



**მარიამ მგელაძე**  
მაგისტრი საზოგადოებრივ ჯანდაცვაში,  
ევროპის უნივერსიტეტის  
ასისტენტ-პროფესორი

## **C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში ნამკურნალები, ღვიძლის მაღალი ფიბროზის მქონე პაციენტების შორეული გამოსავალი**

### **ანოტაცია**

C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამამ ათასობით HCV ინფიცირებულ ადამიანს მკურნალობის შესაძლებლობა მისცა. ჩვენი კვლევის მთავარი მიზანი იყო ღვიძლის მაღალი ფიბროზის მქონე პაციენტებში ხანგრძლივი მკურნალობის ეფექტის შეფასება, რომლებმაც მიაღწიეს მდგრად ვირუსულ პასუხს (SVR) პირდაპირი ანტივირუსული მედიკამენტის (DAA) მიღების შემდეგ და შეგვეფასებინა სოციო-დემოგრაფიული მახასიათებლები და კლინიკური/ლაბორატორიული მონაცემების როლი ღვიძლის ფიბროზის დონის შეცვლაში. საკვლევი კოჰორტა მოიცავდა პაციენტებს C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამიდან, რომლებიც მკურნალობდნენ პირდაპირი ანტივირუსული პრეპარატებით (DAA), მაღალი ხარისხის ელასტოგრაფიით განსაზღვრული ღვიძლის ფიბროზი ( $\geq F3$ ) და პაციენტები FIB4 ქულით 3.25-ზე მეტი და მდგრადი ვირუსული პასუხი მიიღწევა მკურნალობის დასრულებიდან 12-24 კვირაში. სულ შეირჩა 150 პაციენტი. მონაცემები დამუშავებულ იქნა სტატისტიკურ პროგრამა SPSS-ში. სტატისტიკური ტესტებიდან გამოყენებული იქნა Wilcoxon Signed Ranks ტესტი. კვლევა ჩატარდა 2020-2021 წლებში. ეს მონაცემები განისაზღვრა, როგორც მკურნალობამდე, ასევე მის შემდეგ. მკურნალობის შემდეგ მეტავირის მასშტაბით, ღვიძლის დაზიანების დონე გაუმჯობესდა პაციენტების 51.7%-ში. სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ფიბროზის ცვლილება დონე მკურნალობის შემდეგ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ( $P < 0.001$ ).

**საკვანძო სიტყვები:** C ჰეპატიტი, ელიმინაცია, ინფექციური დაავადება.

### **C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში ნამკურნალები, ღვიძლის მაღალი ფიბროზის მქონე პაციენტების შორეული გამოსავალი**

### **შესავალი**

მსოფლიოში დაახლოებით 130-150 მილიონი ადამიანი ცხოვრობს C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) და ყოველწლიურად 700 000-ზე მეტი ადამიანი იღუპება HCV-თან დაკავშირებული ღვიძლის დაავადებებით. [1] აქედან, ინფიცირებულთა 80% ცხოვრობს დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში. C ჰეპატიტის ვირუსს (HCV) წამყვანი ადგილი უკავია ღვიძლთან დაკავშირებული დაავადებების განვითარებასთან. [2] C ჰეპატიტი (HCV) არის ინფექციური დაავადება, რომელიც გამოწვეულია C ჰეპატიტის ვირუსით. C ჰეპატიტი არის რნმ (რიბონუკლეინის მქავე) ვირუსით გამოწვეული დაავადება, რომელიც აზიანებს ღვიძლს და დიაგნოზირებულია, როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ფორმით და იწვევს ჯანმრთელობის სერიოზულ პრობლემებს. სამწუხაროდ, C ჰეპატიტის პრობლემას ისიც ამწვავებს, რომ დღემდე არაა შემუშავებული ისეთი პროფილაქტიკური საშუალებები, როგორც ვაქცინაცია ან სპეციფიკური იმუნოგლობულინი.

1990-იან წლებში ქვეყანაში არსებულმა მდგომარეობა, რასაკვირველია, იქონია გავლენა ჯანდაცვის სისტემაზე. კერძოდ, ჯანდაცვის სერვისების უხარისხობამ გამოიწვია სამედიცინო დაწესებულებებში ინფექციების კონტროლის, უსაფრთხოების სისტემის ჩამოშლა. ასევე, იმატა ინექციურ ნარკომანებში ნემსების, შპრიცების და სხვა საინექციო აღჭურვილობის გაზიარების პრაქტიკამ, რამაც კიდევ უფრო მეტად გაზარდა ინფექციის გავრცელება. 2015 წელს საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის, აშშ-ის დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრების (CDC) მიერ ჩატარებული სეროპრევალენტობის პოპულაციურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ქვეყანაში მაღალია პრევალენტობა და შეადგენს 7.7%, ხოლო C ჰეპატიტის აქტიური ფორმით დაავადებული არის მოსახლეობის 5.4% [3]. აღნიშნული კვლევის შედეგების გათვალისწინებით 2015 წლის აპრილში საფუძველი ჩაეყარა C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამა, [4] რომელიც მიზანი იყო ორივე საპრევენციო და სამკურნალო სტრატეგიების გამოყენებით 2020 წლისთვის პრევალენტობის შემცირება 0,5%-მდე.

ჩვენი კვლევის მთავარი მიზანი იყო გრძელვადიანი მკურნალობის ეფექტის შეფასება პაციენტებში ღვიძლის მაღალი ფიბროზით, რომლებშიც მიღწეულ იქნა მყარი ვირუსული პასუხი (SVR) პირდაპირი ანტივირუსული მედიკამენტების (DAA) მიღების შემდეგ. შევაფასეთ სოციო-დემოგრაფიული მახასიათებლები და კლინიკური/ლაბორატორიული მონაცემების როლი ღვიძლის ფიბროზის დონის შეცვლაში.

## კვლევის მეთოდები

წარმოდგენილი კვლევა ჩატარდა C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში ჩართული კლინიკის „ნეოლაბი“-ს ბაზაზე. საკვლევ კოჰორტაში გაერთიანებული იყვნენ პაციენტები, რომელთაც ჩატარდა მკურნალობა პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების პრეპარატებით ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში, ღვიძლის ელასტოგრაფიის გაზომვით მინიჭებული აქვთ მაღალი ზღვარი ( $\geq F3$ ) ან FIB4 შკალაზე მაჩვენებელი 3,25–ზე მეტია და მკურნალობის დასრულებიდან 12-24 კვირის განმავლობაში მიღწეულია მყარი ვირუსული პასუხი. შემთხვევითობის პრინციპზე დაფუძნებით, რეტროსპექტულად კლინიკის სიებიდან შერჩეულ იქნა საკვლევ შემთხვევები. კვლევაში ჩართვის მთავარი კრიტერიუმი გახლავთ პირდაპირი ანტივირუსული მკურნალობის (DAA) სრული კურსის ჩატარება, მკურნალობის დასრულებიდან 12-24 კვირის განმავლობაში მყარი ვირუსული პასუხის (SVR) მიღება. მთლიანობაში კვლევაში უნდა გამოვიკვლიოთ 150 პაციენტი. კვლევის მონაწილეები დაკომპლექტდნენ ჯგუფში, სპეციალურად კვლევისთვის გათვლილი ინფორმირებული თანხმობის ფორმის ხელმოწერის შემდეგ. კოჰორტულ კვლევაში გაერთიანდა მონაცემები სამედიცინო ჩანაწერებიდან. საწყისი მონაცემები განსაზღვრული იყო მკურნალობის დაწყებამდე, რომელიც მოიცავდა HCV გენოტიპის განსაზღვრას, ვირუსულ დატვირთვას, ღვიძლის ფუნქციურ ანალიზებს, სრულ სისხლის საერთო ანალიზს და აბდომინალურ ულტრაბგერით კვლევას. მკურნალობამდე არსებული ანამნეზი, მათ შორის მანამდე არსებულ მკურნალობის პროგრამებზე უარი და ინექციური ნარკოტიკების მოხმარება, ასევე შესწავლილ იქნა სამედიცინო ჩანაწერებიდან.

ელიმინაციის პროგრამაში ჩართვამდე ყველა პაციენტთან განსაზღვრული იქნა FIB4 შკალის მიხედვით ღვიძლის ფიბროზის დონეები. FIB4 მაჩვენებელი ემყარება ალტ, ასტ და თრომბოციტების აბსოლუტურ მაჩვენებლებს. მისი ინტერპრეტირება შეიძლება შემდეგნაირად: დაბალი ( $<1,45$ ), საშუალო ( $1,45-3,25$ ) და მაღალი ( $>3,25$ ). იმ პაციენტებში ვისთანაც FIB4 მაჩვენებელი საშუალოს ფარგლებშია, დამატებით უტარდებათ ღვიძლის ელასტოგრაფია. ღვიძლის ელასტოგრაფია გამოიყენებოდა METAVIR ღვიძლის ფიბროზის სტადიის შესაფასებლად



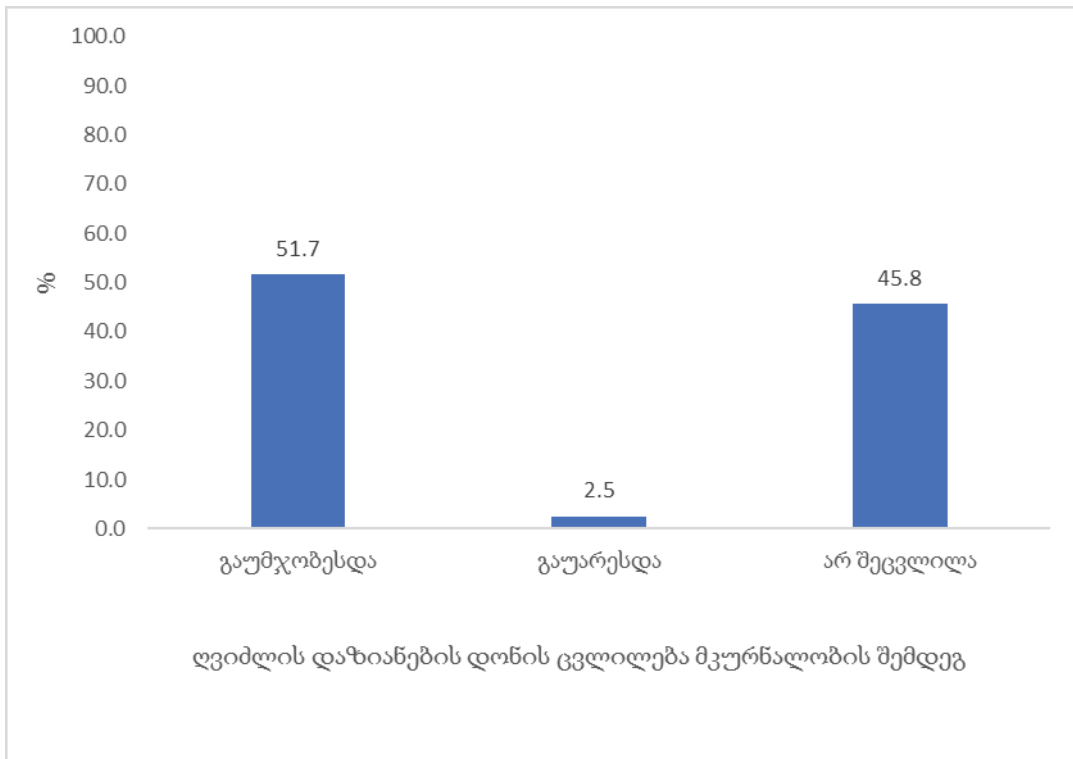
F0–F1: 2.5–6.9 kPa; F2: 7.0–9.4 kPa; F3: 9.5–12.4 kPa; F4:  $\geq$ 12.5 kPa.

პროსპექტულად იქნა შეგროვებული კვლევაში ჩართვის შემდგომი ანთროპომეტრიული, ლაბორატორიული და კლინიკური მაჩვენებლები. სისხლის შრავი (10მლ) იქნა შეგროვებული კვლევაში ჩართული მონაწილეებისგან ლაბორატორიული გამოკვლევისთვის. აღნიშნულმა კვლევამ მუშაობა დაიწყო იმავე კლინიკაში, სადაც პაციენტები იტარებენ მკურნალობას ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში. სტატისტიკური ანალიზისთვის და მონაცემთა მართვისთვის გამოიყენება სტანდარტული სტატისტიკური პროგრამული უზრუნველყოფა (მაგ., SPSS). ძირითადი და მკურნალობის შემდგომი მნიშვნელობები (მკურნალობის დასრულებიდან მინიმუმ ორი წლის განმავლობაში), ღვიძლის ფიბროზის დონისთვის (ელასტოგრაფიის და FIB4 მეშვეობით) ალანინ ამინოტრანსფერაზას (ALT), ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას (AST), თრომბოციტების რაოდენობა (PLT), ელენთის ზომა და ასციტი ფასდებოდა კვლევის მონაწილეთა შორის. ყველა ცვლადისთვის ჩატარდა ძირითადი აღწერილობითი სტატისტიკა, ასევე ბივარიაციული ანალიზით შეფასდა ასოციაცია ფაქტორებს შორის, როგორცაა ღვიძლის დაავადების სიმძიმე საწყის ეტაპზე, ქცევითი მახასიათებლები და ლაბორატორიული მონაცემების ცვლილების გავლენა ღვიძლის ფიბროზის დონეზე.

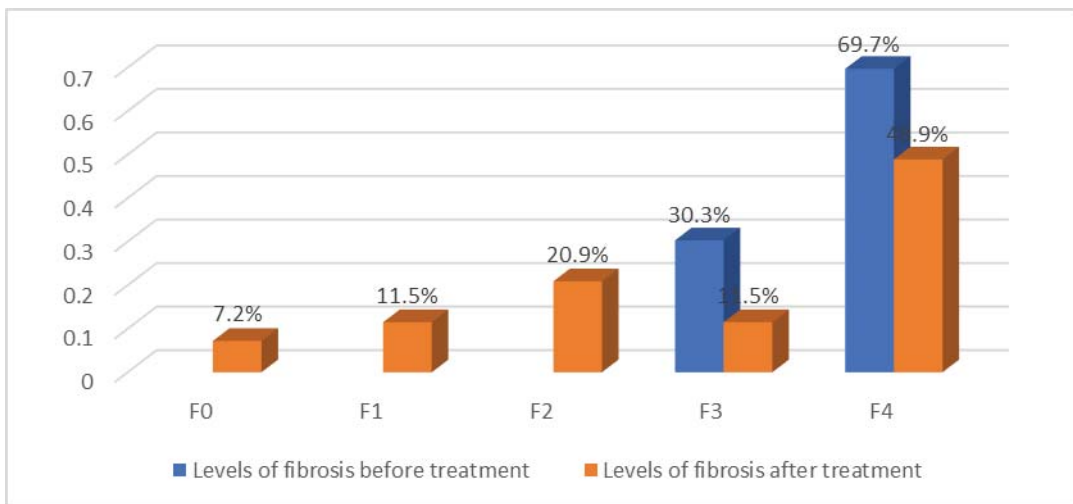
## შედეგები

მთლიანობაში შესწავლილ იქნა 150 პაციენტი, ელასტოგრაფიის გაზომვით მინიჭებული ჰქონდათ მაღალი ზღვარი ( $\geq$ F3) ან FIB4 შკალაზე მაჩვენებელი 3,25–ზე მეტი და მკურნალობის დასრულებიდან 12-24 კვირის განმავლობაში მიღწეულ იქნა მყარი ვირუსული პასუხი. კვლევაში ჩართული პაციენტთა საშუალო ასაკი 48,8 წელი იყო. მათი უმეტესობა 88,7% გახლდათ მამაკაცი. ეროვნების მიხედვით საკვლევ ჯგუფში შემავალ პაციენტთა უმრავლესობა 143 (95,3%) იყო ქართველი. რესპოდენტებს დაესვათ კითხვები მავნე ჩვევასთან, კერძოდ თამბაქოს, ინექციური ნარკოტიკების და ალკოჰოლის მოხმარებასთან მიმართებაში. კერძოდ, იყვნენ თუ არა მომხმარებლები, ან წარსულში თუ მოიხმარდნენ. კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ მკურნალობის დაწყების მომენტისთვის ყოველი მეთავე პაციენტი (10.7%) მოიხმარდა ინექციური ტიპის ნარკოტიკებს, 42% (63 პაციენტი) წარსულში, 47.3%-ს (71 პაციენტი) კი არასდროს მოუხმარია. მკურნალობის დაწყებამდე 72% (108) იყო მწველი, ხოლო მკურნალობის შემდეგ მათ რიცხვი შემცირდა 52% -მდე. მკურნალობამდე ღვიძლის ელასტოგრაფიის შედეგების მიხედვით F3 დონის დაზიანება აღმოაჩნდა 30.3%-ს (36), ხოლო F4 დონის დაზიანება 69.7%-ს (83), ხოლო მკურნალობის შემდეგ ღვიძლის დაზიანების დონე გაუმჯობესდა პაციენტების 51.7%-თან. ამასთან მიღებული ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $P < 0.001$ ).

# ლიკლომატია და სამართალი



მკურნალობის შემდეგ ასევე შემცირდა ფიბროზის დონე FIB4-ის მაჩვენებლის მიხედვით. ამ მაჩვენებლის საშუალო მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ 2,03 ერთეულით შემცირდა.



კვლევის ფარგლებში ცვლილებები ლაბორატორიულ კვლევების მაჩვენებლებში შემდეგნაირად გამოიყურება.



Characteristic	Unit	Baseline (mean)	Follow-up (mean)	Mean difference	95% CI	p-value
Liver stiffness	kPa	22.64	15.43	7,21	5,36-8,33	< .0001
FIB-4 score		5,26	3,23	2,03	2,00-3,37	< .0001
ALT	U/mL	110	29.2	80.8	63,57-87.14	< .0001
AST	U/mL	98.62	33.53	65.09	53.34-71,31	< .0001
PLTS	10 <sup>9</sup> /L	166.40	195.60	29.2	17,13-41,13	< .005
Hb	g/dL	15.06	14.94	0.12	0,90-2,10	0.31
Spleen length	mm	125,08	123,85	1,22	1,50-3,96	0.36
Spleen width	mm	49,46	49,38	0,08	1,34-1,68	0,992

ალანინამინოტრანსფერაზას (ალტ) და ასპარტატამინოტრანსფერაზას (ასტ) მაჩვენებელი მკურნალობის დასაწყისში იყო 110 U/mL და 98,62 U/mL, ხოლო მკურნალობის შემდეგ შემცირდა 29.2 U/mL და 33.53 U/mL-მდე ( $p < .0001$ ). ჰემოგლობინის საშუალო მაჩვენებელი მკურნალობის დაწყებამდე იყო 15.06, ხოლო მკურნალობის შემდეგ 14.94 ( $p < 0.31$ ). თრომბოციტების აბსოლუტური რაოდენობა სისხლში (PLTS) საშუალო მაჩვენებელი მკურნალობამდე იყო 166.4, ხოლო მკურნალობის შემდეგ 195.6 ( $p < .005$ ). ელენთის ზომის (ელენთის სიგრძე გამრავლებული მის სიგანესთან) საშუალო მაჩვენებელი მცირედით შემცირდა, თუმცა მკურნალობის შედეგად ელენთის ზომის მნიშვნელოვან ცვლილებას ადგილი არ ჰქონია. ( $p = 0.36$ ,  $p = 0.992$ ,  $p = 0.341$ ).

პაციენტების წონის შესახებ ინფორმაცია გროვდებოდა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. მთლიანი გჯგუფისთვის საშუალო წონა მკურნალობამდე იყო 90,2 კგ, მკურნალობის შემდეგ კი 87.32 კგ. მკურნალობის შემდეგ პაციენტების წონაში მომხმდარი ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $P < 0.001$ ).

მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ სხეულის მასის ინდექსის ცვლილების ანალიზმა აჩვენა, რომ გაიზარდა იმ პაციენტების წილი რომელთა წონა ნორმის ფარგლებშია. მკურნალობის შემდეგ პაციენტების 22.67%-ის სხეულის მასის ინდექსის (BMI) დონე შემცირდა.

ასევე, საინტერესო იყო კვლევას გამოეკვლინა ისეთი ფაქტორები, როგორცაა თამბაქო, ალკოჰოლი, ნარკოტიკების ინექციური მოხმარება ან სიმსუქნე როგორც ფიბროზის რისკ-ფაქტორები. აღმოჩნდა, რომ არცერთი მათგანი, ჭარბი წონა ( $OR = 1.816$  (95% CI 0.751-4.390; Mantel-Haensze Chi2-test = 1.233;  $p = 0.267$ ), ალკოჰოლი ( $OR = 0.628$  (95% CI 0.267-1.4777 Mantel; Chi2) -ტესტი = 0.725;  $p = 0.395$ ), საინექციო ნარკოტიკები ( $OR = 1.160$  (95% CI 0.562 - 2.396; Mantel-Haensze Chi2-ტესტი = 0.046;  $p = 0.830$ ), მაღალი ალტ დონე ( $OR = 1.1$ ) CI 0.326 - 3.944; Mantel-Haensze Chi2-ტესტი = .014;  $p = 0.906$ ), ასტ-ს მაღალი დონე ( $OR = 0.204$  (95% CI 0.023 - 1.800; Mantel-Haensze Chi2-ტესტი = 1.303;  $5 = 1.303$ .) მკურნალობის შედეგად ფიბროზის დონის შემცირების რისკ-ფაქტორები არ არიან. შესაბამისად, ფიბროზის დონის შემცირება არაა დამოკიდებული არც

პაციენტის წონასთან, არც თამბაქოს მოხმარებასთან, არც ალტ ან ასტ მალალ დონესთან და ა.შ.

## დასკვნა

C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამამ შესაძლებლობა მისცა, მაღალი ფიბროზის მქონე HCV ინფიცირებულ პაციენტთა მკურნალობისა და მათ შემდგომი მეთვალყურეობისა მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევამდე. ჩვენი კვლევა მიზნად ისახავდა შეეფასებინა მოდიფიკაციები ღვიძლის სინისტეში, რომელიც იზომება ღვიძლის ელასტოგრაფიით ან FIB-4 ქულით, კლინიკური და ლაბორატორიული პარამეტრებით, როგორც ღვიძლის დაავადების სიმძიმის და პორტალური ჰიპერტენზიის მაჩვენებლები. დაკვირვების შედეგად, შეიძლება ითქვას, რომ ჩვენ მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევა პირდაპირი ანტივირუსული მედიკამენტების გამოყენების შემდეგ, HCV პაციენტებში ღვიძლის მაღალი ფიბროზის მაჩვენებლით, იწვევს ღვიძლის ფიბროზის დონის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას მკურნალობის კურსის დასრულებიდან 12-24 კვირის შემდეგ. არსებობს სხვადასხვა კვლევები, რომლებიც იუწყებიან ღვიძლის ფიბროზის რეგრესიას და პორტალური ჰიპერტენზიის გაუმჯობესებას. [4] [5] ღვიძლის ფიბროზის დონის გაუმჯობესებასთან ერთად, ჩვენმა კვლევამ ასევე გამოავლინა ღვიძლის ფუნქციური ტესტების ნორმალიზება, თრომბოციტების რაოდენობის ზრდა, ალტ, ასტ ნორმალიზება, სპლენომეგალიის შემცირება მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევის შემდეგ. დაახლოებით მსგავსი შედეგი აქვს მიღებული ასევე სხვა კვლევებსაც. [6]

კვლევის უმთავრესი დასკვნა კი შემდეგია, რომ პირდაპირი ანტივირუსული მკურნალობის შემდეგ SVR მიღწევა ღვიძლის მოწინავე ფიბროზით დაავადებულ HCV პაციენტებს შორის იწვევს ღვიძლის ფიბროზის დონის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას მკურნალობის კურსის დასრულებიდან 2 წლის შემდეგ.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

1. World Health Organization. Hepatitis C. Key Facts 9 July 2019. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Graham CS, Swan T. A path to eradication of hepatitis C in low- and middle-income countries. *Antiviral Res.* 2015 Jul; 119:89-96. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.01.004. Epub 2015 Jan 20.
3. Gvinjilia L, Nasrullah M, Sergeenko D, Tsertsvadze T, Kamkamidze G, Butsashvili M, et al. National Progress Toward Hepatitis C Elimination—Georgia, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65: 1132–1135.
4. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, De Ledinghen V, Larrey D, Haour G, Bronowicki JP, Zoulim F, Asselah T, Marcellin P, Thabut D, Leroy V, Tran A, Habersetzer F, Samuel D, Guyader D, Chazouilleres O, Mathurin P, Metivier S, Alric L, Riachi G, Gournay J, Abergel A, Cales P, Ganne N, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Causse X, Geist C, Minello A, Rosa I, Gelu-Simeon M, Portal I, Raffi F, Bourliere M, Pol S; French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1453-1464. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1. Epub 2019 Feb 11.
5. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;9(11):923-30. doi: 10.1016/j.cgh. 2011.05.028. Epub 2011 Jun 13.
6. Giannini EG, Crespi M, Demarzo M, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, Torre F, Zentilin P, Savarino V. Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liver disease after sustained virological response to direct acting antivirals. *Eur J Clin Invest.* 2019 Mar;49(3):e13056. doi: 10.1111/eci.13056. Epub 2018 Dec 19.