთეზური ანალოგია, რომლის მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ცნობილი არ არის, თუმცა დადგენილია, რომ იგი იწვევს

გუანოზინის სინთეზის ბლოკირებას, ვირუსის ნუკლეინის მჟავების ინჰიბირებას, ტრანსკრიპციის პროცესის დარღვევას და ვირუსის პოლიმერაზას ინჰიბირებას [2].

2011 წლამდე C ჰეპატიტის სამკურნალოდ პეგილირებული ინტერფერონი ალფას და რიბავირინის კომბინირებული რეჟიმი გამოიყენებოდა [41].

დიაგრამა 4. C ჰეპატიტის მკურნალობის ეტაპები



აღნიშნული რეჟიმის ეფექტურობა HCV 1 გენოტიპით პაციენტებში დაახლოებით 40-50%-ია; მეორე, მესამე, მეხუთე და მეექვსე გენოტიპით პაციენტებში - 80%, ხოლო მეოთხე გენოტიპით პაციენტებში - მათ შორის შუალედური [42].

ორმაგი ანტივირუსული თერაპიის შედარებით დაბალი ეფექტურობა, გვერდითი ეფექტების და მედიკამენტების გამოყენების წინააღმდეგევენებების (დეკომპენსირებული ციროზი, აუტოიმუნური დაავადებები და სხვა) სიმრავლე იყო მიზეზი ახალი სამკურნალო პრეპარატების მუდმივი ძიებისა [41].

ბოლო წლებში C ჰეპატიტის ვირუსის გენომის უკეთესად შესწავლამ შესაძლებელი გახადა, შექმნილიყო ახალი პრეპარატები, რომლებიც გამოირჩევიან მაღალი ანტივირუსული ეფექტურობით და გვერდითი ეფექტების სიმცირით. აღნიშნული მედიკამენტები ცნობილია DAA-ს სახელწოდებით. მათ სამიზნეებს ვირუსის სხვადასხვა არასტრუქტურული ცილები წარმოადგენენ; ისინი ვირუსის სასიცოცხლო ციკლის სხვადასხვა საფეხურზე მოქმედებენ და თრგუნავენ ვირუსის რეპლიკაციას. ეს პრეპარატები ოთხი ძირითადი კლასის სახითაა წარმოდგენილი: NS3/4A პროტეაზას ინჰიბიტორები (PIs), NS5B ნუკლეოზიდური პოლიმერაზას ინჰიბიტორები (NPIs), NS5B არანუკლეოზიდური პოლიმერაზას ინჰიბიტორები (NNPIs) და NS5A-ს ინჰიბიტორები [43, 44]. პირდაპირი მოქმედების პირველი ანტივირუსული აგენტები - ტელაპრევირი და ბოცეპრევირი - 2011 წელს იქნა მოწოდებული HCV 1 გენოტიპის სამკურნალოდ პეგილირებულ ინტერფერონთან და რიბავირინთან კომბინაციაში, რის შედეგადაც, აღნიშნული გენოტიპით ინფიცირებულებში, SVR-ის მიღწევის ალბათობა 65-75%-მდე გაიზარდა [39, 45, 46]. მიუხედავად SVR-ის მიღწევის ალბათობის მკვეთრი ზრდისა, ამ კომბინაციების უარყოფით მხარეებად რჩებოდა მრავალრიცხოვანი გვერდითი ეფექტები, კვებაზე დამოკიდებული ადმინისტრირების წესი, მკურნალობის ხანგრძლივი კურსი, მხოლოდ HCV პირველი გენოტიპის საწინააღმდეგო ანტივირუსული მოქმედება, სხვა, უფრო ახალ, ანტივირუსულ აგენტებთან შედარებით განკურნების დაბალი ალბათობა.

ამერიკის კვების და წამლის სააგენტოს რეკომენდაცია 2013 წელს მიენიჭა NPIs კლასის წარმომადგენელ პანგენოტიპური აქტივობის მქონე მედიკამენტს - სოფოსბუვირს და PIs კლასის წარმომადგენელს - სიმეპრევირს. სიმეპრევირი გამოირჩევა ანტივირუსული აქტივობით HCV 1 და 4 გენოტიპის მიმართ. 2014 წელს ამერიკის კვების და წამლის სააგენტოს რეკომენდაცია მიეცა პირველ კომბინირებულ (სოფოსბუვირი და NS5A-ს ინჰიბიტორების კლასის წარმომადგენელი - ლედიპასვირი) ანტივირუსულ მედიკამენტს, რომელიც ცნობილია ჰარვონის სახელით და მისი ეფექტურობა HCV 1 გენოტიპით პაციენტებში 90%-ზე მეტია [47]. დღეისათვის უკვე რეკომენდებულია სხვა ანტივირუსული პრეპარატები და მათი ფიქსირებული კომბინაციები, როგორცაა დაკლატასვირი, პარიტაპრევირი, დასაბუვირი, ომბიტასვირი, გრაზოპრევირი,

ელბასვირი, ველპატასვირი. აღნიშნულ პრეპარატებს შორის განსაკუთრებით აღსანიშნავია სოფოსბუვირი, რომელმაც გადაუჭარბებლად შეიძლება ითქვას, გადატრიალება მოახდინა C ჰეპატიტის მკურნალობაში; მას ე.წ. თამაშის წესების შემცვლელს (Game changer) უწოდებენ. ის დღემდე რჩება ანტივირუსული რეჟიმების დიდი უმრავლესობის ძირითად კომპონენტად. ეს რეჟიმები გამოირჩევიან გვერდითი ეფექტების და მკურნალობის წინააღმდეგგვენებების სიმცირით და საშუალებას იძლევიან, ანტივირუსული თერაპია ჩატარდეს ინტერფერონისგან თავისუფალი და, ხშირ შემთხვევაში, რიბავირინისგან თავისუფალი სქემებით, მათ შორის ღვიძლის დეკომპენსირებული ციროზით პაციენტებში [48].

დღეისათვის უკიდურესად მაღალი ეფექტურობის მქონე მედიკამენტების არსებობა და ჩატარებული მეცნიერული კვლევების შედეგები იძლევა იმ დასკვნის გაკეთების საშუალებას, რომ ცალკეულ ქვეყნებში დიაგნოსტიკის მასშტაბებისა და მკურნალობაზე ხელმისაწვდომობის მკვეთრი ზრდით შესაძლებელია დაავადების გავრცელების მნიშვნელოვანი შემცირება. აღნიშნულის მიღწევის შემთხვევაში კი 2030 წლისთვის რეალურია, განხორციელდეს HCV-ის ელიმინაცია, რაც განისაზღვრება, როგორც ინფიცირების შემთხვევების >90%-ით შემცირება [49]. აღნიშნული მოდელის განხორციელების ერთ-ერთი ძირითადი ხელისშემშლელი ფაქტორი, მიგრაციასა და ჯანდაცვის სისტემის სათანადო მოწყობასთან ერთად, მედიკამენტის მაღალი ფასი და, შესაბამისად, დაბალი ხელმისაწვდომობაა [5]. კერძოდ, 2014 წლის მონაცემებით, განვითარებულ ქვეყნებში ერთი პაციენტის 3 თვიანი კურსის ღირებულება 66 ათასიდან 168 ათას აშშ დოლარამდე მერყეობდა [50]. შესაბამისად, ამ ტიპის მკურნალობის ფართოდ დანერგვა საქართველოში 2014 წლისთვის ჯერ კიდევ სათუო იყო [51].

საქართველოში C ჰეპატიტის მკურნალობაზე გაზრდილი ხელმისაწვდომობის დანერგვის პირველი მცდელობა 2011 წელს განხორციელდა აივ ინფექცია/შიდსით პაციენტებისთვის. 2013 წელს ქვეყანამ მუშაობა დაიწყო C ჰეპატიტის ვირუსის პრევენციისა და კონტროლის გეგმაზე, რის პარალელურადაც დაიბადა დაავადების ელიმინაციის იდეა. ამერიკის დაავადებათა კონტროლის ცენტრის დახმარებით საქართველოში ჩატარდა HCV ეპიდემიოლოგიის შემსწავლელი კვლევა, შეფასდა

ჯანდაცვის სისტემა, ლაბორატორიული შესაძლებლობები, იმ კლინიკების შესაძლებლობები, რომელთაც მონაწილეობა უნდა მიეღოთ პროექტში და, შედეგად, 2015 წლის აპრილიდან ფარმაცევტული კომპანია - „Gilead Sciences“ -ს მხარდაჭერით საქართველოში ხორციელდება C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამა, რომლის მიზანია ტესტირების, მკურნალობის და პრევენციის ეფექტური ღონისძიებების გატარების შედეგად ქვეყანაში HCV ელიმინაცია. პროგრამის ფარგლებში ჩვენი ქვეყნის ყველა HCV პოზიტიური მოქალაქისთვის ხელმისაწვდომია C ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტივირუსული თერაპია ფარმაცევტული კომპანია „Gilead Sciences“ -ს მედიკამენტ სოფოსბუვირის ან კომბინირებული პრეპარატის - ჰარვონის -გამოყენებით.

2.6. C ჰეპატიტის გართულებები

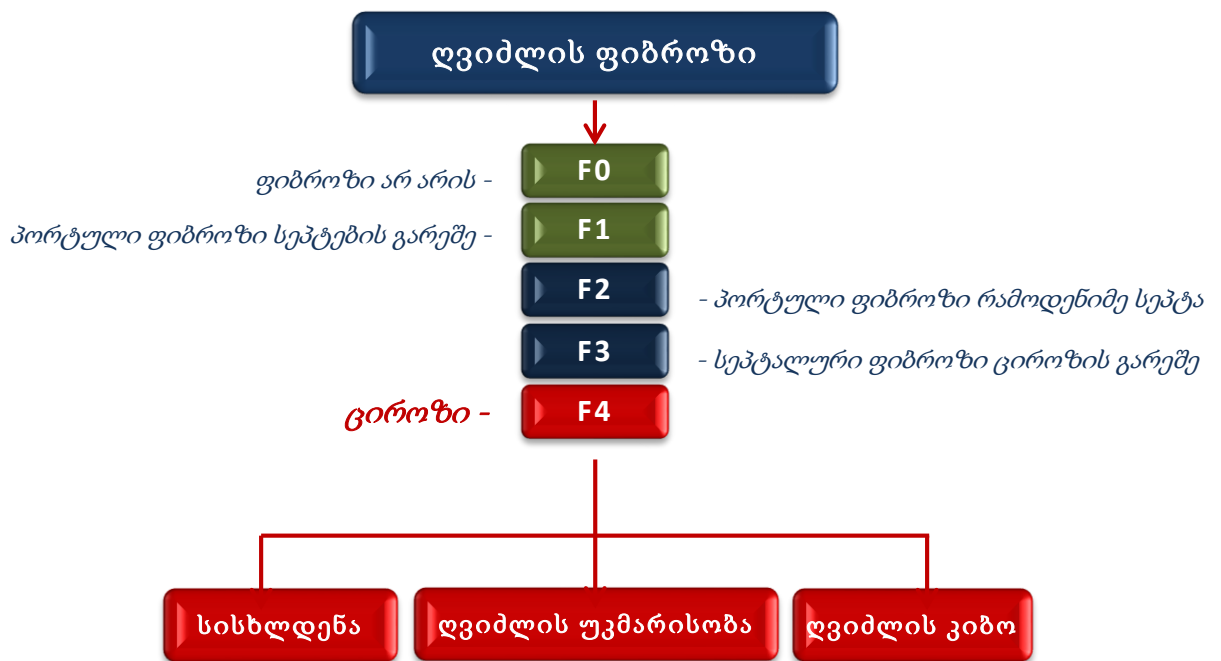
ქრონიკული HCV ინფექციის გართულებებია ღვიძლის ფიბროზი, ღვიძლის ციროზი, HCC და ღვიძლის უკმარისობა. ღვიძლის ფიბროზი ქრონიკული ანთებითი პროცესით გამოწვეული ჰისტოლოგიური ცვლილებების შედეგია და ხასიათდება ღვიძლის ქსოვილში დიდი რაოდენობით კოლაგენის პროდუცირებით და ჩალაგებით. ღვიძლის ფიბროზის ფონზე იზრდება HCC-ის განვითარების რისკი. ღვიძლის ფიბროზის და ციროზის პათოგენეზში უმნიშვნელოვანესი როლი ენიჭება ანთებით პროცესს, რის შედეგადაც აქტიურდება კუპფერის უჯრედები, ვარსკვლავისებური უჯრედები, პორტული ფიბრობლასტები და მიოფიბრობლასტები [16]; ირღვევა ბალანსი მეტალოპროტეაზებსა და მათ ინჰიბიტორებს შორის, რაც პირდაპირ ასახავს ფიბროზულ აქტივობას. მეტალოპროტეაზები შლიან კოლაგენს, ხოლო მათი ინჰიბიტორები აფერხებენ მათ მიერ კოლაგენის დაშლას. ჯანმრთელ ღვიძლში კოლაგენის პროდუცირება მისი დეგრადაციის ექვივალენტურია. ზემოთ აღნიშნული ბალანსის დარღვევა კი, თავის მხრივ, არღვევს ბალანსს კოლაგენის პროდუცირებასა და დეგრადაციას შორის. საბოლოოდ ღვიძლის ქსოვილი ზედმეტად გაჯერებული ხდება კოლაგენით და კარგავს მისთვის ჩვეულ ელასტიურობას [2].

ფიბროზის პროგრესირების შედეგად ვითარდება ღვიძლის ციროზი, რომელიც ღვიძლის ტერმინალური დაავადებაა. ღვიძლის ციროზი ხასიათდება არქიტექტონიკის

პროგრესირებადი დარღვევით, რეგენერაციული უბნების (კვანძების), შემაერთებელქსოვილოვანი სეპტების და სისხლძარღვოვანი ანასტომოზების წარმოქმნით. ძირითადი განსხვავება ღვიძლის ფიბროზსა და ციროზს შორის მდგომარეობს იმ ფაქტში, რომ ფიბროზის სტადიაზე ღვიძლის არქიტექტონიკა, მისი სინთეზური და დეზინტოქსიკაციური ფუნქციები, პორტული ჰემოდინამიკა შენარჩუნებულია, ხოლო ციროზის სტადიაზე დარღვეულია [52, 53].

ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის კლასიფიკაციის სისტემები მრავალრიცხოვანია: Metavir Ishak, Knodell და სხვა. აღნიშნულ სისტემებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მეტავირის კლასიფიკაციაა (სურათი 4).

სურათი 4. ღვიძლის ფიბროზის სტადიები Metavir-ის კლასიფიკაციით



ღვიძლის ციროზის ძირითადი კლინიკური ნიშნებია: ტელეანგიექტაზიები (ვარსკვლავისებური ანგიომები), კოლატერალური აბდომინური ცირკულაცია („მედუზას თავი“), პალმარული ერითემა, პორტული ჰიპერტენზიის ნიშნები,

როგორცაა ელენთის გადიდება, საყლაპავის და კუჭის ვენების ვარიკოზული გაგანიერება, თრომბოციტოპენია და სხვა.

ღვიძლის უკმარისობა/ღვიძლის ციროზის დეკომპენსაცია ხშირად ასოცირებულია პოლიორგანულ დისფუნქციასთან და შეიძლება გამოვლინდეს ასციტით, იქტერულობით, სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტით, ენცეფალოპათიით, ჰეპატორენული სინდრომით, ჰეპატოპულმონური სინდრომით და სხვა [54, 55].

კლინიკურ პრაქტიკაში, ღვიძლის ციროზის და ღვიძლის უკმარისობის სიმძიმის შესაფასებლად ფართოდ გამოიყენება Child-Pugh კლასიფიკაცია, რომელიც კლინიკურ სიმპტომებს და ლაბორატორიულ მაჩვენებლებს ეყრდნობა (ცხრილი 1) [16].

ცხრილი 1. Child-Pugh კლასიფიკაცია

კლინიკური და ლაბორატორიული მაჩვენებლები	ქულები		
	1	2	3
ბილირუბინი	<2 მგ/დლ (<34 მკმოლ/ლ)	2-3 მგ/დლ (34-50 მკმოლ/ლ)	>3 მგ/დლ (>50 მკმოლ/ლ)
ალბუმინი	>3.5 გ/დლ	2.8-3.5 გ/დლ	<2.8 გ/დლ
ასციტი	არ არსებობა	ზომიერი (კონტროლირებადი)	მძიმე/რეფრაქტერული (ცუდად კონტროლირებადი)
ენცეფალოპათია	არ არსებობა	ზომიერი (I-II სტადია)	მძიმე (III-IV სტადია)
პროთრომბინი/INR	>60%/<1.7	40-60%/1.71-2.20	<40%/>2.20

რაც შეეხება HCC-ს (პირველადი ღვიძლუჯრედოვანი კიბო), ის ჰეპატოციტებიდან განვითარებული ავთვისებიანი სიმსივნეა, რომელიც შემთხვევათა 80%-ში ვითარდება ღვიძლის ციროზის ფონზე, თუმცა შესაძლოა ღვიძლის ქრონიკული ანთებითი პროცესის (ციროზის გარეშე) ფონზეც განვითარდეს. HCC ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული

ავთვისებიანი სიმსივნეა და სიმსივნესთან ასოცირებული სიკვდილობის მიზეზებს შორის სიხშირით მესამე ადგილზეა [56, 57].

2.7. დაავადების სიმძიმის შეფასება და მისი მნიშვნელობა

C ჰეპატიტის მენეჯმენტი და პროგნოზი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული დაავადების სიმძიმეზე. შესაბამისად, ანტივირუსული თერაპიის რეჟიმის შერჩევამდე და დაავადების მართვის ტაქტიკის დაგეგმვამდე უმნიშვნელოვანესია ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის სტადიის შეფასება [36]. დაავადების სიმძიმე განსაზღვრავს ასევე ანტივირუსული მკურნალობის შემდგომ პერიოდში პაციენტზე მეთვალყურეობის (follow-up) სქემას.

ღვიძლის ფიბროზის სტადიის შესაფასებლად მსოფლიოში იყენებენ ინვაზიურ და არაინვაზიურ მეთოდებს. ინვაზიურ მეთოდს წარმოადგენს ღვიძლის ბიოფსია, რომელიც ფიბროზის სტადიის შესაფასებელ მეთოდებს შორის ოქროს სტანდარტადაა აღიარებული [58, 59], თუმცა ამ მეთოდს აქვს გარკვეული შეზღუდვები და უარყოფითი მხარეები [60, 61]: (1) პროცედურისას მიღებული ნიმუში ღვიძლის ქსოვილის ძალიან მცირე ნაწილს წარმოადგენს (1/50.000) და, შესაბამისად, შეფასებისას შეიცავს შეცდომის რისკს [62]; გარდა ამისა, კვლევების შედეგები გვიჩვენებს, რომ ლაპარასკოპიულად ჩატარებული ბიოფსიისას ღვიძლის მარჯვენა და მარცხენა წილებიდან მიღებული ნიმუშების შედარებისას შემთხვევათა 1/3-ში ვლინდება სხვაობა ერთი ან მეტი სტადიით [63]; (2) ცნობილია, რომ ჰისტოლოგიური კვლევისთვის დამახასიათებელია ინტერ და ინტრაობსერვაციული ვარიაციები, რაც ღვიძლის დაზიანების შესაფასებელი ყველაზე ფართოდ ვალიდირებული სისტემების გამოყენებისასაც გვხვდება; (3) პროცედურა საჭიროებს სპეციალურად ტრენირებულ პერსონალს და არ არის ხელმისაწვდომი ყველა კლინიკისთვის; (4) ღვიძლის ბიოფსია ინვაზიური პროცედურაა სხვადასხვა გართულებების რისკით: ჰემოტრანსფუზიის აუცილებლობის განმპირობებელი კლინიკურად მნიშვნელოვანი სისხლდენის ალბათობა 1.7%-ია; მანიპულაციას 87%-ში ახლავს ტკივილი, რომლის ხანგრძლივობა შემთხვევათა 20%-ში 24 საათს აღემატება; სხვა ორგანოების პერფორაცია ძალიან იშვიათია, სიკვდილის რისკი 0.01-0.1%-ია [64, 65].

მიუხედავად ჩამოთვლილი გართულებებისა, ვინაიდან ისინი პრაქტიკაში ძალიან იშვიათად გვხვდება, ღვიძლის ბიოფსია ზოგადად უსაფრთხო პროცედურადაა აღიარებული, თუმცა პაციენტთა დიდი ნაწილისთვის ის მაინც გამოკვლევის არასასურველი მეთოდია და ამ მანიპულაციის ჩატარებაზე მათი დათანხმება ხშირად გაძნელებულია.

ღვიძლის ბიოფსიის ზემოთ ჩამოთვლილმა შეზღუდვებმა საფუძველი ჩაუყარა არაინვაზიური მეთოდების შემუშავებას. ეს მეთოდები მრავალრიცხოვანია და ორ ძირითადად მიდგომას ეფუძნება. პირველია ე.წ. „ბიოლოგიური“ მიდგომა, რომელიც გულისხმობს შრატის სხვადასხვა მარკერის შეფასებას, ხოლო მეორე ე.წ. „ფიზიკური“ მიდგომაა და ღვიძლის სიხისტის გაზომვას ემყარება. შრატის მარკერები, თავის მხრივ, იყოფა პირდაპირ და არაპირდაპირ ინდიკატორებად [66]. პირდაპირი მარკერები (ჰიალურონის მჟავა, ლამინინი, კოლაგენაზა, მეტალოპროტეაზა და სხვა) ღვიძლის ექსტრაცელულური მატრიქსის დეპონირებას და დეგრადაციას ასახავს, ხოლო არაპირდაპირი მარკერები (თრომბოციტი, პროთრომბინის ინდექსი, ასპარტატამინოტრანსფერაზა/ალანინამინოტრანსფერაზას (ასტ/ალტ) შეფარდება და სხვა) რუტინული ლაბორატორიული გამოკვლევებისას ფასდება და ღვიძლის ამა თუ იმ ფუნქციის დარღვევაზე მიუთითებს [58]. კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება შრატის პირდაპირი და არაპირდაპირი მარკერების კომბინირებული ალგორითმებიც. ასეთი კომბინაციის პირველი მაგალითია ფიბროტესტი, რომელიც 2001 წელს შემუშავდა ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებისთვის და ფრანგულ პატენტირებულ ფორმულას წარმოადგენს [67].

რაც შეეხება წარმოსახვით მეთოდებს, ესენია ღვიძლის ელასტოგრაფია ფიბროსკანით, ულტრაბგერასთან ასოცირებული ტექნოლოგიები და მაგნიტურ-რეზონანსული ელასტოგრაფია [68, 69]. ღვიძლის სიხისტის საზომი პიონერული მეთოდი ფრანგული აპარატით - ფიბროსკანით - ღვიძლის ელასტოგრაფიაა [58], რომლის გამოყენებითაც ღვიძლის პარენქიმაში ისაზღვრება დაბალი სიხშირის (50Hz) ელასტიური ტალღის გავრცელების სიჩქარე, რაც პირდაპირ დაკავშირებულია ქსოვილის სიხისტესთან, ეს უკანასკნელი პარამეტრი კი კორელაციაშია ღვიძლის ფიბროზის ხარისხთან. კვლევის

შედეგი ისახება კილოპასკალში (კპა) და მერყეობს 1.5 კპა-დან 75 კპა-მდე, ხოლო ნორმა საშუალოდ 5 კპა-ია. ღვიძლის ელასტოგრაფია ფიბროსკანით ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის სადიაგნოსტიკო არაინვაზიურ მეთოდებს შორის ყველაზე ფართოდ დანერგილი და ვალიდირებულია; ის შესაძლებელია ჩაითვალოს ღვიძლის სიხისტის შესაფასებელ არაინვაზიურ ოქროს სტანდარტად [67].

2.8. ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის დინამიკა C ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტივირუსული თერაპიის შემდეგ

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, C ჰეპატიტის მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს ინფექციისგან განკურნება ანუ ე.წ. SVR-ის მიღწევა, თუმცა ვინაიდან დაავადების პროგნოზს ძირითად განსაზღვრავს ღვიძლის ჰისტოლოგია, და არა HCV ვირემია, ძალიან მნიშვნელოვანია ვირუსის კლირენსსა და ჰისტოლოგიურ გაუმჯობესებას შორის კავშირის შეფასება. ბოლო პერიოდამდე ღვიძლის ფიბროზი და ციროზი შეუქცევად პროცესად ითვლებოდა და მისი გამომწვევი დაავადების მკურნალობის მიზანს ამ პროცესის შემდგომი პროგრესირების შეჩერება წარმოადგენდა [70]. ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევების შედეგები კი ცხადყოფს, რომ ღვიძლის დაზიანების გამომწვევი დაავადების მკურნალობით და აღმოფხვრით ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლებელია მივაღწიოთ ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის გარკვეულ რეგრესს [71-73]. ღვიძლის ფიბროზის შექცევადობის აუცილებელი სამი პირობაა: ა) ფიბროზული ქსოვილის დეგრადაცია, ბ) მისი ჩანაცვლება ახლადწარმოქმნილი ჰეპატოციტებით (რეგენერაცია), გ) წილოვანი არქიტექტონიკის და ვასკულარიზაციის აღდგენა [71]. პირველი პირობა, ფიბროზული სეპტების დეგრადაცია, მიიღწევა მეტალოპროტეაზების მიერ მათი გადამუშავებით [74]. ღვიძლის ფიბროზის ზოგიერთი ფორმა (მაგალითად, კოლაგენის უკიდურესად ჭარბი რაოდენობის და ურთიერთშეკავშირებული ბოჭკოებით წარმოდგენილი) შესაძლოა ხელს უშლიდეს მეტალოპროტეაზების მიერ ფერმენტულ დეგრადაციას. ეს თეორია გარკვეულწილად ხსნის ბოლო პერიოდის კვლევებით გამოკვეთილ სიახლეს, რომლის თანახმადაც ახლად ჩამოყალიბებული ციროზი უკეთესად შექცევადია, „ხანდაზმულ“ ციროზთან შედარებით [71]. ღვიძლის ფიბროზის შექცევადობის მეორე პირობისთვის, ჰეპატოციტების რეგენერაციისთვის, აუცილებელია

ეტიოლოგიური ფაქტორის აღმოფხვრა და ანთებითი პასუხის შეჩერება, რაც ქრონიკული HCV ინფექციის შემთხვევაში ჩატარებული ანტივირუსული თერაპიით და მიღებული SVR-ით მიიღწევა. უნდა აღინიშნოს, რომ ჰეპატოციტების რეგენერაციული უნარი დამოკიდებულია ნეკროზის რაოდენობასა და ხანდაზმულობაზე [75]. და ბოლოს, ღვიძლის ციროზის რეგრესის მესამე და ყველაზე ძნელად მიღწევადი პირობა ნოდულურიდან (კვანძოვანიდან) ლობულური არქიტექტონიკის აღდგენაა. ფიბროზული ქსოვილის დეგრადაციის შემდეგ შესაძლებელია პორტული ტრაქტების ხელახალი წარმოქმნა, თუმცა ამ პროცესის ხელისშემშლელი ძირითადი ფაქტორებია ცენტრალური და კარის ვენის თრომბოზი [76]. ზოგადად, რეგრესი მეტად მოსალოდნელია კონტროლირებადი ეტიოლოგიის მქონე ახლად ჩამოყალიბებული ციროზის შემთხვევაში, როდესაც რეგენერაციული უნარი და კარის ვენის გამტარობა ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია [71].

დღეისათვის ცნობილია, რომ ღვიძლის დაბალი ხარისხის ფიბროზით პაციენტებში HCV ვირუსოლოგიური პასუხი ძირითადად ასოცირებულია ღვიძლის ფუნქციური სინჯების ნორმალიზებასთან, ანთებით-ნეკროზული პროცესის და ფიბროზის შექცევადობასთან. რაც შეეხება ღვიძლის შორსწასული ფიბროზით/ციროზით პაციენტებს, ისინი ანტივირუსული თერაპიის შემდეგაც რჩებიან სიცოცხლისთვის საშიში გართულებების რისკის ქვეშ, თუმცა აღნიშნული გართულებების (ღვიძლის უკმარისობა, პორტული ჰიპერტენზია) ალბათობა მცირდება და შესაძლებელია ღვიძლის ფიბროზის გარკვეული რეგრესი [77].

ღვიძლის დაზიანების სიმძიმეზე HCV ანტივირუსული თერაპიის ზეგავლენის შესასწავლად საჭიროა ღვიძლის ფიბროზის დინამიკაში მრავალჯერადად შეფასება. ღვიძლის ბიოფსიის ზემოთ ჩამოთვლილი გართულებებიდან გამომდინარე, სერიული ბიოფსიით შეფასებულ ღვიძლის ფიბროზსა და ამ პროცესზე SVR-ის გავლენის შესახებ მონაცემები ძალიან მწირია. რაც შეეხება ღვიძლის ელასტოგრაფიას (TE), ის ადვილად ხელმისაწვდომი (მარტივი, იაფი) მეთოდია, არ საჭიროებს ინვაზიურ ჩარევას, გართულებები პრაქტიკულად არ აღნიშნება და, ღვიძლის ბიოფსიისგან განსხვავებით, მრავალჯერადი გამოყენებისთვის ძალიან მოსახერხებელია [78-80]. მიუხედავად იმისა,

რომ აღნიშნულ მეთოდს აქვს გარკვეული შეზღუდვები (მაგალითად ჭარბწონიან, ასციტით ან მკვეთრი ამინოტრანსფერაზემიით პაციენტებში გამოყენებისას) [81], ზოგადად ის მაღალი სიზუსტით აფასებს ღვიძლის დაზიანების სიმძიმეს [82]. მეთოდი იკვლევს ღვიძლის პარენქიმის ნაწილს, რომელიც წარმოადგენს ერთი სანტიმეტრი დიამეტრის და ოთხი სანტიმეტრი სიგრძის ცილინდრს, რაც დაახლოებით ასჯერ აღემატება ღვიძლის ბიოფსიით შესწავლილი ქსოვილის მოცულობას. შესაბამისად, ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული უბანი თავისი მოცულობით მეტად ასახავს ღვიძლის მთლიანი პარენქიმის მდგომარეობას და ეს მეთოდი შესაძლებელია მრავალჯერადად იქნას გამოყენებული დინამიკაში ღვიძლის ფიბროზის ცვლილების შესაფასებლად როგორც ნამკურნალებ, ასევე არანამკურნალებ პაციენტებში [83].

წარსულში ჩატარებული სამეცნიერო კვლევების შედეგები გვიჩვენებს, რომ C ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტივირუსულ თერაპიას პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით ახლავს ღვიძლის ფიბროზის გარკვეული რეგრესი და HCC-ის და ღვიძლთან დაკავშირებული (liver-related) სიკვდილობის რისკის შემცირება [84].

რაც შეეხება DAA-ს შემცველ სამკურნალო კომბინაციებს, აღნიშნული რეჟიმებით მიღწეული HCV ვირუსოლოგიური განკურნების შემდეგ ღვიძლის ფიბროზის და ციროზის შექცევადობის შესახებ მონაცემები ძალიან მწირია [85].

3. კვლევის ამოცანები

1. ღვიძლის სიხისტის განმსაზღვრელი ახალი არაინვაზიური მეთოდის - ღვიძლის ელასტოგრაფიის (TE) - გამოყენება/დანერგვა ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის შესაფასებლად და სადიაგნოსტიკოდ ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში;
2. ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის (F3 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით) და ღვიძლის ციროზის (F4 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით) მაჩვენებლების შესწავლა ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში DAA-ს შემცველი რეჟიმებით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ;
3. ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის დინამიკის შედარებითი შეფასება DAA რეჟიმებით ნამკურნალებ ღვიძლის ციროზით და უციროზო პაციენტებში;
4. ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის დინამიკის შედარებითი შეფასება ინტერფერონის შემცველი და უნტერფერონო რეჟიმებით ნამკურნალებ ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში;
5. ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის რეგრესთან ასოცირებული ფაქტორების განსაზღვრა;
6. HCV ანტივირუსული თერაპიის შემდგომ პერიოდში ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) ღვიძლის ფიბროზის მონიტორინგის მნიშვნელობის/მიზანშეწონილობის განსაზღვრა და სიხისტის საკონტროლო შეფასების ოპტიმალური ვადის შერჩევა.

4. კვლევის მასალები

4.1. კვლევის დიზაინი, კვლევაში ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები

ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის დინამიკაზე DAA-ს შემცველი რეჟიმებით თერაპიისა და მიღწეული SVR-ის გავლენის შესასწავლად შევარჩიეთ კვლევის პროსპექტული ობსერვაციული დიზაინი. კვლევა ჩატარდა ქართულ-ფრანგული ერთობლივი ჰეპატოლოგიური კლინიკა „ჰეპას“ ბაზაზე, რომელიც C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამაში ჩართული პაციენტების რაოდენობის მიხედვით ქვეყნის მასშტაბით რიგით მეორე პროვაიდერს წარმოადგენს.

კვლევაში ჩაერთო ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის (ფიბროზის F3 და F4 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით) მქონე HCV მონო-ინფიცირებული ზრდასრული (ასაკი ≥ 18 წ) პაციენტები, რომლებმაც კლინიკა „ჰეპას“ მომართეს 2015 წლის 28 აპრილიდან 2016 წლის 1 აპრილამდე. პაციენტები HBV ან აივ კო-ინფექციით, ღვიძლის დეკომპენსირებული ციროზით, ღვიძლის ფუნქციური სინჯების გაურკვეველი მატებით კვლევაში არ ერთვებოდნენ; კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმი იყო ასევე ჰეპატოტოქსიური მედიკამენტების მოხმარება და ღვიძლის ტრანსპლანტაცია. 2015 წლის 28 აპრილიდან 2016 წლის 1 აპრილამდე HCV პოზიტიური ანტისხეულებით კლინიკას მომართა 4051 პაციენტმა, მათგან კვლევისთვის შეირჩა 400 პაციენტი, რომელთაგანაც HCV ანტივირუსული მკურნალობა დაასრულა და მკურნალობის შემდგომი პროცედურები სრულად გაიარა 304 პირმა.

პაციენტებზე დაკვირვება გრძელდებოდა ანტივირუსული მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირის განმავლობაში. ღვიძლის სიხისტის დინამიკის შესაფასებლად ტარდებოდა ღვიძლის ელასტოგრაფია (TE) მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის დასრულებისას და მკურნალობის დასრულებიდან 12 და 24 კვირაზე. მკურნალობამდე ჩატარებულ ღვიძლის ელასტოგრაფიასა (TE) და ანტივირუსული თერაპიის დაწყებას შორის მაქსიმალური პერიოდი შეადგენდა სამ თვეს.

სამედიცინო ისტორიებიდან მოპოვებული იქნა შემდეგი მონაცემები: პაციენტის სქესი, ასაკი, სხეულის მასის ინდექსი (BMI), ინფორმაცია შაქრიანი დიაბეტის არსებობის და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარების შესახებ, HCV რნმ-ის კონცენტრაცია მკურნალობის დაწყებამდე, HCV გენოტიპი, ანტივირუსული თერაპიის რეჟიმი; თერაპიის დაწყებამდე ასევე ფასდებოდა ჰემოგლობინი, თრომბოციტი, ალტ, ასტ, გამაგლუტამილტრანსპეპტიდაზა, ტუტე ფოსფატაზა, საერთო ბილირუბინი, ალბუმინი, კრეატინინი, საერთაშორისო ნორმალიზებული ფარდობა (INR), FIB4 ინდექსი. პირველადი გამოკვლევები ტარდებოდა მკურნალობის დაწყებამდე 3 თვის განმავლობაში. თერაპიის დასრულებიდან 12 კვირაზე ყველა პაციენტთან განმეორებით ფასდებოდა ალტ, ასტ, თრომბოციტი და FIB4 ინდექსი, ხოლო ციროზით პაციენტებში, დამატებით, - საერთო ბილირუბინი და ალბუმინი.

SVR მიღწეულად ჩაითვალა იმ პაციენტებში, ვისთანაც დაფიქსირდა სისხლში HCV რნმ-ის არაგანსაზღვრადი კონცენტრაცია ანტივირუსული თერაპიის დასრულებიდან სულ მცირე 12 კვირის შემდეგ.

ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება ფასდებოდა ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარებისა და ალკოჰოლდამოკიდებულების შესაფასებელი ე.წ. ოქროს სტანდარტის - სპეციალური კითხვარის - AUDIT-ის (Alcohol Use Disorders Identification Test) მოკლე ვერსიით (AUDIT - C) [86]. პაციენტი ითვლებოდა ალკოჰოლდამოკიდებულად, თუ ალკოჰოლის ჭარბ მოხმარებას აღნიშნავდა კლინიკაში მომართვამდე ბოლო ერთი თვის განმავლობაში.

კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებული იქნა ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრის ეთიკური კომისიის მიერ (სერტიფიკატის ნომერი: 00006106).

4.2. ლაბორატორიული მეთოდები

4.2.1. HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა

სისხლში HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდებოდა მაღალმგრძნობიარე (რეალური დროის) პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდის - COBAS® TaqMan®

HCV Test, v.2 (Roche, შვეიცარია) გამოყენებით. ამ მეთოდით HCV რნმ-ის რაოდენობის დათვლის ქვედა ზღვარია 25 სე/მლ, ხოლო დეტექციის ქვედა ზღვარი - 8 სე/ მლ.

4.2.2. HCV გენოტიპირება

HCV გენოტიპი ისაზღვრებოდა ვირუსის სტრუქტურული გენების ფრაგმენტების მიხედვით Versant HCV Genotype v2.0 LiPA (Innogenetics, ბელგია) კომპლექტის გამოყენებით. ამ კომპლექტის შემადგენელი პრაიმერებით გენოტიპის დადგენა ხდება სტრუქტურული გენის რეგიონების, კერძოდ, 240 ნუკლეოტიდის ზომის 5' არატრანსლირებადი უბნის (5'UTR) და 270 ნუკლეოტიდის ზომის ბირთვის (Core) გამოყენებით. ამ უბნების ამპლიფიკაციის შემდეგ მიღებული ამპლიკონები იმობილიზდება სპეციალურ ნიტროცელულოზას სტრიპებზე, რაც გვაძლევს თითოეული გენოტიპისთვის დამახასიათებელ უნიკალურ შესახედაობას სტრიპის სიგრძეზე. გენოტიპების ინტერპრეტაცია ხდება მწარმოებლის ფორმულებზე დაყრდნობით.

4.2.3. FIB4 ინდექსი

FIB4 ინდექსის დასათვლელად ვიყენებდით სპეციალურ ფორმულას:

პაციენტის ასაკი X ასტ (სე/მლ) / თრომბოციტი ($\times 10^9$ /ლ) X ალტ $^{1/2}$ (სე/მლ) [87].

მიღებული ქულის მიხედვით ღვიძლის ფიბროზის სიმძიმის შეფასება ხდებოდა სტანდარტული კლასიფიკაციით [88].

FIB4 ინდექსი < 1.45 - ინტერპრეტირდება, როგორც ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის არ არსებობა;

FIB4 ინდექსი - 1.45 – 3.25 - გაურკვეველი შედეგი, რომელიც საჭიროებს გადამოწმებას ალტერნატიული მეთოდით;

FIB4 ინდექსი > 3.25 - ინტერპრეტირდება, როგორც ღვიძლის შორსწასული (F3-F4 მეტავირის კლასიფიკაციით) ფიბროზი.

4.3. ინსტრუმენტული მეთოდები - ღვიძლის ელასტოგრაფია

ღვიძლის ფიბროზის სტადია ფასდებოდა ღვიძლის ელასტოგრაფიით ფრანგული აპარატის - ფიბროსკანის გამოყენებით (ფიბროსკანი 502, Touch, ექოსენსი, პარიზი, საფრანგეთი). გამოკვლევა ტარდებოდა მომწოდებლის ინსტრუქციის თანახმად M ან XL გადამწოდით [81], გამოკვლევისას პაციენტი იმყოფებოდა უზმო მდგომარეობაში. ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებელი (LSM) ფასდებოდა ოფიციალურად ტრენირებული ორი ოპერატორის მიერ. ღვიძლის ელასტოგრაფიის (TE) შედეგი ვალიდურად ითვლებოდა შემდეგი კრიტერიუმების დაკმაყოფილების შემთხვევაში: (1) სულ მცირე ათი ვალიდური გაზომვის შედეგი, (2) წარმატებულობის ინდექსი $\geq 60\%$, (3) გაზომვის შედეგებს შორის ცვალებადობა (კვარტილთაშორისი გაბნევის დიაპაზონი - IQR) საშუალო შედეგის 30%-ზე ნაკლები [81].

მიღებული შედეგი მეტავირის კლასიფიკაციის მიხედვით ღვიძლის ფიბროზის სტადიებთან შემდეგნაირად კორელირებდა:

LSM ≤ 7.0 კპა - ფიბროზის F0-F1 სტადია

7.1-8.5 კპა – ფიბროზის F1-F2 სტადია

8.6-9.5 კპა – ფიბროზის F2 სტადია

9.6-12.5 კპა – ფიბროზის F3 სტადია

12.6-14.5 კპა – ფიბროზის F3-F4 სტადია

LSM > 14.5 კპა – ფიბროზის F4 სტადია [89].

4.4. სამკურნალო რეჟიმები

კვლევაში ჩართულ პაციენტებს HCV ანტივირუსული თერაპია უტარდებოდათ C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში. სამკურნალო სქემები შერჩეული იქნა მკურნალი ექიმების მიერ ნაციონალური პროტოკოლის თანახმად [90] ინდივიდუალურად თითოეული პაციენტისთვის სხვადასხვა კლინიკური პარამეტრის, HCV გენოტიპის, ღვიძლის დაზიანების სიმძიმის, წარსულში ჩატარებული ანტივირუსული მკურნალობის მიხედვით. გამოყენებული იქნა ინტერფერონის შემცველი და ინტერფერონისგან თავისუფალი რეჟიმები. ინტერფერონის შემცველ

რეჟიმს წარმოადგენდა პეგილირებული ინტერფერონის (პეგილირებული ინტერფერონი ალფა-2ა 180 მკგ/კვირაში ან პეგილირებული ინტერფერონი ალფა-2ბ 1.5 მკგ/კგ/კვირაში), სოფოსბუვირის (400 მგ/დღეში) და რიბავირინის (1000/1200 მგ/დღეში) კომბინაცია 12 კვირის განმავლობაში, ხოლო ინტერფერონისგან თავისუფალი რეჟიმები იყო: სოფოსბუვირის (400 მგ/დღეში) და რიბავირინის (1000/1200 მგ/დღეში) კომბინაცია 12, 20 ან 24 კვირის განმავლობაში; ჰარვონი (სოფოსბუვირი 400 მგ და ლედიპასვირი 90 მგ/დღეში - ფიქსირებული კომბინაცია) რიბავირინთან (1000/1200მგ/დღეში) ან რიბავირინის გარეშე 12 ან 24 კვირის განმავლობაში. საჭიროების შემთხვევაში, პეგილირებული ინტერფერონის და რიბავირინის დოზის კორექცია ხდებოდა მკურნალი ექიმის მიერ ნაციონალური და საერთაშორისო გაიდლაინების თანახმად [2, 77].

აღსანიშნავია, რომ C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში HCV მეორე და მესამე გენოტიპით ინფიცირებულ პაციენტებში ოფიციალურად იქნა რეკომენდებული და გამოიყენებოდა ჰარვონის (სოფოსბუვირი 400 მგ/ლედიპასვირი 90 მგ/დღეში) და რიბავირინის (1000/1200 მგ/დღეში) კომბინაცია.

4.5. სტატისტიკური ანალიზი

პირველადი გამოსავალი ფასდებოდა ანტივირუსული თერაპიის დასრულებიდან 24 კვირაზე, როგორც: (1) LSM-ის მედიანას შემცირება საწყის შედეგთან შედარებით და (2) LSM-ის სულ მცირე 20%-ით შემცირება საწყის შედეგთან შედარებით. ღვიძლის სიხისტის სულ მცირე 20%-ით შემცირება ჩაითვალა კლინიკური მნიშვნელობის ცვლილებად, ვინაიდან ის აჭარბებს საერთაშორისო კვლევებში დაფიქსირებული ინტრა და ინტერობსერვაციული ვარიაციების დიაპაზონს [91-94].

უწყვეტი ცვლადების გამოსასახად ვიყენებდით მედიანას და IQR-ს, ხოლო კატეგორიული ცვლადებისთვის - აბსოლუტურ რიცხვებსა და პროცენტულ მაჩვენებლებს. უწყვეტი ცვლადების შესადარებლად გამოვიყენეთ უილკოქსონის ნიშნიანი რანგების ტესტი (Mann-Whitney Wilcoxon signed-rank test), ხოლო კატეგორიული ცვლადებისთვის - პირსონის (Pearson) χ^2 ან ფიშერის (Fisher) ზუსტი ტესტი. LSM-ის $\geq 20\%$ -ით შემცირებასთან ასოცირებული ფაქტორების გამოსავლენად ჩატარდა

მულტივარიაციული რეგრესიული ანალიზი; საბოლოო მოდელის შესაქმნელად გამოყენებული იქნა ცვლადების მიზნობრივი შერჩევის სტრატეგია [95]. ცვლადების შესარჩევად კი აღებული იქნა P სიდიდე - 0.10. ცვლადები, რომელთა P სიდიდე აღემატებოდა 0.10-ს, ფასდებოდა, როგორც დამაბნეველი ცვლადები. ცვლადები - ასაკი და საწყისი LSM – გამოყენებული იქნა საბოლოო მოდელში. შედეგები წარმოდგენილია შანსების თანაფარდობით (OR), 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით (CI). P სიდიდე < 0.05 მივიჩნიეთ სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა პროგრამა SAS მეშვეობით (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

5. კვლევის შედეგები

ძირითადი საწყისი მახასიათებლები

კვლევაში ჩართული პაციენტების (n=304) საშუალო ასაკი იყო 49 წელი (43-55), მათგან 268 (88.2%) იყო მამრობითი სქესის. კვლევაში ჩართული პაციენტების ძირითადი საწყისი მახასიათებლები მოცემულია ცხრილი N2-ში.

ცხრილი 2. კვლევაში ჩართული პაციენტების ძირითადი საწყისი მახასიათებლები (n=304)

მახასიათებელი	n=304
<i>უწყვეტი ცვლადები</i>	<i>მედიანა, (IQR)</i>
ასაკი, წელი	49 (43 – 55)
BMI	27.1 (25.3 – 29.3)
Log ₁₀ HCV რნმ (სე/მლ)	5.72 (4.9 – 6.25)
ჰემოგლობინი (გ/დლ) (ნორმა: 12 – 18)	15.5 (14.4 – 16.3)
თრომბოციტი (X10 ⁹ /ლ) (ნორმა: 150 – 450)	160.5 (125 – 196.8)
ალტ (ერთ/ლ) (ნორმა <42)	86.1 (58.3 – 147)
ასტ (ერთ/ლ) (ნორმა < 37)	64 (43.1 – 98.2)
გამაგლუტამილტრანსპეპტიდაზა (ერთ/ლ) (ნორმა: 5 – 66)	78 (47.2 – 132.4)
ტუტე ფოსფატაზა (ერთ/ლ) (ნორმა: 35-129)	90.3 (72.4 – 110.5)
საერთო ბილირუბინი (მკმოლ/ლ) (ნორმა <18.8)	11.8 (8.3 – 16.5)
ალბუმინი (გ/დლ) (ნორმა: 40 – 60)	43.9 (40.4 – 46.4)
კრეატინინი (მკმოლ/ლ) (ნორმა <120)	51.8 (41.9 – 62.9)
INR (ნორმა: 0.9 – 1.35)	1.1 (1 – 1.2)
FIB4	2.1 (1.5– 3.2)
LSM (კპა)	16.9 (11.8 – 27.7)

HCV ანტივირუსული თერაპიის დაწყებამდე LSM მერყეობდა 9.6 კპა-დან 72.0 კპა-მდე, ხოლო მედიანა შეადგენდა 16.9 კპა-ს (11.8 – 27.7). საწყისი LSM-ის მიხედვით კვლევაში ჩართული პაციენტების 32.2%-ს (n=98) ჰქონდა ღვიძლის ფიბროზის F3 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით, 11.2%-ს (n=34) - F3-F4, ხოლო 56.6%-ს (n=172) - F4 სტადია (ციროზი).

პაციენტების 46.7% (n=142) ინფიცირებული იყო HCV პირველი გენოტიპით, 16.5% (n=50) - HCV მეორე გენოტიპით, ხოლო - 36.8% (n=112) - HCV მესამე გენოტიპით.

კვლევაში ჩართული 304 პაციენტიდან 153-ს (50.3%) HCV ანტივირუსული თერაპია ჩაუტარდა პეგილირებული ინტერფერონის, რიბავირინის და სოფოსბუვირის 12 კვირიანი რეჟიმით, 84-ს (27.6%) - სოფოსბუვირის და რიბავირინის კომბინაციით 12, 20 ან 24 კვირის განმავლობაში, ხოლო 67-ს (22.1%) - სოფოსბუვირის და ლედიპასვირის ფიქსირებული კომბინაციით 12 ან 24 კვირის განმავლობაში რიბავირინით ან მის გარეშე. სოფოსბუვირის და რიბავირინის კომბინაციას 7 (2.3%) პაციენტი იღებდა 12 კვირის განმავლობაში, 18 (5.9%) პაციენტი - 20 კვირის განმავლობაში, ხოლო 59 (19.4%) პაციენტი - 24 კვირის განმავლობაში. სოფოსბუვირის და ლედიპასვირის 12 კვირიან კომბინაციას რიბავირინის გარეშე იღებდა - 41 (13.5%) პაციენტი, ხოლო რიბავირინთან ერთად - 14 (4.6%) პაციენტი. სოფოსბუვირის და ლედიპასვირის 24 კვირიან კომბინაციას რიბავირინის გარეშე იღებდა - 8 (2.6%) პაციენტი, ხოლო რიბავირინთან ერთად - 4 (1.3%) პაციენტი.

HCV ანტივირუსული თერაპიის გამოსავლები

კვლევაში ჩართული 304 პაციენტიდან SVR მიღწეული იქნა 257 (84.5%) მათგანში. SVR მიღებული იქნა ინტერფერონის შემცველი რეჟიმით ნამკურნალებ 137 (89.5%), სოფოსბუვირის და რიბავირინის კომბინაციით ნამკურნალებ 54 (64.3%) და სოფოსბუვირის და ლედიპასვირის კომბინაციით (რიბავირინით ან რიბავირინის გარეშე) ნამკურნალებ 66 (98.5%) პაციენტში. SVR ყველაზე ხშირი იყო HCV მესამე გენოტიპით ინფიცირებულებში (SVR - 94.6%) და დაახლოებით ერთნაირი სიხშირით დაფიქსირდა

HCV პირველი (SVR - 78.9%) და მეორე (SVR - 78.0%) გენოტიპით ინფიცირებულებში. ვირუსოლოგიური განკურნება მიღწეული იქნა მდედრობითი სქესის პაციენტების 83.3%-ში (30/36), ხოლო მამრობითი სქესის პაციენტების - 84.7%-ში (237/268) ($p=0.832$). იმ პაციენტებში, რომელთა საწყისი LSM ნაკლები იყო 14.5 კპა-ზე, SVR დაფიქსირდა 122 (92.4%) შემთხვევაში, ხოლო იმ პირთაგან, რომელთა საწყისი LSM აღემატებოდა 14.5 კპა-ს (ციროზი), SVR მიღწეული იქნა 135 (78.5%) მათგანში ($p = 0.001$).

გარდა HCV მესამე გენოტიპის, სოფოსბუვირის და ლედიპასვირის შემცველი რეჟიმით მკურნალობის და 14.5 კპა-ზე ნაკლები საწყისი LSM-სა, SVR-ის მიღწევასთან ასოცირებული ფაქტორები იყო ასევე პაციენტის ახალგაზრდა ასაკი, მკურნალობის დაწყებამდე ტუტე ფოსფატაზას და ბილირუბინის დაბალი, ხოლო ალბუმინის მაღალი მაჩვენებელი (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. კვლევაში ჩართული პაციენტების ძირითადი საწყისი მახასიათებლები SVR-ის სტატუსის მიხედვით.

მახასიათებელი	კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტი (n=304)	პაციენტები SVR-ით (n=257)	პაციენტები SVR-ის გარეშე (n=47)	P
ასაკი, წელი (მედიანა, IQR)	49 (43 – 55)	48 (43 – 54)	52 (46 – 59)	0.03
<i>კატეგორიული ცვლადები, n (%)</i>				
სქესი				
მამრობითი	268 (88.2)	227 (84.7)	41 (15.4)	0.83
მდედრობითი	36 (11.8)	30 (83.3)	6 (16.7)	
ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება				
არა	281 (92.4)	237 (84.3)	44 (15.7)	0.99
კი	23 (7.6)	20 (87.0)	3 (13.0)	
BMI				

<28	178 (58.6)	153 (86.0)	25 (14.0)	0.42
≥28	126 (41.4)	104 (82.5)	22 (17.5)	
შაქრიანი დიაბეტი				
არა	264 (86.8)	227 (86.0)	37 (14.0)	0.07
კო	40 (13.2)	30 (75.0)	10 (25.0)	
თრომბოციტების რაოდენობა				
≥150X10 ⁹ /ლ	179 (58.9)	157 (87.7)	22 (12.3)	0.07
< 150X10 ⁹ /ლ	125 (41.1)	100 (80.0)	25 (20.0)	
ალტ				
< 100 ერთ/ლ	178 (58.6)	153 (86.0)	25 (14.0)	0.42
≥ 100 ერთ/ლ	126 (41.4)	104 (82.5)	22 (17.5)	
ტუტე ფოსფატაზა				
< 150 ერთ/ლ	280 (92.1)	241 (86.1)	39 (13.9)	0.01
≥ 150 ერთ/ლ	24 (7.9)	16 (66.7)	8 (33.3)	
საერთო ბილირუბინი				
≤ 18.8 მკმოლ/ლ	246 (80.9)	215 (87.4)	31 (12.6)	0.005
> 18.8 მკმოლ	58 (19.1)	42 (72.4)	16 (27.6)	
ალბუმინი				
≥ 35 გ/ლ	286 (94.1)	245 (85.7)	41 (14.3)	0.03
< 35 გ/ლ	18 (5.9)	12 (66.7)	6 (33.3)	
INR				
≤1.5	289 (95.1)	244 (84.4)	45 (15.6)	0.99
>1.5	15 (4.9)	13 (86.7)	2 (13.3)	
HCV გენოტიპი				

1	142 (46.7)	112 (78.9)	30 (21.1)	0.001
2	50 (16.5)	39 (78.0)	11 (22.0)	
3	112 (36.8)	106 (94.6)	6 (5.4)	
საწყისი LSM				
≤14.5 კგა	132 (43.4)	122 (92.4)	10 (7.6)	0.009
>14.5 კგა	172 (56.6)	135 (78.5)	37 (21.5)	
ანტივირუსული რეჟიმი				
SOF/PEG/RBV	153 (50.3)	137 (89.5)	16 (10.5)	<0.001
SOF/RBV	84 (27.6)	54 (64.3)	30 (35.7)	
SOF/LDV±RBV	67 (22.1)	66 (98.5)	1 (1.5)	

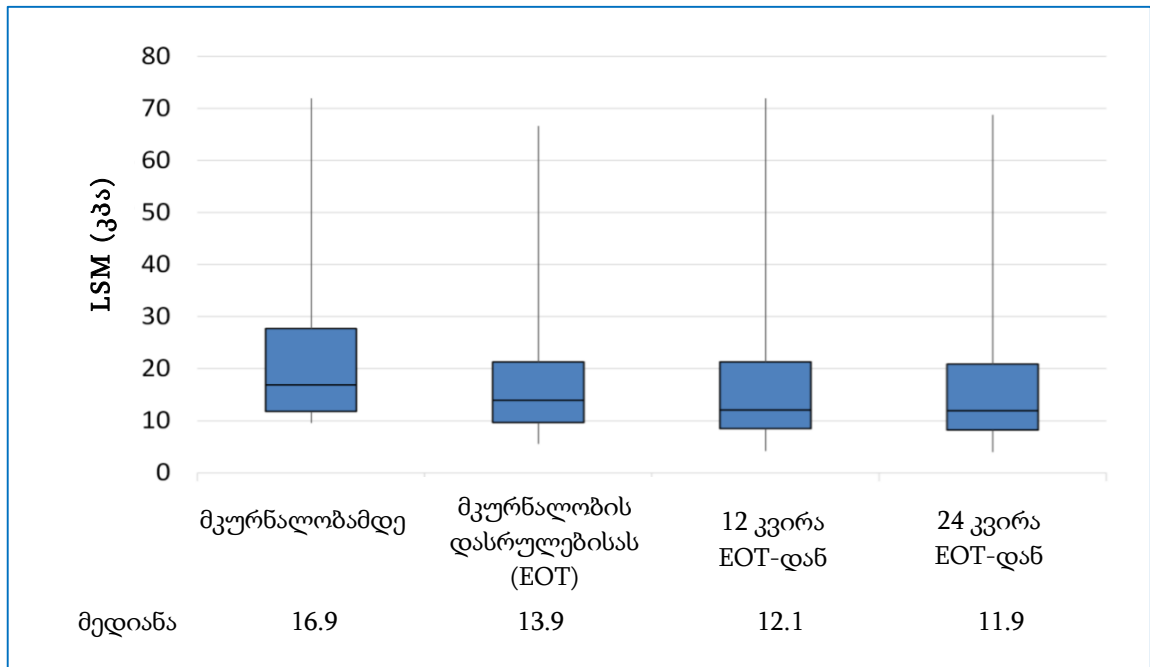
LSM-ის შემცირება

ღვიძლის სიხისტის ცვლილება ფასდებოდა დროის შემდეგ მონაკვეთებს შორის: (1) ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დასრულებისას, (2) მკურნალობის დასრულებისას და დასრულებიდან 12 კვირის შემდეგ, (3) მკურნალობის დასრულებიდან 12 და 24 კვირაზე. LSM-ის მედიანა თერაპიის დაწყებამდე, თერაპიის დასრულებისას და დასრულებიდან 12 და 24 კვირაზე იყო, შესაბამისად, 16.9 (11.8 – 27.7) კგა, 13.9 (9.6 – 21.3) კგა, 12.1 (8.5 – 21.3) კგა და 11.9 (8.2 – 20.9) კგა (დიაგრამა 5).

სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება იქნა მიღებული საწყის (16.9 კგა) და საბოლოო (11.9 კგა) LSM-ის მედიანას შორის იყო ($p<0.0001$). საბოლოო LSM-ის მედიანა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა საწყისი LSM-ის მედიანასთან შედარებით დამოუკიდებლად პაციენტის სქესისა, BMI-ისა, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარებისა, შაქრიანი დიაბეტის არსებობისა, საწყისი ალტ-ის, ტუტე ფოსფატაზის და თრომბოციტისა, ასევე LSM-ის საწყისი მაჩვენებლისა, ანტივირუსული მკურნალობის

რეჟიმის (ინტერფერონის შემცველი ან ინტერფერონისგან თავისუფალი) და ხანგრძლივობისა.

დიაგრამა 5. კვლევაში ჩართული პაციენტების LSM კვლევის პერიოდის განმავლობაში



შენიშვნა: ბლოკ-სქემის ზედა და ქვედა კიდეები ასახავს IQR-ს, კორიზონტალური ხაზი ბლოკ-სქემაში გვიჩვენებს მედიანას, ხოლო ვერტიკალური ხაზები მის კიდეებზე - მინიმალურ და მაქსიმალურ შედეგებს.

მეორე მხრივ, LSM მნიშვნელოვნად შემცირდა მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებშიც მიღებული იქნა SVR; ხოლო იმ პაციენტებში, რომლებშიც ვირუსოლოგიური პასუხი ვერ იქნა მიღწეული LSM-ის საწყისი და საბოლოო შედეგები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა (ცხრილი 4).

ცხრილი 4.

LSM-ის მედიანა მკურნალობამდე და მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე

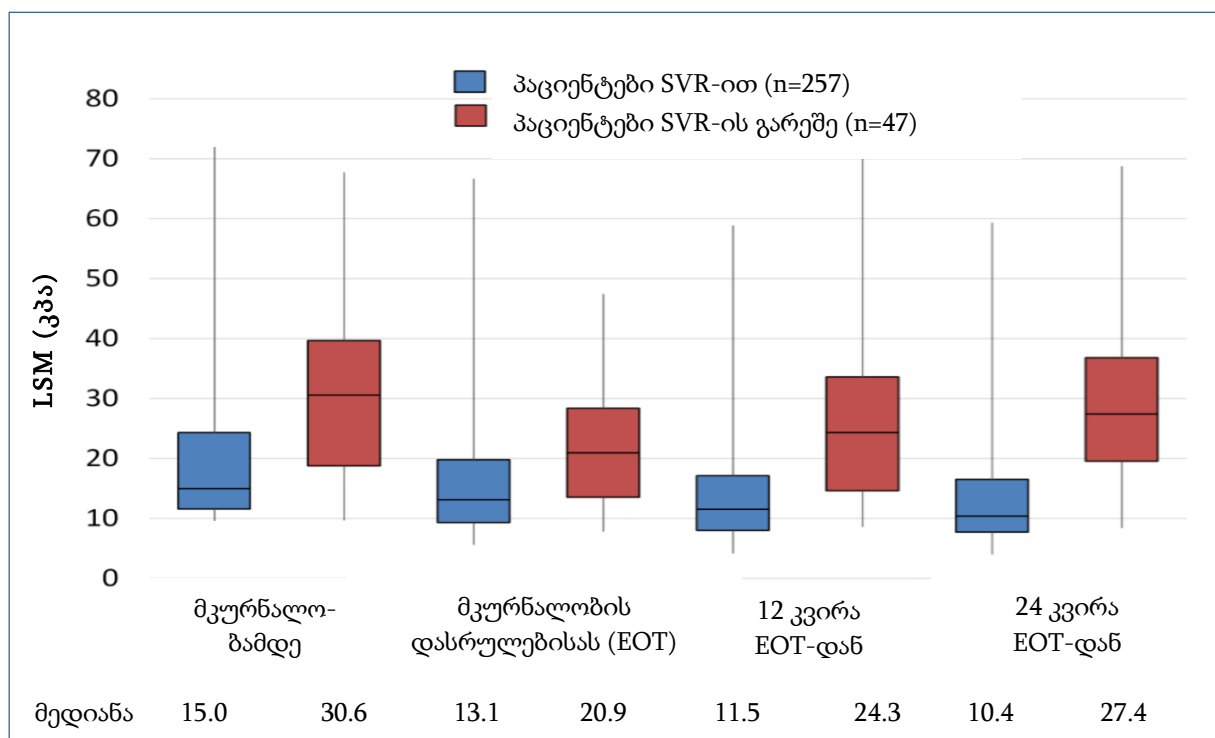
მახასიათებლები	n	საწყისი LSM (კპა)	LSM მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე (კპა)	P
სქესი				
მამრობითი	268	16.6 (11.8 – 27.7)	11.9 (8.3 – 20.9)	<0.001
მდედრობითი	36	17.5 (13.3 – 28.7)	11.9 (6.8 – 22.0)	<0.001
შაქრიანი დიაბეტი				
არა	264	15.6 (11.8 – 26.7)	11.4 (7.9 – 20.0)	<0.001
დიახ	40	21.1 (14.3 – 35.3)	15.5 (10.2 – 27.2)	<0.001
ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება				
არა	281	16.1 (11.8 – 26.6)	11.6 (7.9 – 20.9)	<0.001
დიახ	23	24.5 (12.0 – 36.3)	14.3 (9.1 – 32.2)	<0.001
BMI				
<28	178	17 (11.8 – 27.7)	11.5 (8.1 – 20.9)	<0.001
≥28	126	16.2 (11.8 – 27.7)	12.1 (8.3 – 21.1)	<0.001
საწყისი ალტ				
<100 ერთ/ლ	178	15.1 (11.3 – 27.7)	11.9 (7.8 – 19.9)	<0.001
≥100 ერთ/ლ	126	17.3 (12.3 – 28)	11.9 (8.5 – 26.2)	<0.001
საწყ. თრომბოციტის რაოდენ.				
<150X10 ⁹ /ლ	125	23.6 (16.1 – 36.3)	17.4 (11.9 – 28.3)	<0.001
≥ 150X10 ⁹ /ლ	179	13.6 (10.9 – 19.3)	9.1 (7.0 – 14.1)	<0.001

საწყისი ტუტე ფოსფატაზა				
<150 ერთ/ლ	280	15.4 (11.8 – 26.2)	11.1 (7.9 – 19.3)	<0.001
≥150 ერთ/ლ	24	36.9 (21.8 – 49.3)	26.1 (14.2 – 39.0)	<0.001
საწყისი LSM				
9.6 – 12.5 კპა	98	10.8 (9.9 – 11.8)	7.7 (6.2 – 9.0)	<0.001
12.6 – 14.5 კპა	34	14.0 (13.6 – 14.3)	8.7 (6.7 – 11.5)	<0.001
>14.5 კპა	172	25.9 (19.2 – 36.1)	19.1 (12.7 – 30.4)	<0.001
მკურნალობის რეჟიმი				
ინტერფერონის შემცველი	153	16 (12 – 25.7)	10.9 (8.6 – 19.2)	<0.001
ინტერფერონისგან თავისუფალი	151	17.5 (11.6 – 32.8)	12.1 (7.8 – 22.7)	<0.001
მკურნალობის ხანგრძლივობა				
12 კვირა	215	14.4 (11.4 – 24.3)	10.4 (7.7 – 17.8)	<0.001
>12 კვირა	89	22.5 (14.5 – 35)	14.8 (9.0 – 27.8)	<0.001
SVR				
დიახ	257	15 (11.6 – 24.3)	10.7 (7.7 – 16.5)	<0.001
არა	47	30.6 (18 – 40.9)	27.4 (19.2 – 37.4)	0.27

რაც შეეხება LSM-ის შემცირებას დროის ცალკეულ მონაკვეთებში, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა მკურნალობის დაწყებამდე და დასრულებისას ჩატარებული კვლევების შედეგებს შორის; ასევე თერაპიის დასრულებისას და დასრულებიდან 12 კვირის შემდეგ ჩატარებული კვლევის შედეგებს შორის ($p < 0.001$). არასარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა HCV მკურნალობის დასრულებიდან 12 და 24 კვირაზე მიღებული LSM-ის მედიანას შორის ($p = 0.7$).

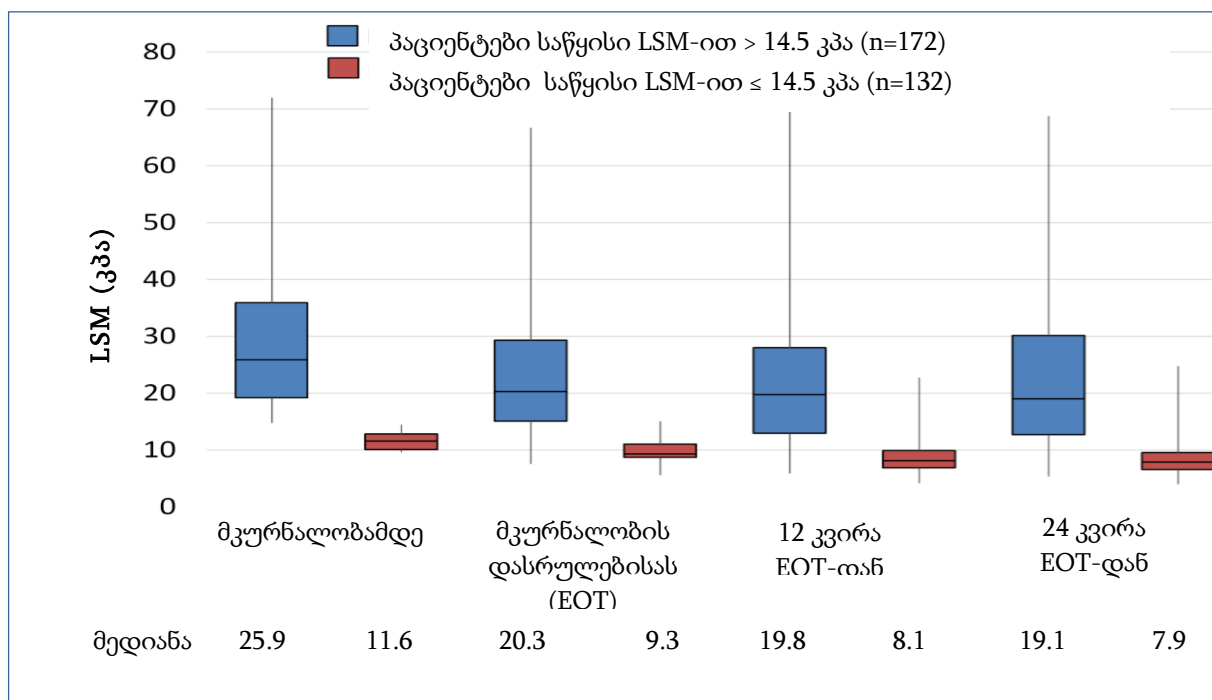
LSM-ის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება ასოცირებული იყო, როგორც აღვნიშნეთ, SVR-თან და, ასევე, საწყის მაღალ (> 14.5 კპა) სიხისტესთან (დიაგრამა 6 და 7).

დიაგრამა 6. კვლევაში ჩართული პაციენტების LSM კვლევის პერიოდის განმავლობაში SVR-ის სტატუსის მიხედვით



შენიშვნა: ბლოკ-სქემის ზედა და ქვედა კიდევები ასახავს IQR-ს, ჰორიზონტალური ხაზი ბლოკ-სქემაში გვიჩვენებს მედიანას, ხოლო ვერტიკალური ხაზები მის კიდევებზე - მინიმალურ და მაქსიმალურ შედეგებს.

დიაგრამა 7. კვლევაში ჩართული პაციენტების LSM კვლევის პერიოდის განმავლობაში სიხისტის საწყისი მაჩვენებლის მიხედვით



შენიშვნა: ბლოკ-სქემის ზედა და ქვედა კიდევები ასახავს IQR-ს, ჰორიზონტალური ხაზი ბლოკ-სქემაში გვიჩვენებს მედიანას, ხოლო ვერტიკალური ხაზები მის კიდევებზე - მინიმალურ და მაქსიმალურ შედეგებს.

იმ პაციენტებში, რომლებშიც მიღწეული იქნა SVR, LSM-ის მედიანა მკურნალობამდე იყო 15.0 (11.6 – 24.3) კპა, ხოლო მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე - 10.4 (7.7 – 16.5) კპა ($p < 0.001$). პაციენტთა ამ ჯგუფში LSM-ის შემცირების მედიანა მკურნალობამდე და მკურნალობის დასრულებისას მიღებულ შედეგებს შორის იყო 2.1 (0.9 – 4.9) კპა, მკურნალობის დასრულებისას და დასრულებიდან 12 კვირაზე მიღებულ შედეგებს შორის - 1.9 (0.8 – 3.2) კპა, ხოლო მკურნალობის დასრულებიდან 12 და 24 კვირაზე მიღებულ შედეგებს შორის - 0.2 (-0.1 – 0.9) კპა. LSM სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა დროის სამივე მონაკვეთში ($p < 0.0001$) და შემცირების მედიანამ საწყის და საბოლოო მაჩვენებლებს შორის 4.7 (2.8 – 8.0) კპა შეადგინა.

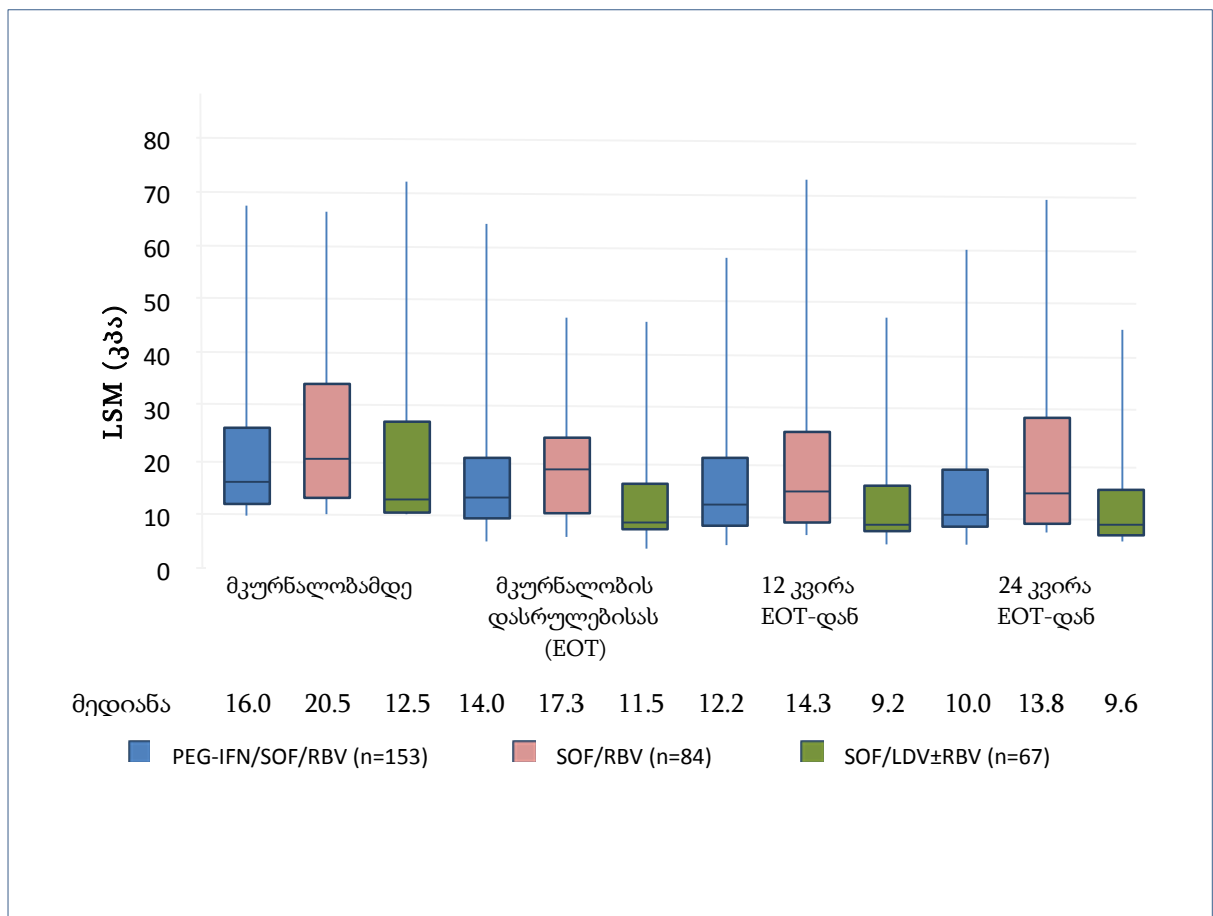
რაც შეეხება პაციენტებს, რომლებშიც SVR ვერ იქნა მიღწეული, LSM სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა ამ ჯგუფშიც მკურნალობის დასრულებისთვის; ამ პერიოდისთვის საწყის მაჩვენებელთან შედარებით LSM-ის სხვაობის მედიანამ 7.4 (2.0 – 11.9) კპა შეადგინა ($p < 0.001$), თუმცა რელაფსის შემდეგ ღვიძლის სიხისტე კვლავ გაიზარდა, ცვლილების მედიანამ მკურნალობის დასრულებისას და დასრულებიდან 12 კვირაზე ჩატარებული კვლევის შედეგებს შორის -3.7 (-6.5 - (-1)) კპა, ხოლო მკურნალობის დასრულებიდან 12 და 24 კვირაზე ჩატარებული კვლევის შედეგებს შორის -1.8 (-4.9 - (-0.2)) კპა შეადგინა. საწყისი და საბოლოო კვლევის შედეგებს შორის LSM-ის შემცირების მედიანა 0.2 (-1.5 – 4.0) კპა დაფიქსირდა ($p = 0.111$). მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირის შემდეგ LSM-ის მედიანა (27.4 კპა) მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა მკურნალობამდე (30.6 კპა) მიღებული მაჩვენებლისგან ($p = 0.27$).

ღვიძლის სიხისტე სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა საწყისი LSM-გან დამოუკიდებლად, თუმცა იმ შემთხვევაში, თუ LSM მკურნალობის დაწყებამდე აღმატებოდა 14.5 კპა-ს, ეს შემცირება იყო უფრო მკვეთრი. კერძოდ, ამ პაციენტებში საწყისი LSM-ის მედიანა იყო 25.9 (19.1 – 35.9) კპა, ხოლო მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე - 19.1 (12.7 – 30.2) კპა ($p < 0.0001$) (დიაგრამა 7).

LSM-ის სარწმუნო შემცირება დაფიქსირდა ანტივირუსული თერაპიის სამივე რეჟიმით (1. პეგილირებული ინტერფერონი, სოფოსბუვირი და რიბავირინი, 2. სოფოსბუვირი და რიბავირინი 12, 20 ან 24 კვირა, 3. სოფოსბუვირი და ლედიპასვირი 12 ან 24 კვირა რიბავირინით ან რიბავირინის გარეშე) ნამკურნალებ პაციენტებში (დიაგრამა 8). აღსანიშნავია, რომ სიხისტის შემცირების მხრივ, ინტერფერონის შემცველ და ინტერფერონისგან თავისუფალ რეჟიმებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა მხოლოდ შემდეგ ორ რეჟიმს შორის: (1) სოფოსბუვირი და ლედიპასვირი რიბავირინით ან მის გარეშე (შემცირების მედიანა - 4.7 კპა, IQR: 2.9 – 8.0 კპა) და (2) სოფოსბუვირის და რიბავირინის კომბინაცია (შემცირების მედიანა - 3.4 კპა, IQR: 0.6 – 7.5 კპა). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ არცერთ პაციენტში, რომელიც იღებდა სოფოსბუვირის და ლედიპასვირის კომბინაციას რიბავირინით ან მის გარეშე, საწყის მაჩვენებელთან შედარებით მკურნალობის

დასრულებიდან 24 კვირაზე ღვიძლის სიხისტის მატება არ დაფიქსირებულა. საწყის შედეგთან შედარებით LSM-ის საბოლოო მაჩვენებლის ზრდა დაფიქსირდა პეგილირებული ინტერფერონის, სოფოსბუვირის და რიბავირინის კომბინაციით ნამკურნალებ პაციენტთა 10.5%-ში (16/153), ხოლო სოფოსბუვირის და რიბავირინის კომბინაციით ნამკურნალებ პაციენტთა - 21.4%-ში (18/84). თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ შემთხვევათა უმრავლესობაში ზრდა იყო მინიმალური და ფიბროზის სტადიის შეცვლას (გაუარესებას) არ იწვევდა.

დიაგრამა 8. კვლევაში ჩართული პაციენტების LSM კვლევის პერიოდის განმავლობაში ანტივირუსული თერაპიის რეჟიმის მიხედვით

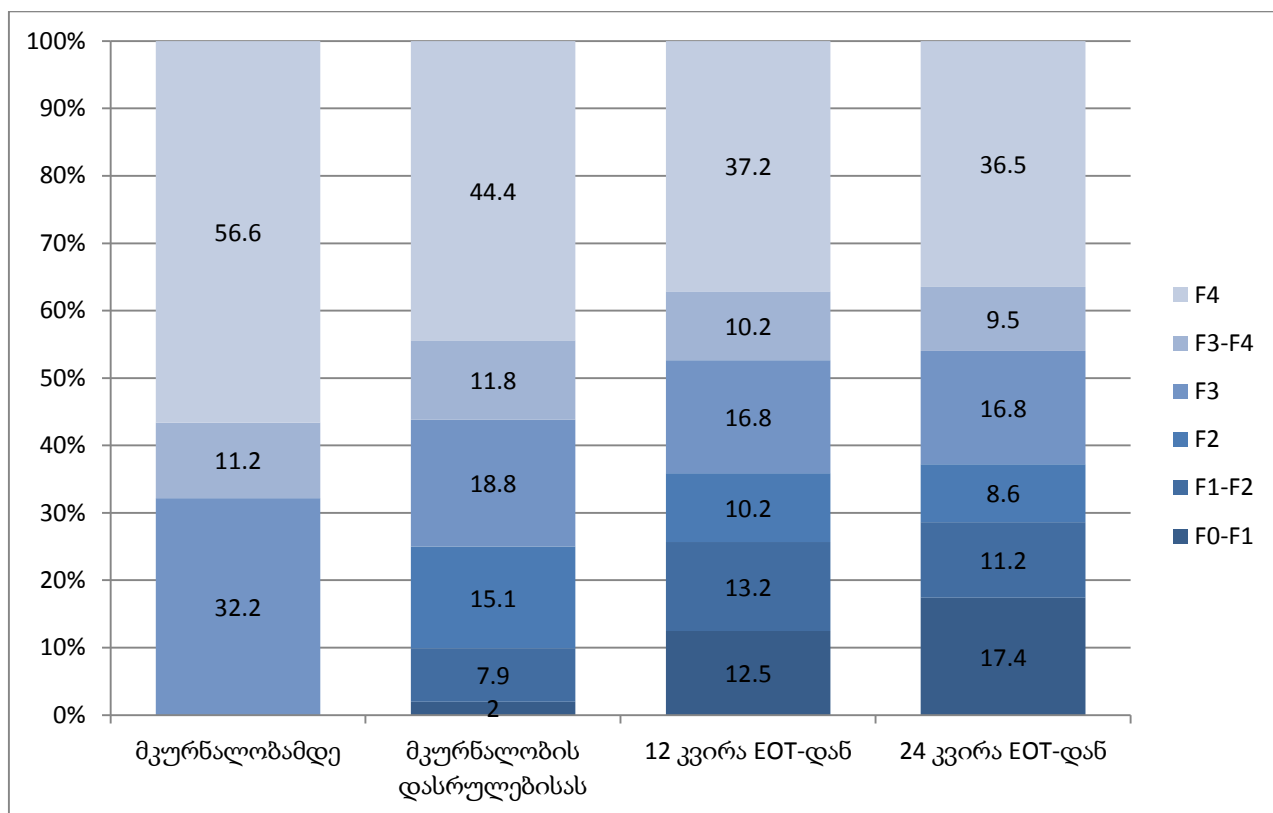


შენიშვნა: ბლოკ-სქემის ზედა და ქვედა კიდეები ასახავს IQR-ს, კორიზონტალური ხაზი ბლოკ-სქემაში გვიჩვენებს მედიანას, ხოლო ვერტიკალური ხაზები მის კიდეებზე - მინიმალურ და მაქსიმალურ შედეგებს.

გარდა SVR-ს, ღვიძლის საწყისი სიხისტის და ანტივირუსული თერაპიის რეჟიმისა, შეფასებული იქნა ასევე სხვა ფაქტორების გავლენა LSM-ის შემცირებაზე. ეს ფაქტორებია: პაციენტის სქესი, BMI, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, შაქრიანი დიაბეტის არსებობა, მკურნალობის დაწყებამდე თრომბოციტების რაოდენობა, ალტ-ს, ტუტე ფოსფატაზას, საერთო ბილირუბინის, ალბუმინის, INR-ის შედეგები, HCV გენოტიპი. ამ ფაქტორებიდან მხოლოდ პაციენტის სქესი მოქმედებდა სტატისტიკურად სარწმუნოსთან მიახლოებულად LSM-ის შემცირებაზე. კერძოდ, LSM-ის შემცირების მედიანა ქალებში იყო 6.2 (3.7 – 8.0) კპა, ხოლო კაცებში - 4.0 (1.8 – 7.9) კპა ($p = 0.06$). არცერთი სხვა ფაქტორი ღვიძლის სიხისტის შემცირებაზე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ მოქმედებდა.

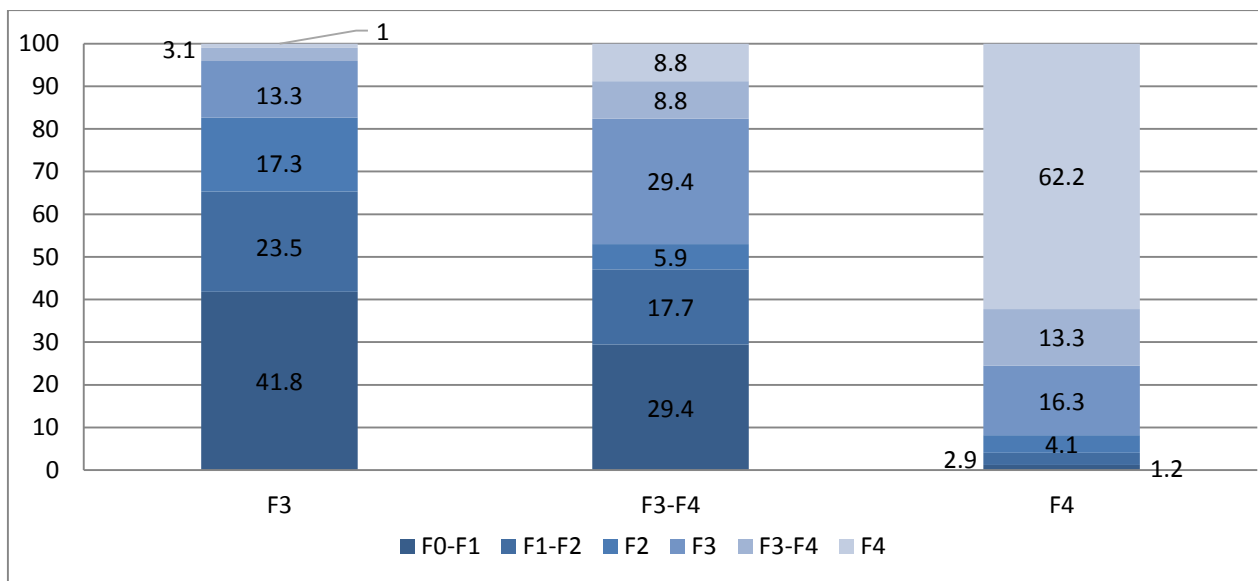
ღვიძლის ფიბროზის სტადიების მიხედვით ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მეტავირის კლასიფიკაციით ფიბროზის F4 სტადიის მქონე პაციენტთა წილი 56.6%-დან მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე 36.5%-მდე შემცირდა ($p < 0.0001$), ფიბროზის F3-F4 სტადიის მქონე პაციენტების რაოდენობა მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა (11.2% შედარებით 9.5%-თან, $p=0.6$), ხოლო ფიბროზის F3 სტადიის მქონე პაციენტთა რაოდენობა მნიშვნელოვნად შემცირდა (32.2%-დან 16.8%-მდე, $p < 0.0001$) (დიაგრამა 9). საბოლოოდ, 304 პაციენტიდან მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე ღვიძლის ფიბროზის სტადია < F3-ზე დაფიქსირდა 113 (37.2%) მათგანში.

დიაგრამა 9. ღვიძლის ფიბროზის სტადიების განაწილება კვლევის პერიოდში



უფრო დეტალური ანალიზით, 98 პაციენტიდან, რომელთა საწყისი LSM მერყეობდა 9.6 კპა-დან 12.5 კპა-მდე (ფიბროზის F3 სტადია მეტავირით), მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე 41-ს (41.8%) ჰქონდა LSM \leq 7.0 კპა (ფიბროზის F0-F1 სტადია მეტავირით), 40-ს (40.8%) – LSM – 7.1 – 9.5 კპა (ფიბროზის F1-F2 ან F2 სტადია მეტავირით), 13 (13.3%) პაციენტში LSM დარჩა 9.6 – 12.5 კპა დიაპაზონში (ფიბროზის F3 სტადია მეტავირით), ხოლო 4 (4.1%) პაციენტში დაფიქსირდა გაუარესება და ღვიძლის სიხისტე აღემატებოდა 12.5 კპა-ს (ფიბროზის F3-F4 ან F4 სტადია მეტავირით) (დიაგრამა 10). აღსანიშნავია, რომ იმ 81 პაციენტიდან, რომელთა ღვიძლის სიხისტე მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე იყო 9.6 კპა-ზე ნაკლები, 80-ში (98.8%) მიღწეული იქნა SVR; ხოლო უცვლელი ან მომატებული LSM-ის მქონე 17 პაციენტიდან 5-ში (29.4%) დაფიქსირდა რელაფსი.

დიაგრამა 10. ღვიძლის ფიბროზის სტადიების ცვლილებები HCV ანტივირუსული მკურნალობის შემდეგ



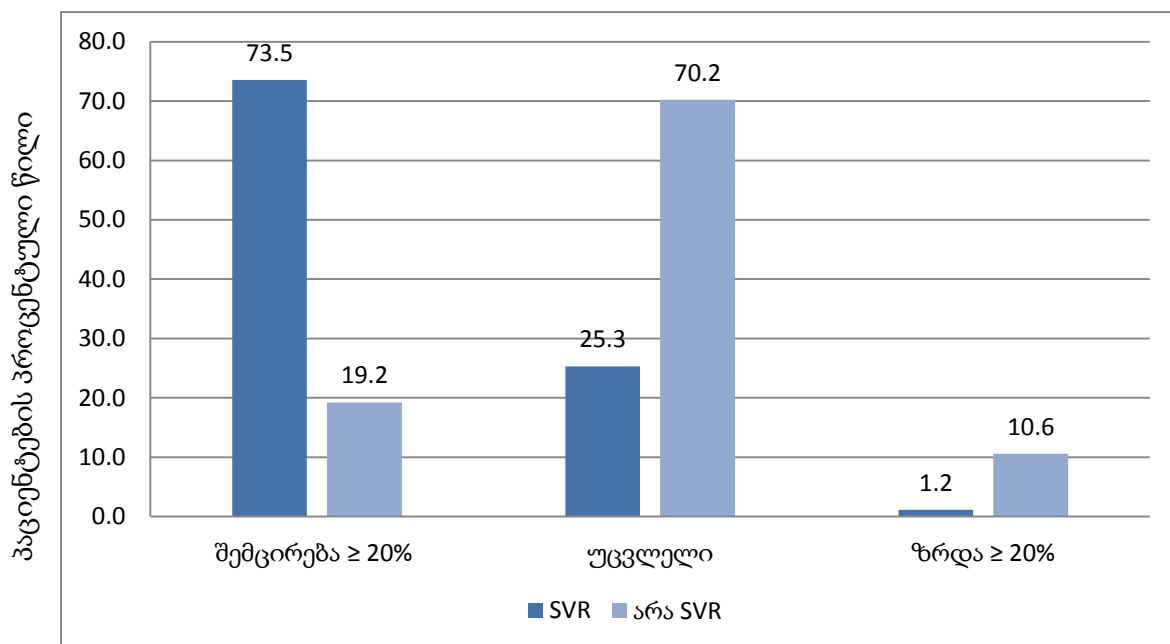
34 პაციენტიდან, რომელთა საწყისი LSM მერყეობდა 12.6 – 14.5 კპა დიაპაზონში (ფიბროზის F3-F4 სტადია მეტავირით), მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე 10 (29.4%) მათგანში ღვიძლის სიხისტე იყო ≤ 7.0 კპა (ფიბროზის F0-F1 სტადია მეტავირით), 8 (23.6%) შემთხვევაში - 7.1 – 9.5 კპა (ფიბროზის F1-F2 ან F2 სტადია მეტავირით), 10 (29.4%) შემთხვევაში - 9.6 – 12.5 კპა (ფიბროზის F3 სტადია მეტავირით). 3 (8.8%) პაციენტში ღვიძლის სიხისტე გაიზარდა 14.5 კპა-ზე მეტად (ფიბროზის F4 სტადია მეტავირით), ხოლო 3 (8.8%) მათგანში LSM-ის დიაპაზონი არ შეცვლილა (ფიბროზის F3-F4 სტადია მეტავირით) (დიაგრამა 10). აღსანიშნავია, რომ ყველა პაციენტში (n=28), რომელთა LSM მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე შემცირდა, მიღწეული იქნა SVR, ხოლო უცვლელი ან მომატებული LSM-ის მქონე 6 პაციენტიდან 4-ში (66.7%) დაფიქსირდა რელაფსი. საბოლოოდ ღვიძლის სიხისტის გაუარესებული მაჩვენებლის მქონე შვიდივე პაციენტი (4 მათგანი ღვიძლის ფიბროზის საწყისი F3 სტადიით და 3 მათგანი ღვიძლის ფიბროზის საწყისი F3-F4 სტადიით) იყო მკურნალობაზე არმოპასუხე.

ანტივირუსული თერაპიის დაწყებამდე LSM > 14.5 კპა (ფიბროზის F4 სტადია მეტავირით) დაფიქსირდა 172 პაციენტში. მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე მათგან ორს (1.2%) ჰქონდა LSM ≤ 7.0 კპა (ფიბროზის F0-F1 სტადია მეტავირით), 12-ს (7.0%) – 7.1 – 9.5 კპა (ფიბროზის F1-F2 ან F2 სტადია მეტავირით), 28-ს (16.3%) – 9.6 – 12.5 კპა (ფიბროზის F3 სტადია მეტავირით), 23-ს (13.3%) – 12.6 – 14.5 კპა (ფიბროზის F3-F4 სტადია მეტავირით) (დიაგრამა 10). აღსანიშნავია, რომ SVR მიღწეული იქნა შემცირებული LSM-ის მქონე ყველა პაციენტში (n=65), ხოლო სტაბილური LSM-ის (ფიბროზის F4 სტადია მეტავირით) მქონე 107 პაციენტიდან 70 (65.4%) შემთხვევაში.

მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე LSM-ის მიხედვით ღვიძლის ფიბროზის სტადიების განაწილება შემდეგნაირად შეიცვალა: პაციენტთა 17.4%-ს ჰქონდა ფიბროზის F0-F1 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით, 11.2%-ს - F1-F2, 8.6%-ს - F2, 16.8%-ს - F3, 9.5%-ს - F3-F4, 36.5%-ს - F4 (ღვიძლის ციროზი) (დიაგრამა 9). მნიშვნელოვანია, რომ 172 პაციენტიდან, რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებელზე დაყრდნობით აღენიშნებოდათ ღვიძლის ციროზი, მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე 107 (62.2%) მათგანში ღვიძლის სიხისტე აღემატებოდა 14.5 კპა-ს, რაც კვლავ ციროზის არსებობაზე მიუთითებდა (დიაგრამა 10).

კვლევაში ჩართული 304 პირიდან ღვიძლის საწყისი სიხისტის სულ მცირე 20% -ით შემცირება მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირაზე დაფიქსირდა 198 (65.1%) პაციენტში. მულტივარიაციული ანალიზით, SVR იყო ერთადერთი ფაქტორი, რომელიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებდა ამ შემცირებასთან (OR: 14.38, 95% CI: 5.88-35.11, $p < 0.0001$). საწყისი LSM-ის $\geq 20\%$ -ით შემცირება დაფიქსირდა SVR-ის მქონე და SVR-ის გარეშე პაციენტების, შესაბამისად, 73.5%-ში და 19.2%-ში ($p < 0.0001$) (დიაგრამა 11).

დიაგრამა 11. ღვიძლის სიხისტის $\geq 20\%$ -ით შემცირება SVR-ის სტატუსის მიხედვით



მდედრობითი სქესის პაციენტები უფრო ხშირად აღწევდნენ საწყისი LSM-ის სულ მცირე 20%-ით შემცირებას, მაგრამ განსხვავება იყო სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობასთან მოსაზღვრე (OR: 2.66, 95% CI: 1.01-7.01, $p=0.047$).

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ინტერფერონისგან თავისუფალი რეჟიმით ნამკურნალები პაციენტები უფრო ხშირად აღწევდნენ LSM-ის სულ მცირე 20%-ით შემცირებას, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა (SOF/RBV შედარებით PEG-INF/SOF/RBV-თან - OR: 1.90, 95% CI: 0.94 – 3.82, $p=0.07$; SOF/LDV \pm RBV შედარებით PEG-INF/SOF/RBV-თან - OR: 1.94, 95% CI: 0.96-3.94, $p=0.06$) (ცხრილი 5).

ცხრილი 5. LSM-ის $\geq 20\%$ -ით შემცირებასთან ასოცირებული ფაქტორები

მახასიათებლები	უნივარიაციული ანალიზი		მულტივარიაციული ანალიზი	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
ასაკი	0.98 (0.96–1.01)	0.21	0.98 (0.95–1.01)	0.23
სქესი				
მამრობითი	1		1	
მდედრობითი	2.02 (0.89–4.60)	0.09	2.66 (1.01–7.01)	0.047
ალკოჰოლის ჭარბი მოხმ.				
არა	1			
დიახ	0.56 (0.24–1.31)	0.18		
BMI				
<28	1			
≥ 28	0.99 (0.62–1.61)	0.99		
შაქრიანი დიაბეტი				
არა	1			
დიახ	0.69 (0.35–1.35)	0.28		
თრომბოციტები				
$\geq 150 \times 10^9/\text{ლ}$	1			
$< 150 \times 10^9/\text{ლ}$	0.68 (0.42–1.10)	0.12		
ალტ				
<100 ერთ/ლ	1			
≥ 100 ერთ/ლ	0.88 (0.55–1.43)	0.61		
ტუტე ფოსფატაზა				
<150 ერთ/ლ	1			
≥ 150 ერთ/ლ	1.08 (0.44–2.61)	0.87		

ბილირუბინი				
≤18.8 მკმოლ/ლ	1			
>18.8 მკმოლ/ლ	0.93 (0.51-1.69)	0.81		
ალბუმინი				
≥35 გ/ლ	1			
<35 გ/ლ	0.83 (0.31-2.21)	0.71		
INR				
≤1.5	1			
>1.5	0.60 (0.21-1.69)	0.33		
HCV გენოტიპი				
1	1			
2	0.99 (0.51-1.95)	0.99		
3	1.14 (0.67-1.92)	0.63		
საწყისი LSM				
≤14.5 კპა	1		1	
>14.5 კპა	0.74 (0.46-1.20)	0.22	1.06 (0.61-1.81)	0.85
ანტივირუსული რეჟიმი				
PEG-INF/SOF/RBV	1		1	
SOF/RBV	0.90 (0.52-1.55)	0.70	1.90 (0.94-3.82)	0.07
SOF/LDV±RBV	2.31 (1.18-4.53)	0.01	1.94 (0.96-3.94)	0.06
SVR				
არა	1			
დიახ	11.74 (5.39-25.54)	<0.0001	14.38 (5.88-35.11)	<0.0001

ლაბორატორიული პარამეტრების დინამიკა

კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტში მკურნალობის დასრულებიდან 12 კვირაზე განმეორებით ფასდებოდა და მკურნალობამდე მიღებულ შედეგებს დარდებოდა შემდეგი პარამეტრები: ალტ, ასტ, თრომბოციტი, FIB4 ინდექსი. ღვიძლის ციროზით პაციენტებში მკურნალობის დასრულებიდან 12 კვირაზე დამატებით ფასდებოდა ასევე შრატის ალბუმინი და საერთო ბილირუბინი. ყველა ლაბორატორიული პარამეტრის განმეორებითი კვლევის შედეგი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განხვავდებოდა მკურნალობის დაწყებამდე მიღებული შედეგისგან (ცხრილი 6).

ცხრილი 6. ლაბორატორიული პარამეტრების დინამიკა

ლაბორატორიული კვლევის შედეგი	n	მკურნალობამდე	მკურნალობის დამთავრებიდან 12 კვირაზე	ცვლილების მედიანა	P
ალტ (ერთ/ლ)	304	86.1 (58.3 – 147)	19.7 (15 – 33.5)	56 (30.3 – 107.2)	<0.001
ასტ(ერთ/ლ)	304	64 (43.1 – 98.2)	19.3 (14.6 – 27.8)	39.8 (18.1 – 70.9)	<0.001
თრომბოციტი (X10 ⁹ /ლ)	304	160.5 (125 – 196.8)	174 (132-213)	-7 (-29 – 8.8)	<0.001
FIB4 ინდექსი	304	2.1 (1.5 – 3.2)	1.2 (0.9 – 1.9)	0.7 (0.2 – 1.4)	<0.001
ალბუმინი (გ/ლ)	172	43.9 (40.4 -46.4)	44.1 (39.1 – 47.6)	-5 (-3.6 – 1)	0.002
ბილირუბინი (მკმოლ/ლ)	172	11.8 (8.3 – 16.5)	11.4 (8.2 – 16.4)	0.9 (-0.1 – 4.7)	0.045

სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია გამოვლინდა ანტივირუსული თერაპიის დასრულებიდან 12 კვირაზე შეფასებულ ალტ-ს და LSM-ს შორის (*Pearson's r 0.29, p<0.0001*).

SVR-ის სტატუსის მიხედვით აღნიშნული კორელაციის ანალიზისას სარწმუნო კავშირი შენარჩუნდა მხოლოდ SVR-ის მქონე პაციენტებში (*Pearson's r 0.33, p<0.0001*), ხოლო იმ პირებში, რომლებშიც SVR ვერ იქნა მიღწეული ალტ-ს და ღვიძლის სიხისტეს შორის კორელაცია არ გამოვლინდა (*Pearson's r -0.10, p=0.49*). აღნიშნული შესაბამისობაშია მულტივარიაციული ანალიზის შედეგთან, რომელიც ხაზს უსვამს ვირუსოლოგიური პასუხის მიღწევის მნიშვნელობას LSM-ის შემცირებაში.

6. განხილვა

ჩატარებული პროსპექტული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში DAA-თ მკურნალობის გავლენის შესწავლა ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებულ ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის მაჩვენებლებზე. მსგავსი ტიპის კვლევა, რომელიც შეისწავლიდა HCV ანტივირუსული თერაპიის შემდეგ ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის მაჩვენებლების ცვლილებებს, ჩვენს ქვეყანაში არ ჩატარებულა.

კვლევის შედეგები გვაძლევს რამდენიმე მნიშვნელოვანი აღმოჩენის გაკეთების საშუალებას. უპირველეს ყოვლისა, დადგინდა, რომ HCV ვირუსოლოგიური პასუხის მიღწევა არის ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის რეგრესის მთავარი განმაპირობებელი ფაქტორი. ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების მსგავს მონაცემებს იძლევა საქართველოს ფარგლებს გარეთ ჩატარებული რამდენიმე კვლევა [96, 97], თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევების ფარგლებში ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის რეგრესს სწავლობდნენ ინტერფერონის შემცველი რეჟიმებით მკურნალობის ფონზე. დღეისთვის უკვე კარგად ცნობილია, რომ ინტერფერონის შემცველი რეჟიმებით ჩატარებული ანტივირუსული თერაპია ღვიძლის დაზიანების სიმძიმეზე დადებით ზეგავლენას ახდენს არა მხოლოდ HCV-ის ელიმინაციის გზით, არამედ მისი ანთების საწინააღმდეგო და ანტიფიბროზული თვისებებით. კერძოდ, ინტერფერონი აღფას პრეპარატები თრგუნავს ე.წ. ფიბროგენეზის ციტოკინების გამოთავისუფლებას, როგორცაა მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი 1-ბეტა, ჰიალურონის მჟავა, პროკოლაგენ III [40, 98]. რაც შეეხება DAA-ს შემცველი რეჟიმებით მკურნალობის გავლენას ღვიძლის შორსწასულ ფიბროზზე და ციროზზე, აღნიშნულის შესახებ მონაცემები მწირია.

ჩვენი კვლევის შედეგების თანახმად, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ღვიძლის სიხისტის სულ მცირე 20%-ით შემცირების თვალსაზრისით ინტერფერონის შემცველი და ინტერფერონისგან თავისუფალი რეჟიმებით ნამკურნალებ პაციენტების ჯგუფებს შორის მულტივარიაციული ანალიზით არ გამოვლენილა. მნიშვნელოვანია, რომ აღნიშნული მულტივარიაციული ანალიზით ნანახი სტატისტიკურად სარწმუნო

განსხვავებასთან მოსაზღვრე სხვაობა გარკვეულწილად მიუთითებს ინტერფერონისგან თავისუფალი რეჟიმების, და განსაკუთრებით სოფოსბუვირის და ლედიპასვირის ფიქსირებული კომბინაციის (ჰარვონი), შესაძლო შედარებით მეტ ეფექტზე ღვიძლის ფიბროზის რეგრესის თვალსაზრისით, ინტერფერონის შემცველ რეჟიმებთან შედარებით. ჩვენი შედეგები მსგავსია Chekuri-ს მიერ მიღებული შედეგებისა, რომელიც LSM-ის შემცირების თვალსაზრისით ასევე აჩვენებს ინტერფერონისგან თავისუფალი რეჟიმების უპირატესობას ინტერფერონის შემცველ რეჟიმებთან შედარებით, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას არ აფიქსირებს [99]. DAA რეჟიმებით მკურნალობის შემდეგ ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებლების სარწმუნო შემცირება ვლინდება Bachofner-ის კვლევაშიც [100].

ღვიძლის ფიბროზის რეგრესის თვალსაზრისით, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირებულა სხვადასხვა ხანგრძლივობის ანტივირუსული რეჟიმებით ნამკურნალები პაციენტების ჯგუფებს შორის.

LSM-ის გაუმჯობესების თვალსაზრისით, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებასთან მოსაზღვრე მნიშვნელობის სხვაობა იქნა ნანახი სქესის მიხედვით. აღნიშნული სხვაობის ერთ-ერთი მიზეზი შესაძლოა ყოფილიყო SVR-ის მაღალი სიხშირე ქალებში მამაკაცებთან შედარებით, თუმცა ვირუსოლოგიური განკურნების მიღწევის თვალსაზრისით სქესის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ჩვენს კვლევაში არ დაფიქსირებულა.

ჩვენი კვლევის შედეგების თანახმად, BMI, შაქრიანი დიაბეტის არსებობა და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება ღვიძლის ფიბროზის რეგრესზე არ მოქმედებდა. მსოფლიოში ჩატარებული სამეცნიერო კვლევების შედეგები გვიჩვენებს, რომ პათოლოგიები, როგორცაა სიმსუქნე, შაქრიანი დიაბეტი და ალკოჰოლდამოკიდებულება, ღვიძლის დაზიანების პროგრესირების განმაპირობებელი ძირითადი ფაქტორებია HCV-ით ინფიცირებულ პაციენტებში ვირუსოლოგიური განკურნების შემდეგ [101]. შესაბამისად, აღნიშნული ფაქტორების არსებობა შესაძლებელია აისახოს ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის მაჩვენებლების დინამიკაზე. გარდა ამისა, ცნობილია, რომ სიმსუქნემ შესაძლებელია გავლენა იქონიოს ღვიძლის სიხისტის შეფასებაზე [102], ხოლო

შაქრიანმა დიაბეტმა - SVR-ის მიღწევაზე [103]. მიუხედავად ამისა, ჩვენს კვლევაში ჭარბი წონა, შაქრიანი დიაბეტის არსებობა და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება HCV კლირენსზე არ მოქმედებდა.

კვლევის შედეგების მიხედვით, HCV ანტივირუსული მკურნალობის შემდგომ პერიოდში ღვიძლის სიხისტე სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა შემდეგი ლაბორატორიული პარამეტრების საწყისი მნიშვნელობების მიუხედავად (ალტ, ტუტე ფოსფატაზა, საერთო ბილირუბინი, ალბუმინი, INR, თრომბოციტი).

განსაკუთრებით საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ აღნიშნული ლაბორატორიული პარამეტრებიდან ღვიძლის სიხისტის შემცირებაზე სტატისტიკურად სარწმუნო გავლენას ვერ ახდენდა ალტ და ტუტე ფოსფატაზა. საერთაშორისო ლიტერატურის და კლინიკური გამოცდილების თანახმად, ღვიძლის სიხისტის მატება, ფიბროზის გარდა, შესაძლოა გამოიწვიოს ღვიძლში ანთებითმა პროცესმა და ქოლესტაზმა. ჩვენს მიერ ალტ და ტუტე ფოსფატაზა შერჩეული იქნა როგორც, შესაბამისად, ჰეპატიტის და ქოლესტაზის ბიოქიმიური მარკერები; ხოლო ჩვენს მიერ მოწოდებული ზღვრული მაჩვენებლები (ალტ ≥ 100 ერთ/ლ და ტუტე ფოსფატაზა ≥ 150 ერთ/ლ) შერჩეული იქნა საერთაშორისო კვლევების გამოცდილების თანახმად, როგორც კლინიკური მნიშვნელობის გადაცდომები ნორმიდან [67, 104, 105].

რაც შეეხება თავად საწყისი LSM-ის მნიშვნელობას მისივე შემცირებაში, აღმოჩნდა, რომ სიხისტე მცირდებოდა LSM-ის ყველა მნიშვნელობის შემთხვევაში, მაგრამ ეს შემცირება უფრო მკვეთრი იყო იმ პაციენტებში, რომელთა ღვიძლის სიხისტე ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებამდე აღემატებოდა 14.5 კპა-ს. აღნიშნული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა, როდესაც LSM-ის შემცირება შეფასდა 20%-იანი გაუმჯობესების თვალსაზრისით. ეს უკანასკნელი დასკვნა მსგავსია Hezode-ს მიერ მიღებული შედეგებისა [97], თუმცა განსხვავებულია ზოგიერთი სხვა კვლევით წარმოდგენილი ინფორმაციისგან [99].

საბოლოოდ, ჩვენს მიერ შესწავლილი მასალის ანალიზით დგინდება, რომ მიუხედავად საწყისი LSM-ის შემცირებისა, ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებამდე ღვიძლის

სიხისტეზე დაყრდნობით ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტთა ნახევარზე მეტში ძალაში რჩება ღვიძლის ციროზის დიაგნოზი მკურნალობის დამთავრებიდან 24 კვირის შემდეგ. აღნიშნული ინფორმაცია შეესაბამება წარსულში ჩატარებული კვლევების შედეგებს, რომელთა თანახმადაც ციროზი ხშირად პერსისტირებს პაციენტებში, რომლებშიც მიღწეული იქნა SVR [72, 106]. ეს მტკიცებულება, თავის მხრივ, შესაბამისობაშია თეორიასთან, რომლის თანახმადაც კოლაგენი ტიპი სამით წარმოდგენილი ღვიძლის ფიბროზი შედარებით დინამიური პროცესია და მისთვის რეგრესი მეტად დამახასიათებელია; რაც შეეხება კოლაგენი ტიპი ერთს, ის უფრო მყარი სუბსტანციაა და მისით წარმოდგენილი დაზიანება შემთხვევათა უმრავლესობაში არაშექცევადია [107].

ზემოთაღნიშნული ინფორმაცია ხსნის ფაქტს, რომ ღვიძლის ფიბროზი და ციროზი შექცევადია, მაგრამ არა ყოველთვის. აღნიშნულის შეფასება კი შესაძლებელია მხოლოდ ანტივირუსული მკურნალობის დამთავრების და HCV-ის კლირენსის შემდეგ [107].

ჩვენ, რა თქმაუნდა, ვაცნობიერებთ, რომ ღვიძლის სიხისტის შემცირება, განსაკუთრებით ანტივირუსული თერაპიის პერიოდში, შესაძლოა პირდაპირ არ ასახავდეს ღვიძლის ფიბროზის რეგრესს და ის მეტწილად ღვიძლის ქსოვილში ანთებითი ხასიათის ცვლილებების შემცირების/ალაგების შედეგი იყოს [108]. სწორედ ამ ტიპის კავშირით შესაძლოა აიხსნას მკურნალობის დროს ღვიძლის სიხისტის შემცირება იმ პაციენტებში, რომლებთანაც ვერ იქნა მიღწეული SVR. პაციენტთა ამ ჯგუფში სიხისტე შემცირდა ანტივირუსული თერაპიის პერიოდში, მაგრამ რელაფსის შემდეგ კვლავ გაიზარდა და საბოლოო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საწყისი შედეგისგან. თუმცა, რამდენადაც მკურნალობის დამთავრების შემდეგ ღვიძლის სიხისტის გაუმჯობესება გრძელდება მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებშიც მიღწეული იქნა SVR, ეს ფაქტი გარკვეულწილად წარმოადგენს არაპირდაპირ არგუმენტს სიხისტის შემცირებასა და ღვიძლის ფიბროზის რეგრესს შორის კორელაციის სასარგებლოდ. აღნიშნულის დამტკიცებას კი შემდგომი ხანგრძლივი დაკვირვების კვლევების ჩატარება ესაჭიროება.

მხოლოდ ანთებითი პროცესის აქტივობის შემცირების გამო ღვიძლის სიხისტის გაუმჯობესების თეორიას ეწინააღმდეგება ის ფაქტიც, რომ ჩვენი კვლევის ფარგლებში

LSM ერთნაირად მცირდებოდა მკურნალობის დაწყებამდე დაბალი (<100 ერთ/ლ) და მაღალი (≥ 100 ერთ/ლ) ალტ-ს მქონე პაციენტებში. ასევე, როდესაც ჩვენ შევისწავლეთ კორელაცია ანტივირუსული თერაპიის დასრულებიდან 12 კვირაზე განსაზღვრულ ალტ-ს და LSM-ს შორის, სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი გამოვლინდა მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებშიც მიღწეული იქნა SVR. ეს ფაქტი კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს ვირუსოლოგიური განკურნების მნიშვნელობას ღვიძლის სიხისტის შემცირებაში.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევას აქვს რამდენიმე შეზღუდვა. მათ შორის პირველს წარმოადგენს ის, რომ ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის/ციროზის მაჩვენებლები ფასდებოდა ანტივირუსული მკურნალობის დამთავრებიდან ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში. საფიქრებელია, რომ ღვიძლის დაზიანების შემცირებას და მდგომარეობის სტაბილურ გაუმჯობესებას მეტი სიზუსტით ასახავს შედარებით ხანგრძლივი დაკვირვება.

ვინაიდან ღვიძლის ფიბროზის შესაფასებელ ოქროს სტანდარტად დღემდე ბიოფსია რჩება [58], კვლევის მეორე შეზღუდვა მდგომარეობს იმ ფაქტში, რომ მასში ჩართულ პაციენტებს ღვიძლის სიხისტის შეფასების პარალელურად არ უტარდებოდათ ღვიძლის ბიოფსია. D'Ambrosio-ს შედეგების თანახმად, ინტერფერონის შემცველი რეჟიმით მიღწეული ვირუსოლოგიური განკურნების შემდეგ ღვიძლის ქსოვილის მორფომეტრიული თავისებურებები შესაძლოა მოქმედებდეს ღვიძლის ელასტოგრაფიის (TE) სიზუსტეზე, რითიც შესაძლებელია აიხსნას ის ფაქტი, რომ აღნიშნული კვლევის ფარგლებში ღვიძლის სიხისტის გაუმჯობესებული მაჩვენებლების მქონე პაციენტთა ნაწილში ღვიძლის ბიოფსიით დადებითი დინამიკა არ დაფიქსირდა [109]. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ ღვიძლის სიხისტის მიხედვით ფიბროზის დადებითი დინამიკის მქონე პაციენტთა წილი გადაჭარბებულია. თუმცა, ზოგადად მსოფლიოში ჩატარებული არაერთი კვლევის შედეგი ამტკიცებს ფიბროსკანის აპარატით ღვიძლის ელასტოგრაფიის (TE) მაღალ სიზუსტეს ღვიძლის ფიბროზის შეფასებაში [110, 111]. Talwalkar-ის მეტა-ანალიზის მიხედვით, ღვიძლის ციროზის სადიაგნოსტიკოდ ღვიძლის ბიოფსიის და ელასტოგრაფიის შედარებისას, ეს უკანასკნელი ავლენს 91% სპეციფიურობას და 87% სენსიტიურობას [112]. მიუხედავად

ამისა, გასათვალისწინებელია D'Ambrosio-ს კვლევის შედეგები, რომლის მიხედვითაც ღვიძლის ელასტოგრაფიის (TE) სენსიტიურობა და სპეციფიურობა HCV ვირუსოლოგიური განკურნების შემდეგ შესაძლოა განსხვავდებოდეს HCV ვირემიით პაციენტებში ამ მეთოდის სენსიტიურობის და სპეციფიურობისგან [109]. შესაძლებელია ვიფიქროთ, რომ ღვიძლის სიხისტის ის ზღვრული მაჩვენებელი, რომელიც გამოიყენება ციროზის სადიაგნოსტიკოდ HCV რნმ პოზიტიურ პაციენტებში, შესაძლოა არარელევანტური იყოს ღვიძლის ციროზის დიაგნოზის დასადასტურებლად HCV რნმ ნეგატიურ პირებში [109]. აღნიშნული კი, თავის მხრივ, ძალზედ მნიშვნელოვანია ვირუსოლოგიური განკურნების შემდეგ მონიტორინგის სწორი სქემის შესარჩევად და HCC-ს მართებული სკრინინგის საწარმოებლად.

მიუხედავად ყოველივე ზემოთაღნიშნულისა, ზოგადად HCV ანტივირუსულ მკურნალობასთან ასოცირებული ღვიძლის სიხისტის სწრაფი შემცირება შესაბამისობაშია HCV მონონფიცირებული ღვიძლის ციროზით პაციენტების მეტა-ანალიზის შედეგებთან; აღნიშნული მეტა-ანალიზის ფარგლებში ციროზის დინამიკა კონტროლდებოდა ღვიძლის ბიოფსიით, კვლევის შედეგები კი გვიჩვენებს ღვიძლის ციროზის რეგრესსა და ვირუსოლოგიურ განკურნებას შორის სარწმუნო კავშირს [113].

7. დასკვნები და რეკომენდაციები

ჩატარებული კვლევის შედეგები იძლევა შემდეგი დასკვნების გაკეთების შესაძლებლობას.

დასკვნა 1: ღვიძლის სიხისტის განსაზღვრა ელასტოგრაფიის საშუალებით ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის ხარისხის/სტადიის შესაფასებელი ეფექტური არაინვაზიური მეთოდია.

დასკვნა 2: ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) განსაზღვრული ღვიძლის ფიბროზის ხარისხი DAA რეჟიმებით მკურნალობის შემდეგ მნიშვნელოვნად მცირდება როგორც ღვიძლის შორსწასული ფიბროზის (F3 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით), ისე ღვიძლის ციროზის (F4 სტადია მეტავირის კლასიფიკაციით) მქონე ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში.

დასკვნა 3: ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) განსაზღვრული ღვიძლის ფიბროზის ხარისხი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება როგორც პეგილირებული ინტერფერონის შემცველი, ასევე უინტერფერონო, DAA რეჟიმებით მკურნალობის შემდეგ.

დასკვნა 4: ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში DAA რეჟიმებით მკურნალობის შემდეგ ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის შემცირების/რეგრესის ძირითადი განმაპირობებელი ფაქტორი HCV ვირუსოლოგიური განკურნებაა. ასე მაგალითად, ანტივირუსული თერაპიის პერიოდში ღვიძლის სიხისტე მცირდება ღვიძლის შორსწასული ფიბროზით პაციენტების უმეტეს ნაწილში, მაგრამ მკურნალობის დასრულების შემდეგ ამ შედეგის შენარჩუნება ან შემდგომი გაუმჯობესება ხდება მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებშიც მიღწეული იქნა SVR.

დასკვნა 5. DAA რეჟიმებით მკურნალობის შემდეგ ღვიძლის ელასტოგრაფიით (TE) შეფასებული დაზიანების ხარისხი მნიშვნელოვნად შემცირდა და ღვიძლის ციროზის დიაგნოზი მოიხსნა პაციენტების ნაწილში (37.8%), თუმცა ამავე პაციენტების მნიშვნელოვან ნაწილში (62.2%) ღვიძლის მძიმე დაზიანება დარჩა DAA რეჟიმებით მკურნალობის და მიღწეული ვირუსოლოგიური განკურნების შემდეგაც.

მიღებულ მონაცემებს DAA თერაპიის შედეგად ღვიძლის სიხისტის რეგრესის შესახებ დიდი პრაქტიკული ღირებულება აქვს და იძლევა რიგი კლინიკური რეკომენდაციების გაკეთების საშუალებას.

რეკომენდაცია 1: ღვიძლის ელასტოგრაფია (TE), როგორც ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის სადიაგნოსტიკო საუკეთესო არაინვაზიური მეთოდი, ფართოდ უნდა იყოს გამოყენებული ქრონიკული HCV ინფექციით პაციენტებში.

რეკომენდაცია 2: ქრონიკული HCV ინფექციით და ღვიძლის შორსწასული ფიბროზით/ციროზით პაციენტებში ღვიძლის ფიბროზის მონიტორინგის მიზნით ღვიძლის ელასტოგრაფიის (TE) ჩატარება მიზანშეწონილია როგორც DAA რეჟიმებით მკურნალობამდე, ასევე მკურნალობის შემდეგ.

რეკომენდაცია 3: ქრონიკული HCV ინფექციით და ღვიძლის შორსწასული ფიბროზით/ციროზით პაციენტებში DAA რეჟიმებით მკურნალობის შემდეგ ღვიძლის სიხისტის კონტროლის ოპტიმალური პერიოდია მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირა.

რეკომენდაცია 4: DAA თერაპიის შედეგად ღვიძლის ფიბროზის რეგრესს დიდი პრაქტიკული ღირებულება აქვს ქრონიკული C ჰეპატიტით და ღვიძლის ციროზით პაციენტების ანტივირუსული მკურნალობის შემდგომ პერიოდში სწორი მენეჯმენტისთვის.

რეკომენდაცია 5: ღვიძლის შორსწასული დაზიანების და მასთან ასოცირებული გართულებების თავიდან ასაცილებლად ძალზედ მნიშვნელოვანია HCV ინფიცირებული პაციენტების ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა, რაც C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის ერთ-ერთი პრიორიტეტია.

8. ინგლისურენოვანი რეზიუმე

Ivane Javakhsivili Tbilisi State Medical University, Faculty of Medicine

**The effect of direct acting anti-viral (DAA) therapy
on liver fibrosis and cirrhosis in patients with
chronic HCV infection**

PhD Thesis

Ekaterine Dolmazashvili

Tbilisi, 2017

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease, with estimated 80 million people living with chronic hepatitis C globally. The consequences of chronic HCV infection, end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC) have been shown to increasingly impact on national health systems in the past decades.

Georgia reports one of the world's highest estimated HCV prevalence rates among its general population. Recent population based survey showed that 7.7% were anti-HCV positive and 5.4% were viremic. Genotype 1 is the most frequent in our country, followed by genotype 3. Important characteristic of HCV epidemic in Georgia is the high prevalence of recombinant strain 2k/1b.

Hepatitis C is the first curable chronic infection. There is no prophylactic vaccine and/or specific immunoglobulin against hepatitis C, thus effective antiviral treatment is disease prophylaxis as well. Until 2011, the combination of pegylated interferon and ribavirin for 24 or 48 weeks was the only approved treatment for chronic hepatitis C. Novel DAAs targeting HCV have revolutionized the treatment of chronic infection by dramatically increasing rates of sustained virological response (SVR) and minimizing treatment adverse effects. The primary goal of HCV therapy is to cure the infection, i.e. to achieve SVR defined as undetectable HCV RNA 12 weeks or 24 weeks after treatment completion.

However, as liver histology rather than plasma viremia is the most important prognostic factor in patients with chronic HCV infection, it is necessary to know how virological clearance is associated with histological improvement.

An SVR is generally associated with normalization of liver enzymes and improvement or disappearance of liver necroinflammation and fibrosis in patients without cirrhosis. Patients with severe liver disease remain at risk of life-threatening complications; however hepatic fibrosis may regress and the risk of portal hypertension and hepatic failure as a complication is dramatically reduced. Thus, assessment of hepatic fibrosis is crucial in prognosis and clinical management of patients with chronic HCV infection.

Liver biopsy has traditionally been considered the 'gold standard' for determining the extent of liver fibrosis but limitations of this procedure such as sampling error, intra and inter observer variation of histological examination and the risk of different complications (pain, bleeding etc.)

have led to the development of non-invasive methods for assessment of liver fibrosis. These methods rely on two distinct approaches: a “biological” approach based on the quantification of biomarkers in serum samples and a “physical” approach based on the measurement of liver stiffness (LS) for which transient elastography (TE) has been the pioneer technique used. Direct serum biomarkers (hyaluronic acid, laminin, collagenases, metalloproteases etc.) reflect the deposition or removal of extracellular matrix in the liver, while indirect markers (platelet count (PLT), prothrombin index, ratio of aspartate to alanine aminotransferase (AST/ALT), etc.) can be measured in routine blood specimens and indicate alterations in hepatic function. As for the imaging methods: TE, ultrasound-based techniques and 3-D magnetic resonance elastography are used. TE using Fibroscan (Echosens, Paris, France) measures the velocity of a low-frequency (50 Hz) elastic shear wave propagating through the liver. This velocity is directly related to tissue stiffness. The results are expressed in kilopascals (kPa), and range from 1.5 to 75 kPa with normal values around 5 kPa. TE is the most widely used and validated technique, it can be considered the non-invasive standard for the measurement of LS.

To evaluate the impact of HCV treatment on liver damage, serial measurements of liver fibrosis must be obtained. Because of the difficulties related to serial biopsy, little is known of the impact of HCV SVR on liver fibrosis assessed by serial liver biopsies.

TE is highly reproducible and appears advantageous over liver biopsy for follow-up determinations. The use of TE is problematic in some cases. It may not be feasible in obese patients and may be inaccurate during acute liver enzyme flares. However, in general TE has been shown to identify fibrosis stage accurately. Therefore, this technique could permit to repeat fibrosis evaluation in treated and untreated patients without the biopsy-associated risk of morbidity.

Several studies using noninvasive methods such as TE have suggested a significant reduction in LS during therapy with pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV).

However, there are limited data on reversal of liver fibrosis and cirrhosis after achieving SVR in HCV-infected patients treated with DAAs.

Aims

- To assess the impact of DAA therapy on liver fibrosis regression measured by TE in patients with chronic HCV infection and severe liver fibrosis or cirrhosis in the country of Georgia;
- To compare regression of liver stiffness measurement (LSM) in those with severe liver fibrosis (Stage F3 by Metavir) and cirrhosis (Stage F4 by Metavir) undergoing DAA therapy;
- To assess the impact of IFN-containing regimens on LSM as compared with IFN-free DAA treatment;
- To determine variables associated with LSM regression;
- To assess the rationality of monitoring of LSM after antiviral treatment completion.

Materials and methods

Study population and design

Prospective observational cohort study was conducted at the Hepatology Clinic “HEPA”.

Georgia, in partnership with U.S. Centers for Disease Control and Prevention and commitment from Gilead Sciences to donate DAA, launched the world’s first hepatitis C elimination program In April 2015. The program aims to eliminate HCV infection in the country by delivering comprehensive intervention including testing, treatment and prevention. Hepatology Clinic “HEPA” is Georgia’s second largest provider of HCV clinical care within the national hepatitis C elimination program.

Study enrolled HCV mono-infected adult patients (age ≥ 18 years) with advanced liver fibrosis or cirrhosis (fibrosis F3 and F4 by Metavir) receiving care at clinic “HEPA” from April 2015 to April 2016. Stage of liver fibrosis was assessed by TE. Patients who were co-infected with hepatitis B virus or human immunodeficiency virus, those with decompensated liver cirrhosis and unexplained liver enzyme elevation as well as those receiving hepatotoxic drugs were excluded. Patients with history of liver transplantation were excluded as well. A total of 400 patients were enrolled over this period, 304 of them underwent all study procedures.

Patients were followed from enrollment through week 24 after completing HCV treatment. LS was assessed using TE at the following time points: within three months prior to treatment

initiation (pre-treatment), at the end of treatment (EOT), at weeks 12 and 24 after completing treatment (post-treatment). Patient related data were extracted from medical records and included: demographic characteristics, laboratory (HCV genotype, HCV RNA viral load, liver function panel, and complete blood count) values and prescribed regimens.

ALT, AST, PLT and FIB-4 measurements were obtained at week 12 after the end of therapy. Additional analyses of bilirubin level and albumin concentration were performed at week 12 post-treatment in patients with fibrosis stage F4.

SVR was defined as undetectable HCV RNA at least 12 weeks after completing treatment.

Alcohol misuse was assessed using short version of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C).

The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center.

Laboratory Methods

HCV infection was confirmed by detection of HCV RNA using COBAS TaqMan HCV Test v2 (Roche, Basel, Switzerland) with the quantification limit of 25 IU/ml.

HCV genotyping was performed by Versant HCV Genotype v2. Kit (Siemens, Ghent, Belgium), which amplifies 5' UTR and Core region and then interpreted by the manufacturer's protocol.

FIB-4 Index

The FIB-4 score was calculated using specific web based algorithm:

Patient's age X AST (IU/L)/platelet count (expressed as platelets X10⁹/L) X ALT ^{1/2} (IU/L).

LF was ranked using standard cut-off values:

Class 1 – FIB-4 index < 1.45, which is interpreted as absence of significant fibrosis;

Class 2 – FIB-4 index between 1.45 – 3.25 as inconclusive result and

Class 3 – FIB-4 index > 3.25 as significant fibrosis of F3-F4 by Metavir, respectively.

Liver stiffness measurement

Liver fibrosis was staged by TE (Fibroscan 502, Touch, Echosens, Paris, France) according to the manufacturer's instructions using M or XL probe. Patients were investigated under fasting conditions. Two officially trained operators were responsible for carrying out the LSM. TE result was regarded as valid, if the following criteria were fulfilled: (1) at least ten valid shots; (2) a success rate above 60%; (3) an interquartile range (IQR) reflecting the variability of measurements less than 30% of the median LS value.

LSM \leq 7.0 kPa was considered as fibrosis stage F0-F1 by Metavir, 7.1-8.5 kPa – fibrosis stage F1-F2, 8.6-9.5 kPa – F2, 9.6-12.5 kPa – F3, 12.6-14.5 kPa – F3-F4, LSM $>$ 14.5 kPa – fibrosis stage F4 by Metavir, respectively.

Treatment regimen

All patients received DAA based treatment free of charge within the national hepatitis C elimination program in accordance with the national treatment protocols. The regimen was selected by physician for each patient individually taking into account various clinical characteristics including HCV genotype, tolerability, degree of liver damage, previous treatment experience, as well as availability of drugs.

The following regimens were used: PEG-IFN alfa 2a or alfa 2b, Sofosbuvir (SOF) and RBV for 12 weeks, SOF/RBV for 12, 20 or 24 weeks, SOF/Ledipasvir (LDV) with or without RBV for 12 or 24 weeks. Within Georgia's national hepatitis C elimination program LDV/SOF plus weight based RBV became the approved regimen for HCV Genotype 2 and 3. Dose adjustments for PEG-IFN and RBV were carried out according to decision of the caring physician considering national and international guidelines.

Statistical analysis

The primary outcome was improvement in LSM at week 24 post-treatment measured as 1) decrease in median LS compared to baseline and 2) at least 20% decrease in LSM compared to baseline. The cut-off of 20% was chosen as it exceeded reported intervariability and intravariability and was considered clinically significant.

Continuous variables were expressed as the median and IQR. Categorical variables were depicted as absolute numbers and percentages. Mann-Whitney Wilcoxon signed-rank test was used for comparing continues variables, Pearson's chi-square or Fisher's exact test were used for categorical data. Multivariate logistic regression analysis was conducted for identifying factors associated with at least 20% improvement in LSM. A purposeful variable selection strategy was used to build the final models. Criterion for retaining variables in the model was set at p value of 0.10. All variables with p value greater than 0.10 were assessed for confounding, defined as 10% change in parameter estimate. Variables age and baseline LSM were kept in final model a priori. Results are presented as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI). A p-value below 0.05 was considered statistically significant in all analyses. All statistical analyses were conducted using SAS statistical software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Baseline characteristics

Of total 304 patients, 268 (88.2%) were male and median age was 49 years (IQR: 43-55). The pretreatment LSM ranged from 9.6 kPa to 72 kPa with a median of 16.9 kPa (IQR: 11.8-27.7).

Based on the baseline LSM, the estimated Metavir fibrosis stage distribution was 32.2% - F3, 11.2% - F3-F4 and 56.6% - F4 (cirrhosis). The distribution of HCV genotypes was: 46.7% - genotype 1, 16.5 % - genotype 2 and 36.8 % - genotype 3.

Of total 304 patients, 153 (50.3%) received PEG-IFN/SOF/RBV for 12 weeks, 84 (27.6%) - SOF/RBV for either 12, 20 or 24 weeks, while 67 (22.1%) - SOF/LDV with or without RBV for 12 or 24 weeks. Eighty-nine (29.3%) patients were receiving antiviral drugs for more than 12 weeks.

DAA treatment outcome

Of 304 patients analyzed, SVR was achieved among total 257 (84.5%) patients. SVR was observed among 137 (89.5%) patients treated with PEG-IFN/SOF/RBV, 54 (64.3%) and 66 (98.5%) patients treated with SOF/RBV or SOF/LDV±RBV, respectively.

Patients were more likely to clear the virus if they were younger, received LDV/SOF based treatment, had genotype 3 and baseline LSM \leq 14.5 kPa; lower baseline levels of alkaline phosphatase and bilirubin, and higher levels of albumin were also associated with SVR.

Decrease of LSM

The changes in LSM were analyzed between baseline, end of therapy, and post treatment time points. LSM decreased from baseline median value of 16.9 (IQR: 11.8 – 27.7) kPa, to post-treatment week 24 score of 11.9 (IQR: 8.2–20.9) kPa ($p<0.0001$). Decreases in LSM between baseline and EOT as well as from EOT to week 12 after treatment completion were statistically significant ($p<0.001$), while difference between post-treatment week 12 and 24 values did not reach statistical significance ($p=0.7$). Significant reductions in LSM were associated with achievement of SVR and higher baseline LSM. The median LSM decreased from pre-treatment value of 15.0 (IQR: 11.6-24.3) kPa to 10.4 (IQR: 7.7-16.5) kPa at post-treatment week 24 among persons with SVR ($p<0.0001$). Statistically significant decrease in LSM by EOT was also observed among persons without achieving SVR, but LS increased again after relapse and post-treatment week 24 score did not differ significantly from pre-treatment level (30.6 pre-treatment vs. 27.4 post-treatment week 24, $p=0.27$). Stratified analysis by baseline LSM showed significant decrease regardless of baseline value, however persons with pretreatment LSM higher than 14.5 kPa had more prominent decrease from 25.9 (IQR: 19.1-35.9) kPa to 19.1 (IQR: 12.7-30.2) kPa ($p<0.0001$). Significant reduction in LSM was observed in all treatment arms. Comparison by treatment regimens showed significant difference only between SOF/LDV \pm RBV (median reduction 4.7 kPa, IQR: 2.9-8/0) and SOF/RBV (median reduction 3.4 kPa, IQR: 0.6-7.5).

Comparison of decrease in LSM by gender showed borderline significance: median decrease of 6.2 (IQR: 3.7-8.0) kPa among females vs. 4.0 (IQR: 1.8-7.9) kPa among males ($p=0.06$). Comparisons by other parameters did not identify statistically significant differences.

Analysis of changes in liver fibrosis stage by Metavir showed that overall proportion of persons with stage F4 fibrosis decreased from 56.6% to 36.5% ($p<0.0001$). Of total 304 patients, fibrosis stage improved below F3 in 113 (37.2%) persons. More detailed analysis revealed that 41 (41.8%), 10 (29.4%) and 2 (1.2%) patients with baseline LSM corresponding fibrosis stage F3, F3-F4 or F4

respectively, showed reductions of LSM \leq 7.0 kpa (F0-F1 by Metavir) at week 24 after treatment completion. LSM corresponding fibrosis stage F1-F2 or F2 by Metavir at week 24 post treatment was seen in 40 (40.8%), 8 (23.5%) and 12 (7.0%) patients with baseline fibrosis stages F3, F3-F4 and F4, respectively. Four (4.1%) patients with baseline fibrosis stage F3 and three (8.8%) patients with baseline fibrosis stage F3-F4 showed increase in LSM. All these seven patients failed therapy. Among 172 patients with LS-defined cirrhosis pre-treatment, 107 (62.2%) still had LSM $>$ 14.5 kPa at week 24 post treatment, indicating the persistence of cirrhosis.

Of total 304 patients analyzed, 198 (65.1%) achieved at least 20% reduction in LS between baseline and week 24 after treatment. In multivariate logistic regression analysis achievement of SVR was highly significantly associated with this reduction (OR: 14.38, 95% CI: 5.88-35.11, $p < 0.0001$). Females achieved desired improvement in LSM with borderline significance (OR: 2.66, 95% CI: 1.01-7.01, $p = 0.047$) compared to males. The difference in 20% reduction in LS between the IFN-free and IFN-containing regimens was not statistically significant (SOF/RBV vs. PEG-IFN/SOF/RBV – OR: 1.90, 95% CI: 0.94-3.82, $p = 0.07$; SOF/LDV \pm RBV vs. PEG-IFN/SOF/RBV – OR: 1.94, 95% CI: 0.96-3.94, $p = 0.06$).

Differences in pretreatment and SVR 12 values were calculated for ALT, AST, PLT, FIB4, ALB and bilirubin. All laboratory tests showed significant improvements between these two timepoints.

We studied correlation between ALT and LS for week 12 post EOT. This analysis showed statistically significant correlation only among those achieving SVR (Pearson's r for SVR: 0.33, $p < 0.0001$, vs. Pearson's r for no SVR: -0.10, $p = 0.49$) once again underlining importance of reducing liver inflammation through clearing the virus

Discussion

This observational prospective cohort study was performed to examine the impact of DAA treatment regimens on LSM. To the best of our knowledge, it was the first attempt to compare LS changes in HCV infected patients following DAA therapy in the country of Georgia.

Our study reports several important findings. Firstly, SVR appeared to be the main factor leading to decrease LSM. Our Study results are consistent with the previous findings. However, these studies assessed LS changes after interferon based therapies. It is well documented, that interferon based therapies improve liver damage in chronic HCV patients not only by eliminating HCV, but also through its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects, suppressing the release of profibrogenic cytokines such as transforming growth factor 1 beta, hyaluronic acid and procollagen I. Little is known about the short and long-term effects of SVR achieved by DAA therapy on LS in HCV infected patients.

The difference between PEG-IFN containing versus interferon-free regimens in terms of $\geq 20\%$ reduction in LS did not reach statistical significance in multivariate analysis. However, borderline difference showed in multivariate analysis is suggestive of greater effect of interferon-free regimens, especially SOF/LDV. Similar findings were obtained by Chekuri et al who also showed that interferon-free regimens ensured slightly higher reduction of median LSM compared to interferon-containing regimens, however this difference was not statistically significant. Significant reduction of TE values in DAA treated HCV patients was reported also by Bachofner et al.

We found no significant difference in the decrease in LS between patients treated by different treatment duration; Difference with borderline significance was seen in improvement of LSM by sex. This later finding has no clear explanation. Such difference could be attributed to the higher SVR rates among females. However, in our study response to HCV therapy did not differ by sex. We found no significant difference in decrease in LSM by BMI, presence of diabetes mellitus and heavy alcohol drinking. According to the literature, comorbidities such as obesity, diabetes, or alcohol consumption probably play a major role in the progression of liver disease in patients with SVR and might influence regression in LS. Besides, it is considered that improvement in TE results might not appear the same in cases of obesity. In addition, some co-morbidities (such as

the presence of diabetes) seem to directly influence the rates of viral clearance. However, high BMI, diabetes and heavy alcohol drinking did not significantly influence SVR rates in our study patients.

Thirdly, we found pretreatment LSM reductions regardless of baseline value, however persons with baseline LS of higher 14.5 kPa had more prominent decrease. This difference was not statistically significant when at least 20% improvements in LSM was assessed. This latter finding is consistent with reports by Hezode et al but is in contrast with the findings presented by Chekuri.

Lastly, we report that despite decreasing baseline LSM, more than half of LS-defined cirrhotic patients remained cirrhotic at week 24 after treatment completion.

This result is consistent with previous studies, which established that cirrhosis often persists in patients who achieve an SVR. This is consistent with the concept that hepatic fibrosis mainly constituted by collagen 3 deposits is subject to dynamic processes of production and removal, whereas the storage of collagen 1 represents a fixed material in most instances. These findings support the theory that liver fibrosis, including cirrhosis, can be reversible although not universally, and it may only be recognized after patients have cleared HCV infection.

We acknowledge that a reduction in LSM does not necessarily mean fibrosis regression. It could be hypothesized that decrease in TE results is related to decrease of hepatic inflammation at least during the antiviral therapy. Despite significant reduction in LSM on treatment, increase in TE results again after relapse suggests that improvement of TE values is rather related to the decrease of chronic liver inflammation on treatment than a true regression of liver fibrosis. However, as the regression of LS is progressive only in patients with SVR, establishes an indirect argument toward a probable regression of fibrosis that must be confirmed on studies with longer follow-up. It should be noted as well that we found no significant difference in median changes in LSM in patients with high versus low baseline ALT level. We also studied correlation between ALT and LS for week12 post EOT. This analysis showed statistically significant correlation only among those achieving SVR (Pearson's r for SVR: 0.33, $p < 0.0001$, vs. Pearson's r for no SVR: -0.10, $p = 0.49$) once again underlining importance of reducing liver inflammation through clearing the virus.

Our study has several limitations. First, it only reports LS changes shortly after the treatment completion as long term follow up could be more accurate marker for stable liver recovery. Second, study patients did not undergo sequential liver biopsies at the same time of LS evaluations, as liver biopsy is still the gold standard to assess liver fibrosis. Diagnostic accuracy of TE seems to be influenced by liver morphometry after achievement of SVR in HCV patients treated with interferon-based regimens and proportion of patients with LS-identified regression of fibrosis might have persistent cirrhosis on liver biopsy as shown by D. Ambrosio et al. Thus, TE may overestimate the proportion of patients with cirrhosis regression. Several studies have shown that TE accurately measures liver fibrosis. In a meta-analysis, Talwalkar et al. found that TE has a 91% specificity and an 87% sensitivity for detecting cirrhosis compared to liver biopsy. However, as D. Ambrosio et al reported sensitivity and specificity of TE seem different in HCV patients after achieving SVR. It could be suggested that TE cut-off for liver cirrhosis might be different in viremic patients and in those who cleared HCV. This data is important for the clinical follow-up and HCC screening after therapeutic eradication of HCV. In general, rapid decrease in LS is consistent with results of meta-analysis of HCV mono-infected cirrhotic patients which showed that SVR is associated with high chance of cirrhosis regression as shown by liver biopsy. In summary, our study shows that

- TE is a valid, highly reproducible method for assessment of hepatic fibrosis and cirrhosis;
- Virological suppression in response to DAA treatment results in LSM declines in significant proportion of patients with advanced fibrosis and cirrhosis (F3/F4) pretreatment;
- Significant improvement in liver fibrosis stages assessed by LSM was seen in patients receiving interferon-containing DAA therapy, as well in those with interferon-free regimens;
- SVR is the main factor associated with the regression in LSM. In patients with advanced fibrosis at the start of therapy, LS is significantly reduced during treatment, but improvement continues off treatment only in patients who achieve an SVR.
- Liver damage persists in substantial proportion of patients who had advanced fibrosis and cirrhosis at the time of HCV treatment initiation.

TE as the most validated noninvasive technique for assessment of liver fibrosis should be widely used in HCV infected patients. Our study demonstrated that monitoring of liver damage in chronic HCV infection with advanced fibrosis and cirrhosis is reasonable before and after DAA therapy. LS assessment earlier than 6 months after the end of therapy does not appear to be clinically meaningful. Early identification and treatment of patients with HCV infection can significantly prevent residual liver damage leading to eventual hepatic complications.

Abbreviations: DAA – direct-acting antiviral; HCV – Hepatitis C Virus; HCC – Hepatocellular carcinoma; SVR – sustained virological response; LS – liver stiffness; TE- transient elastography; PLT – platelet count; AST – aspartate aminotransferase; ALT- alanine aminotransferase; kPa – kilopascal; PEG-IFN – pegylated interferon, RBV – ribavirin; LSM - liver stiffness measurement; EOT – end of treatment; IQR – interquartile range; SOF – Sofosbuvir; LDV – Ledipasvir; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

9. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Lavanchy, D., *Evolving epidemiology of hepatitis C virus*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(2): p. 107-15.
2. ცერცვაძე თ., შარვაძე ლ., ბოცვაძე ე., გოგიჩაიშვილი შ. C ჰეპატიტის მართვა. კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია - გაიდლაინი, 2011.
3. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
4. Gower, E., et al., *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection*. J Hepatol, 2014. **61**(1 Suppl): p. S45-57.
5. WHO, *Hepatitis C factsheet*. Updated in July 2016 from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
6. Akhtar, E., V. Manne, and S. Saab, *Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis*. Liver Int, 2015. **35**(1): p. 30-6.
7. Dusheiko, G., *The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: a perspective*. Liver Int, 2017. **37 Suppl 1**: p. 7-12.
8. John-Baptiste, A., et al., *The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression*. J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 245-51.
9. Averhoff, F.M., N. Glass, and D. Holtzman, *Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States*. Clin Infect Dis, 2012. **55 Suppl 1**: p. S10-5.
10. Stvilia, K., et al., *Prevalence of hepatitis C, HIV, and risk behaviors for blood-borne infections: a population-based survey of the adult population of T'bilisi, Republic of Georgia*. J Urban Health, 2006. **83**(2): p. 289-98.
11. *Georgia Ministry of Labor, Health, and Social Affairs [MoLHSA]*. Unpublished data, 2016.
12. Badridze, N., et al., *Prevalence of hepatitis B and C among HIV positive patients in Georgia and its associated risk factors*. Georgian Med News, 2008(165): p. 54-60.
13. Richards, D.C., et al., *High prevalence of hepatitis C virus but not HIV co-infection among patients with tuberculosis in Georgia*. Int J Tuberc Lung Dis, 2006. **10**(4): p. 396-401.
14. Butsashvili, M., et al., *Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, syphilis and HIV in Georgian blood donors*. Eur J Epidemiol, 2001. **17**(7): p. 693-5.

15. Alter, M.J., *Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection*. J Hepatol, 2006. **44**(1 Suppl): p. S6-9.
16. Sherlock S, D.J., *Diseases of the liver and biliary system. Tenth Edition; Blackwell Science* 1997.
17. Antoszewski, B., et al., *Are body piercing and tattooing safe fashions?* Eur J Dermatol, 2006. **16**(5): p. 572-5.
18. Laumann, A.E. and A.J. Derick, *Tattoos and body piercings in the United States: a national data set*. J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(3): p. 413-21.
19. Thomas DL, *Risk factors for hepatitis C infection among a cohort of injection drug users*. Medicine, 1995(74): p. 212-220.
20. Messina, J.P., et al., *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes*. Hepatology, 2015. **61**(1): p. 77-87.
21. Sharvadze, L., et al., *Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia*. Georgian Med News, 2008(165): p. 71-7.
22. Stvilia, *Prevalence of HBV and HCV infections and high risk behavior for blood born infections among general population of Tbilisi, Georgia*. ANNALS of biomedical research and education, Tbilisi State Medical University, 2005. **5**(4): p. 263-265.
23. Benvegna, L., et al., *Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis*. Hepatology, 1997. **25**(1): p. 211-5.
24. Kanwal, *HCV Genotype 3 is Associated with an Increased Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in a National Sample of U.S. Veterans with HCV*. Hepatology, 2014. **60**(1): p. 98-105.
25. Tapper, E.B. and N.H. Afdhal, *Is 3 the new 1: perspectives on virology, natural history and treatment for hepatitis C genotype 3*. J Viral Hepat, 2013. **20**(10): p. 669-77.
26. Kalinina, O., et al., *A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg*. J Virol, 2002. **76**(8): p. 4034-43.
27. Tsertsvadze, T., et al., *Discrepancy between HCV structural and non structural genes in Georgian genotype two patients*. Georgian Med News, 2014(235): p. 74-8.
28. Zein, N.N., *Clinical significance of hepatitis C virus genotypes*. Clin Microbiol Rev, 2000. **13**(2): p. 223-35.
29. Okamoto, H., et al., *The 5'-terminal sequence of the hepatitis C virus genome*. Jpn J Exp Med, 1990. **60**(3): p. 167-77.
30. Tanaka, T., et al., *Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome*. J Virol, 1996. **70**(5): p. 3307-12.

31. Kieft, J.S., et al., *Mechanism of ribosome recruitment by hepatitis C IRES RNA*. RNA, 2001. **7**(2): p. 194-206.
32. Spahn, C.M., et al., *Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit*. Science, 2001. **291**(5510): p. 1959-62.
33. Otto, G.A. and J.D. Puglisi, *The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation*. Cell, 2004. **119**(3): p. 369-80.
34. Honda, M., et al., *Structural requirements for initiation of translation by internal ribosome entry within genome-length hepatitis C virus RNA*. Virology, 1996. **222**(1): p. 31-42.
35. Gonzalez-Peralta, R.P., G.L. Davis, and J.Y. Lau, *Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection*. J Hepatol, 1994. **21**(2): p. 255-9.
36. van der Meer, A.J., et al., *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. JAMA, 2012. **308**(24): p. 2584-93.
37. *European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines: Recommendations on treatment of hepatitis C*. Hepatology, 2015(63): p. 199–236.
38. Shiffman, M.L., et al., *Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment*. Gastroenterology, 2004. **126**(4): p. 1015-23; discussion 947.
39. Reddy, K.R., et al., *Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 433-8.
40. Shiffman, M.L., et al., *A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia*. Gastroenterology, 1999. **117**(5): p. 1164-72.
41. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. . J Hepatol, 2011. **55**: p. 245-264.
42. *Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource*. Hepatology, 2013.
43. Jazwinski, A.B. and A.J. Muir, *Direct-acting antiviral medications for chronic hepatitis C virus infection*. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2011. **7**(3): p. 154-62.
44. De Clercq, E., *Development of antiviral drugs for the treatment of hepatitis C at an accelerating pace*. Rev Med Virol, 2015. **25**(4): p. 254-67.

45. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(13): p. 1195-206.
46. Jacobson, I.M., et al., *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(25): p. 2405-16.
47. Afdhal, N., et al., *Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2014. **370**(16): p. 1483-93.
48. Afdhal, N., et al., *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2014. **370**(20): p. 1889-98.
49. Wedemeyer, H., et al., *Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden*. J Viral Hepat, 2014. **21 Suppl 1**: p. 60-89.
50. Hill, A., & Cooke, G. *Hepatitis C can be cured globally, but at what cost?*. Science. **345**(6193): p. 141-142.
51. Callaway, E., *Hepatitis C drugs not reaching poor*. Nature, 2014. **508**(7496): p. 295-6.
52. Marcellin, P., T. Asselah, and N. Boyer, *Fibrosis and disease progression in hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S47-56.
53. Poynard, T., P. Bedossa, and P. Opolon, *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups*. Lancet, 1997. **349**(9055): p. 825-32.
54. Jalan, R. and R. Williams, *Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options*. Blood Purif, 2002. **20**(3): p. 252-61.
55. Laleman, W., et al., *Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **5**(4): p. 523-37; quiz 537.
56. Hoofnagle, J.H., *Hepatocellular carcinoma: summary and recommendations*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S319-23.
57. Davila, J.A., et al., *Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. 1372-80.
58. Castera, L. and M. Pinzani, *Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready?* Lancet, 2010. **375**(9724): p. 1419-20.
59. Imbert-Bismut, F., et al., *Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study*. Lancet, 2001. **357**(9262): p. 1069-75.
60. Bravo, A.A., S.G. Sheth, and S. Chopra, *Liver biopsy*. N Engl J Med, 2001. **344**(7): p. 495-500.

61. Piccinino, F., et al., *Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies.* J Hepatol, 1986. **2**(2): p. 165-73.
62. Bedossa, P., D. Dargere, and V. Paradis, *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C.* Hepatology, 2003. **38**(6): p. 1449-57.
63. Regev, A., et al., *Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(10): p. 2614-8.
64. *Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology, 1994. **20**(1 Pt 1): p. 15-20.
65. Bedossa, P. and T. Poynard, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology, 1996. **24**(2): p. 289-93.
66. Pinzani, M., et al., *Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008. **5**(2): p. 95-106.
67. *EASL Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.* Hepatology, 2015. **63**: p. 237-264.
68. *Bamber J CD, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology.* Ultraschall Med, 2013. **34**: p. 169-184.
69. Gomez-Dominguez, E., et al., *Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease.* Aliment Pharmacol Ther, 2006. **24**(3): p. 513-8.
70. Veldt, B.J., et al., *Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy.* Gut, 2004. **53**(10): p. 1504-8.
71. Camma, C., et al., *Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data.* Hepatology, 2004. **39**(2): p. 333-42.
72. D'Ambrosio, R., et al., *A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis.* Hepatology, 2012. **56**(2): p. 532-43.
73. George, S.L., et al., *Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients.* Hepatology, 2009. **49**(3): p. 729-38.
74. Singal, A.G., et al., *A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(3): p. 280-8, 288 e1.

75. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. Lancet, 2008. **371**(9615): p. 838-51.
76. Pol, S., et al., *Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis*. Hum Pathol, 2004. **35**(1): p. 107-12.
77. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. Hepatology, 2017. **66**: p. 153-194.
78. Fraquelli, M., et al., *Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease*. Gut, 2007. **56**(7): p. 968-73.
79. Neukam, K., et al., *Interobserver concordance in the assessment of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using transient elastometry*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(7): p. 801-7.
80. Lucidarme, D., et al., *Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2009. **49**(4): p. 1083-9.
81. Castera, L., X. Forns, and A. Alberti, *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. J Hepatol, 2008. **48**(5): p. 835-47.
82. Operskalski, E.A. and A. Kovacs, *HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies*. Curr HIV/AIDS Rep, 2011. **8**(1): p. 12-22.
83. Ogawa, E., et al., *The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin*. Antiviral Res, 2009. **83**(2): p. 127-34.
84. Salmon D, Dabis F, Wittkop L, Esterle L, Sogni P, Trimoulet P, et al. *Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. ANRS CO13 HEPAVIH Cohort*. AIDS, 2015. **29**(14): p. 1821-30.
85. Knop, V., et al., *Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy*. J Viral Hepat, 2016. **23**(12): p. 994-1002.
86. Bush, K., et al., *The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test*. Arch Intern Med, 1998. **158**(16): p. 1789-95.
87. Sterling, R.K., et al., *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection*. Hepatology, 2006. **43**(6): p. 1317-25.
88. Shaheen, A.A. and R.P. Myers, *Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review*. Hepatology, 2007. **46**(3): p. 912-21.

89. de Ledinghen, V. and J. Vergniol, *Transient elastography (FibroScan)*. Gastroenterol Clin Biol, 2008. **32**(6 Suppl 1): p. 58-67.
90. *C ჰეპატიტის მკურნალობის ნაციონალური პროტოკოლი/გაიდლაინი*. 2015.
91. Kirk, G.D., et al., *Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(7): p. 963-72.
92. Boursier, J., et al., *Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(11): p. 1263-9.
93. Perazzo, H., et al., *Interobserver variability in transient elastography analysis of patients with chronic hepatitis C*. Liver Int, 2015. **35**(5): p. 1533-9.
94. Perazzo, H., et al., *Factors That Could Impact on Liver Fibrosis Staging by Transient Elastography*. Int J Hepatol, 2015. **2015**: p. 624596.
95. Bursac, Z., et al., *Purposeful selection of variables in logistic regression*. Source Code Biol Med, 2008. **3**: p. 17.
96. Wang, J.H., et al., *Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(5): p. 964-9.
97. Hezode, C., et al., *Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(6): p. 656-63.
98. Par, G., et al., *[Immunology of HCV infection: the causes of impaired cellular immune response and the effect of antiviral treatment]*. Orv Hetil, 2006. **147**(13): p. 591-600.
99. Chekuri, S., et al., *Liver Stiffness Decreases Rapidly in Response to Successful Hepatitis C Treatment and Then Plateaus*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0159413.
100. Bachofner, J.A., et al., *Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index*. Liver Int, 2017. **37**(3): p. 369-376.
101. Serfaty, L., *Follow-up of patients with chronic hepatitis C and a sustained viral response*. Liver Int, 2016. **36**(1): p. 67-71.
102. Saez Royuela, F., *Badia E. HEPATITIS C: IS REGRESSION OF ADVANCED FIBROSIS POSSIBLE AFTER TREATMENT? EMJ 2016,3: 126-132*

103. Forns, X. and J. Bruix, *Treating hepatitis C in patients with cirrhosis: the effort is worth it.* J Hepatol, 2010. **52**(5): p. 624-6.
104. Bonino, F., et al., *Liver stiffness, a non-invasive marker of liver disease: a core study group report.* Antivir Ther, 2010. **15 Suppl 3**: p. 69-78.
105. *EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHOLESTATIC LIVER DISEASE.* Hepatology, 2009. **51**: p. 237-67.
106. Balart, L.A., et al., *Peginterferon alpha-2a plus ribavirin in Latino and Non-Latino Whites with HCV genotype 1: Histologic outcomes and tolerability from the LATINO Study.* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(10): p. 2177-85.
107. Soriano, V., et al., *Regression of liver fibrosis in hepatitis C virus/HIV-co-infected patients after treatment with pegylated interferon plus ribavirin.* AIDS, 2006. **20**(17): p. 2225-7.
108. Vispo, E., et al., *Overestimation of liver fibrosis staging using transient elastography in patients with chronic hepatitis C and significant liver inflammation.* Antivir Ther, 2009. **14**(2): p. 187-93.
109. D'Ambrosio, R., et al., *The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response.* J Hepatol, 2013. **59**(2): p. 251-6.
110. Ziol, M., et al., *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.* Hepatology, 2005. **41**(1): p. 48-54.
111. Castera, L., et al., *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C.* Gastroenterology, 2005. **128**(2): p. 343-50.
112. Talwalkar, J.A., et al., *Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1214-20.
113. Sobesky, R., et al., *Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group.* Gastroenterology, 1999. **116**(2): p. 378-86.