

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ГАСТРОЕНТЕРОХЕПАТОЛОГИЈА
СКОПЈЕ**



**ВЛИЈАНИЕ НА СТАНДАРДНАТА АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЈА ВО
КОМБИНАЦИЈА СО АТОРВАСТАТИН 20 mg ВРЗ СТАБИЛНИОТ
ВИРУСОЛОШКИ ОДГОВОР И МЕТАБОЛИЧКИТЕ АЛТЕРАЦИИ
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТИС С**

- докторска дисертација -

ас. д-р Бети Тодоровска

Ментор: проф. д-р Ненад Јоксимовиќ

Скопје, 2017

*Посветено на моите најмили,
на сопругот Ѓоко за неговата љубов, разбирање
и комплетна поддршка,
на моите деца Илина и Теон, кои ми го
исполнија и разубавеа животот, давајќи му
вистинска смисла.*

СОДРЖИНА

СОДРЖИНА.....	3
СКРАТЕНИЦИ (АБРЕВИАЦИИ).....	5
АПСТРАКТ.....	7
1. ВОВЕД	11
➤ 1.1. Хронична инфекција со хепатитис С вирусот (HCV).....	11
➤ 1.2. Епидемиологија на HCV.....	11
➤ 1.3. Начин на трансмисија.....	11
➤ 1.4. Градба на вирусот на HCV.....	12
➤ 1.5. Филогенетска класификација на HCV.....	13
➤ 1.6. Метаболизам на липиди и HCV.....	13
➤ 1.7. Инсулинска резистенција и HCV.....	16
➤ 1.8. Стеатоза и HCV.....	18
➤ 1.9. Дебелина (обезистас) и HCV.....	19
➤ 1.10. D-витамин и HCV.....	20
➤ 1.11. Метаболизам на железо и HCV.....	21
➤ 1.12. Статини и HCV.....	22
2. МОТИВ И ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА	24
➤ 2.1. Мотив за изработка на студијата.....	24
➤ 2.2. Цели на студијата.....	24
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	25
➤ 3.1. Студиска популација и критериуми за вклучување.....	25
➤ 3.2. Шема бр. 1 - Дизајн и тек на студијата.....	27
➤ 3.3. Шема бр. 2 - Пациентски визити и процедури.....	28
➤ 3.4. Студиски визити.....	29
➤ 3.4.1. Скрининг/вклучување.....	29
➤ 3.4.2. Визита седмица дванаесет (с12).....	29
➤ 3.4.3. Визита седмица дваесет и четири (с24).....	29
➤ 3.4.4. Визита седмица четириесет и осум (с48).....	30
➤ 3.4.5. Визита седмица седумдесет и два (с72).....	30
➤ 3.5. Студиски методи и процедури.....	30
➤ 3.5.1. Детекција, квантификација и генотипизација на вирусот.....	30
➤ 3.5.2. Дефиниции за вирусолошки одговор кај пациенти со HCV.....	32
➤ 3.5.3. Рутински и специфични лабораториски испитувања.....	32
➤ 3.5.4. ВМІ (индекс на телесна маса).....	33
➤ 3.5.5. Биопсија на црн дроб.....	33
➤ 3.5.6. Хистолошка анализа на биоптичниот материјал на црн дроб.....	34
➤ 3.5.7. Процена на стеатоза преку ултразвучен преглед на абдомен.....	34
➤ 3.6. Етички аспекти на студијата.....	35
➤ 3.7. Статистичка анализа.....	35

4. РЕЗУЛТАТИ.....	36
➤ 4.1. Демографски карактеристики на испитаните пациенти со HCV.....	36
➤ 4.2. Компарација помеѓу двата типа на терапија и нивно влијание наSVR...37	
➤ 4.3. Фактори кои влијаат на постигнување на SVR и влијание на постигнатиот одговор врз метаболичките абнормалности.....	57
➤ 4.4. Влијание на генотипот врз метаболичките абнормалности и врз исходот од антивирусната терапија.....	80
➤ 4.5. Асоцираност на метаболичките абнормалности со степенот на стеатотични, некро-инфламаторни и фибротични промени на црниот дроб со полот, возраста и степенот на виремија.....	91
➤ 4.5.1. Асоцираност на метаболичките абнормалности со стеатотичните промени на црниот дроб.....	91
➤ 4.5.2. Асоцираност на метаболичките абнормалности со степенот на некро-инфламаторни промени на црниот дроб.....	94
➤ 4.5.3. Асоцираност на метаболичките абнормалности со фибротичните промени на црниот дроб.....	96
➤ 4.5.4. Асоцираност на метаболичките абнормалности со полот.....	99
➤ 4.5.5. Асоцираност на метаболичките абнормалности со возраста.....	103
➤ 4.5.6. Асоцираност на метаболичките абнормалности со степенот на виремија.....	105
5. ДИСКУСИЈА.....	108
➤ 5.1. Примарна цел.....	108
➤ 5.2. Секундарни цели.....	111
➤ 5.3. Метаболичките алтерации кај пациенти со хроничен хепатитис С и нивното влијание на исходот од антивирусната терапија.....	111
➤ 5.3.1. Алтерации на метаболизмот на масти.....	111
➤ 5.3.2. Алтерации на метаболизмот на шеќери и присуство на IR.....	113
➤ 5.3.3. Алтерации на метаболизмот на D-витамин.....	114
➤ 5.3.4. Алтерации на метаболизмот на железо.....	115
➤ 5.3.5. Стеатоза на црн дроб и ВМI кај пациенти со HCV инфекција.....	117
➤ 5.4. Предиктори на стабилен вирусолошки одговор.....	118
➤ 5.5. Влијание на антивирусната терапија врз метаболичките абнормалности.....	119
➤ 5.6. Влијание на генотипот врз метаболичките абнормалности и врз исходот од антивирусната терапија.....	122
➤ 5.7. Асоцираност на метаболичките абнормалности со степенот на стеатотични, некроинфламаторни и фибротични промени на црниот дроб со полот, возраста и степенот на виремија кај пациентите со хронична HCV инфекција.....	124
6. ЗАКЛУЧОЦИ.....	128
7. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	130

СКРАТЕНИЦИ (АБРЕВИАЦИИ)

ALT - alanine aminotransferase - аланин аминотрансфераза
ApoB - apolipoprotein B - аполипопротеин Б
AST - aspartate transaminase - аспартат аминотрансфераза
AT - after treatment - после терапија (24 недели)
ATP - adenosine triphosphate - аденозин три фосфат
BMI - body mass index - индекс на телесна маса
BT - before treatment - пред терапија
CRP - C-reactive protein - C реактивен протеин
de novo - нови
DAA - Direct-Acting Antiviral - директно делувачки антивирусни лекови
DM - diabetes mellitus - дијабетес мелитус
EDTA - Ethylenediaminetetraacetic acid - етилендиаминтетраоцетна киселина
EGFR - epidermal growth factor receptor - епидермалниот рецептор на факторот на раст
EphA2 - Ephrin type A receptor 2 - ефрин рецепторот А2
ET - end of treatment - на крај од терапија
EVR - early virological response - ран вирусолошки одговор
ETR - end of treatment response - одговор на крај од третманот
Fe - железо
FPG: Fasting plasma glucose - глюкоза на гладно
FPP - Farnesyl pyrophosphate - фарнезил-пирофосфат
G6Pase - glucose-6-phosphatase - глюкоза 6 фосфатаза
GGPP - Geranylgeranyl pyrophosphate - геранилгеранил-пирофосфат
GK - glucokinase - глюкокиназа
HAI -histological activity index - индекс на хистолошка активност
HbA1c - Hemoglobin A1c - хемоглобин А1ц
HBV hepatitis B virus - хепатитис В вирус
HCC - Hepatocellular carcinoma - хепатоцелуларен карцином
HCV - Hepatitis C Virus - HCV - Хепатитис С Вирус
HDL - high-density lipoprotein- липопротеини со висока густина
HIV - human immunodeficiency virus- хуман вирус на имунодефициенција
HMG-CoA - 3-hydroxy-3 methyl glutaryl coenzyme A - 3 хидрокси-3 метил глутарил коензим А
НОМА-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance - модел за процена на инсулинската резистенција
HSCs - Hepatic stellate cells - хепатални ѕвездести клетки
IDL intermediate-density lipoprotein - липопротеини со интермедиерна густина
IFG - impaired fasting glycemia - нарушена гликемија на гладно
IFN - interferon - интерферон
IL-6 - Interleukin 6 - интерлеукин 6
IL-8 - Interleukin 8 - интерлеукин 8
LDL - low-density lipoprotein - липопротеини со ниска густина
LDL-R - рецептор на липопротеин со мала густина
LVP - lipoviriparticle - липовирусна честичка

MTTP - microsomal triglyceride transfer protein - микрозомален триглицериден трансфер протеин
NAFLD - Non-alcoholic fatty liver disease - неалкохолна масна болест на црниот дроб
NASH - Non-alcoholic steatohepatitis - неалкохолен стеатохепатитис
NPC1L1 - Niemann-Pick C1 Like 1 receptor
NVR - Non Virus Responder - безвирусен одговор
ORF - open reading frame - единечен кодирачки регион
PCR - Polymerase chain reaction
peg-IFN α - Пегилиран интерферон алфа
PEPCK - phosphoenolpyruvate carboxykinase - фосфоенолпируват карбоксикиназа
PPAR α - peroxisome proliferator-activated receptor α - пероксизомен пролифератор-активирачки рецептор α
RNA - ribonucleic acid - рибонуклеинска киселина
ROS - reactive oxygen species - реактивни кислородни видови
RTK - receptor tyrosine kinase - рецепторот на тирозин киназа
RVR - rapid virological response - брз вирусолошки одговор
SR-B1 - scavenger receptor class B type 1 - рецептор чистач класа Б тип 1
SREBP-1c - sterol regulatory element binding proteins - стерол регулаторен елемент врзувачки протеин
SVR - sustained virologic response-стабилен вирусолошки одговор
TGF- β - transforming growth factor beta - трансформирачки фактор на раст бета
TNF- α - tumor necrosis factor alpha - тумор некротизирачки фактор алфа
VLDL - very low-density lipoprotein - липопротеини со многу ниска густина
vs - versus - наспроти
25 (OH) vitamin D - 25 хидрокси D-витамин
ДНК - деоксирибонуклеинска киселина
eSVR - евалуација на SVR
IR - инсулинска резистенција
MS – метаболички синдром
Vit.-витамин

Апстракт

Вовед: Хроничната хепатитис С вирусна инфекција претставува сè почеста причина за појава на црнодробна цироза и хепатоцелуларен карцином. Тежината на заболувањето и неговата прогресија зависат од фактори поврзани со вирусот и од фактори поврзани со домакилот, меѓу кои се вбројуваат и метаболичките абнормалности како што се: промените кои настануваат во метаболизмот на масти, шеќери, D-витамин, железо, присуството на стеатоза на црн дроб, зголемената телесна тежина и сл. Статините ја инхибираат HCV репликацијата *in vitro*, го подобруваат антивирусното дејство на веќе познатите антивирусни лекови и ја намалуваат нивната резистенција. **Цели на трудот:** Примарна цел: да се утврди влијанието на дополнителна терапија (терапија со Аторвастатин 20 мг) на стандардната антивирусна терапија (Пегилиран интерферон алфа (peg-IFN α) и рибавирин) врз постигнување на стабилен вирусолошки одговор (SVR). Секундарни цели: да се утврди присуството на метаболички алтерации кај пациенти со хроничен хепатитис С и нивното влијание врз постигнување на SVR, да се утврди влијанието на антивирусната терапија врз метаболичките абнормалности, да се утврди влијанието на генотипот врз појавата на метаболички алтерации и врз постигнување на SVR и да се анализира асоцираноста на метаболичките алтерации со степенот на стетатотични, некроинфламаторни и фибротични промени на црниот дроб, со полот, возраста и со степенот на виремија, со цел утврдување на нивна меѓусебна корелација. **Материјал и методи:** Во студијата која е компаративна, отворена, проспективно - ретроспективна, беа вклучени 70 пациенти со дијагностицирана хронична хепатитис С вирусна инфекција кои ги задоволуваат критериумите за лекување со стандардна антивирусна терапија во комбинација со антилипемична терапија (Atorvastatin 20 mg). Пациентите од студијата беа поделени во две групи: една група од 35 пациенти кои примаа комбинирана терапија (Аторвастатин + Пегилиран интерферон алфа + Рибавирин) и друга група од 35 пациенти кои примаа само стандардна антивирусна терапија. За реализација на секундарните цели, пациентите беа поделени во зависност од постигнатиот вирусолошки одговор: во група со SVR и група кои немаа постигнат соодветен вирусолошки одговор (NVR). Кај сите пациенти беа следени следните параметри: генотипизација, квантификација на вирусот, хистолошка процена за степенот на инфламација и фиброза на црниот дроб (пред започнување на терапијата), присуство на стеатоза, лабораториски анализи: хематолошки, хепатолошки, липиден, глуциден статус, HbA1c, инсулинемија (со пресметка на HOMA-IR), D3-витамин, серумско железо, феритин и пресметка на индексот на телесна маса. Должината на лекувањето на пациентите беше во зависност од генотипот на вирусот, односно пациентите со генотип 1 и 4 добиваа 48-неделна стандардна антивирусна терапија, а пациентите со генотип 2 и 3 добиваа 24-неделна антивирусна терапија. За SVR се сметаше недетектибилно ниво на HCV RNA во крвта 24 недели по завршување на антивирусната терапија. Добиените резултати статистички беа анализирани, а за сите анализи p вредноста $< 0,05$ се сметаше за статистички сигнификантна. **Резултати:** Незначително повисок процент на SVR (85,71%) беше детектиран кај пациентите со хроничен хепатитис С кои примаа комбинирана терапија наспроти стандардната терапија (74,29%), а кај пациентите со генотип 3 оваа стапка на SVR изнесуваше високи 95,83%. Комбинираната терапија доведе до сигнификантно подобрување на липидниот и глукозниот статус по завршување на третманот, а во однос на нус ефектите немаше појава на сериозни несакани настани кои би биле причина за прекин на терапијата. Во целата испитана група беше детектирано присуство на инсулинска резистенција (IR >2) кај 48,6% од пациентите, потоа ниско

(инсуфициентно) ниво на D-витамин од $26,94 \pm 14,7$, кое не влијаеше сигнификантно на постигнатиот вирусолошки одговор, висок процент на стеатоза (вкупно 54,3%, од кои 48,6% имаат лесен степен на стеатоза, а 5,7 имаат изразена стеатоза), како и зголемена телесна тежина (вкупно 55,7%), од кои 40% беа натхранети, а 15,7% обезни. Пациентите со постигнат SVR имаа незначително повисоки базични вредности за TG, вкупен холестерол и LDL, како и незначително пониски вредности за HDL, а сигнификантно понизок HOMA-IR на почетокот на терапијата за разлика од групата која не постигна SVR ($p=0,028$). Пациентите со отсутен вирусолошки одговор имаа сигнификантно повисока телесна тежина од оние со SVR, $p=0,014$. Униваријантната Логистичка Регресиона анализа како фактори кои сигнификантно влијаат на постигнување на SVR ги потврди: возраста на пациентите, HCV генотип 3, индексот на телесна маса и HOMA-IR индексот пред почеток на терапија, а Мултиваријантната Логистичка Регресиона анализа, како независни сигнификантни предиктори за постигнување на SVR ги посочи само возраста, HCV генотипот и HOMA-IR индексот. Антивирусната терапија која доведе до постигнување на SVR, сигнификантно влијаеше на зголемување на серумските нивоа на TG, вкупен холестерол и LDL, 24 недели по завршување на терапијата за разлика од нивното базично ниво, како и до сигнификантно намалување на феритинот 24 недели по завршениот третман, за разлика од оние кои не постигнаа SVR ($Z=2,06$ $p=0,039$), додека пак антивирусната терапија незначително ја подобри стеатозата кај пациентите со постигнат SVR ($p=0,06$). Вирусолошкиот одговор, раниот, на крај на третманот и стабилниот, сигнификантно почесто се среќаваа кај пациентите со генотип 3. Пациентите со генотип 1 имаа сигнификантно повисок индекс на телесна маса, повисока гликемија и несигнификантно повисок HOMA-IR, во однос на пациентите со генотип 3, а вредностите на холестеролот и неговите фракции, LDL и HDL беа пониски во групата со генотип 3, со сигнификантна разлика за HDL. Присуството на стеатоза беше асоцирана со BMI-от, со инсулинемијата и со HOMA IR. Постои негативна корелација меѓу инфламаторните промени на црниот дроб и HDL, а позитивна корелација со гликемијата, инсулинемијата, HOMA-IR индексот, феритинот и серумското железо. Присуството на фиброзни промени и цироза на црниот дроб беа во корелација со повисоките вредности на LDL, гликемијата и феритинот. Од метаболичките параметри само вредностите на гликемијата, серумското железо и феритинот пред почеток на терапија сигнификантно зависеа од полот на испитаниците, со значително повисоки вредности кај машките пациенти. Позитивна корелација се доби меѓу возраста на пациентите со BMI, феритин и серумско железо. Степенот на виремија беше позитивно корелира со степенот на стеатоза и со серумското ниво на железо пред терапијата. **Заклучок:** Комбинираната терапија Аторвастатин + Пегилиран интерферон алфа + Рибавирин доведува до висока стапка на стабилен вирусолошки одговор од 95,83%, кај пациенти со хроничен хепатитис С, генотип 3. Статините може безбедно да се употребуваат кај пациентите со хроничен хепатитис С. Независни сигнификантни предиктори за постигнување на стабилен вирусолошки одговор се: возраста (со зголемување на возраста за 1 година, шансата за постигнување SVR се намалува за 10,2%), HCV генотипот (пациентите со HCV генотип 3 имаат за 8,112 пати поголема шанса за постигнување SVR, споредено со пациентите со генотип 1) и HOMA-IR индексот (зголемувањето на вредноста на HOMA-IR индексот пред започнување на терапијата за единица мерка, ја намалува шансата за постигнување SVR за 18,5%), потврдени со Мултиваријантната Логистичка Регресиона анализа.

Клучни зборови: хепатитис С вирусна инфекција, метаболички алтерации, антихиперлипемии, стабилен вирусолошки одговор.

Abstract

Introduction: Chronic hepatitis C virus infection represents more frequent cause of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The severity of the disease and its progression depends on factors related to the virus and factors associated with the host, among which metabolic abnormalities are listed, such as: changes occurring in the metabolism of fats, sugars, vitamin D, iron, the presence of fatty liver, obesity and others. Statins, inhibit HCV replication in vitro, enhances the antiviral effect of the already known antiviral drugs and reduce their resistance.

Objectives of the study: Primary objective: To determine the impact of additional therapy (treatment with Atorvastatin 20 mg) to the standard antiviral therapy (pegylated interferon alpha (peg-IFN α) and ribavirin) on achieving sustain virological response (SVR). Secondary objectives: to determine the presence of metabolic alterations in patients with chronic hepatitis C, their impact on achieving SVR, to determine the impact of antiviral therapy on metabolic abnormalities, to determine the influence of genotype on the incidence of metabolic alterations and achieving SVR and to analyze the connection of metabolic alterations with the level of statin, necro-inflammatory and fibrotic changes in the liver, with the gender, age and viral load, aiming to determine their mutual correlation.

Material and Methods: In the study which is comparative, open label, prospective - retrospective, 70 patients diagnosed with chronic hepatitis C virus infection who met criteria for treatment with standard antiviral therapy combined with anti-lipemic therapy (Atorvastatin 20 mg) were included. Patients in the study were divided into two groups: one group of 35 patients receiving combination therapy (Atorvastatin + Pegylated alpha interferon + Ribavirin) and another group of 35 patients received only standard antiviral therapy. For the realization of secondary objectives, the patients were divided in accordance to the achieved virological response to group with SVR and group non virologic response (NVR). Those parameters were followed in all patients: genotyping, quantification of the virus, histological assessment of liver inflammation and fibrosis degree (before starting treatment), the presence of steatosis, laboratory analysis: hematology, liver, lipid and carbohydrate status, HbA1c, insulin blood level (the calculation of HOMA-IR), vitamin D3, serum iron, ferritin and body mass index (BMI) calculation. Overall treatment of the patients depends from the virus genotype, thus, patients with genotype 1 and 4 received 48 weeks standard antiviral therapy, but patients with genotypes 2 and 3 received 24 weeks of antiviral therapy. SVR was considered an undetectable levels of HCV RNA levels 24 weeks after completion of antiviral therapy. The results were statistically analyzed, and all results for $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: Combination therapy leads to a slightly higher percentage of SVR (85.71%) in patients with chronic hepatitis C versus standard therapy (74.29%) and in patients with genotype 3 this rate of SVR amounting to 95.83%. Combination therapy leads to significant improvement of lipid and glucose status after treatment, and in terms of side effects, there was no appearance of serious adverse events that would be a reason for discontinuation. Presence of insulin resistance ($IR > 2$) in 48.6% of patients, low (insufficient) levels of vitamin D of 26.94 ± 14.7 , which has not affected significantly the achieved virological response, a high percentage of steatosis (total 54.3% of which 48.6% have mild degree of steatosis and 5.7 have severe steatosis) and increased body mass (55.7% total), of which 40% were overweight and 15.7% obese, were detected in all tested group. Patients who achieved SVR had a slightly higher baseline values of TG, total cholesterol and LDL, as well as slightly lower values for HDL, and significantly lower HOMA IR at the beginning of the treatment apart from the group who did not achieve SVR ($p = 0.028$). Patients without virological response had significantly higher BMI

than those with SVR, $p = 0.014$. Univariable Logistic Regression Analysis as factors that are significantly associated with achieving SVR has confirmed the following parameters: the age of patients, HCV genotype 3, BMI and HOMA-IR prior to therapy. Multivariable Logistic Regression analysis, as independent significant predictors of achieving SVR pointed only the age, HCV genotype and HOMA-IR. Antiviral therapy that led to achieved SVR, significantly affected the increasing of TG serum levels, total cholesterol and LDL 24 weeks after completion of the treatment compared from their basic level, as well as significant reduction of ferritin 24 weeks after completed treatment, compared to those who did not achieve SVR ($Z = 2.06$ $p = 0.039$). Although, the antiviral therapy slightly improved steatosis among patients who achieved SVR ($p = 0.06$). Early virological response, response at the end of treatment and SVR, significantly more frequently encountered in patients with genotype 3. Genotype 1 patients had significantly higher BMI, higher glucose and insignificantly higher HOMA-IR, compared to patients with genotype 3. Values of cholesterol and its fractions, LDL and HDL were lower in the group with genotype 3, with significant difference for HDL. The presence of steatosis was associated with BMI, with insulin blood level and HOMA-IR. There was a negative correlation between inflammatory changes in the liver and HDL, while Knodell score positively correlated with glucose, insulin blood level, HOMA-IR index, ferritin and serum iron. The presence of fibrotic changes and cirrhosis of the liver were correlated with higher values of LDL, glucose and ferritin. From the metabolic parameters only glucose, serum iron and ferritin values prior treatment were significantly dependent on the gender of the subjects, with significantly higher values in male patients. Positive correlations was detected between the age of the patients and the BMI, serum ferritin and iron. The level of viremia is positively correlated with the degree of steatosis and serum iron levels before the treatment. **Conclusion:** Combination therapy Atorvastatin + pegylated interferon alpha + Ribavirin leads to high rate of SVR of 95.83% in patients with chronic hepatitis C, genotype 3. Statins can be used safely in patients with chronic hepatitis C. Determined independent significant predictors for achieving SVR were: age (by increasing the age for 1 year, the chance of achieving SVR is reduced by 10.2%), HCV genotype (patients with HCV genotype 3 have about 8,112 times higher chance to achieve SVR, compared with patients with genotype 1) and HOMA-IR (increased HOMA-IR value for one unit before starting the therapy, reduces the chance of achieving SVR for 18.5%), confirmed by Multivariable Logistic Regression Analysis.

Keywords: hepatitis C virus infection, metabolic alterations, anti-hyperlipemics, sustained virological response.

ГЛАВА 1

ВОВЕД

1.1. ХРОНИЧНАТА ИНФЕКЦИЈА СО ХЕПАТИТИС С ВИРУСОТ (HCV)

Хепатитис С вирусната (HCV) инфекција претставува една од главните причинители на црнодробни заболувања ширум светот. Притоа спектарот на болеста е прилично променлив и се движи од акутен хепатитис до цироза на црн дроб и хепатоцелуларен карцином (1).

Хроничниот хепатитис С претставува хронична вирусна инфекција која перзистира повеќе од шест месеци кај пациентите заразени со вирусот на хепатитис С. Таа се среќава кај повеќе од 75% од заразените, поради отсуство на природен клиренс на вирусот после акутна инфекција (2).

Хроничната црнодробна инфламација со тек на време прогредира и доведува до развој на понапреднати форми на црнодробна оштета, фиброза и црнодробна цироза (3). Крајниот стадиум на црнодробната болест има дефинитивна потреба од црнодробна трансплантација како единствен куративен метод (4).

Поради хепатотропноста на вирусот, најчесто афектиран орган е црниот дроб, што не значи дека се работи за болест која е ограничена само на црниот дроб. Всушност, вирусот на хепатитис С доведува до системска болест. Познати екстрахепатални манифестации на HCV претставуваат мешана криоглобулинемија, хронична лимфоцитна стимулација, хронично бубрежно заболување, Сјогрен синдром, автоимуна болест на тироидната жлезда, инсулинска резистенција (IR), дијабетес мелитус (DM), нарушување на липидниот метаболизам и др. Токму затоа, во овој докторски труд ќе говориме за влијанието на вирусот на хепатитис С врз повеќе метаболички патишта и последователно предизвиканите нарушувања.

1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Преваленцата на хроничната HCV инфекција во светски рамки се движи околу 2,8 % од популацијата, а претворено во бројки би значело дека околу 185 милиони луѓе во светот се заболени од оваа болест. Висока преваленца од >3,5% се среќава во земјите од Централна и Источна Азија и Северна Африка, потоа преваленца од 1,5%-3,5% се среќава во земјите од Латинска Америка, Централна, Источна и Западна Европа и Австралија, додека ниска преваленца од <1,5% присутна е во Северна Америка, а <0,3% во Скандинавските земји (5).

1.3. НАЧИН НА ТРАНСМИСИЈА

Вирусот на хепатитис С се пренесува исклучително по парентерален пат. Постојат повеќе начини на трансмисија на вирусот, а тоа се следниве:

- употреба на контаминирани игли меѓу интравенските зависници од дроги,
- хемодијализа,

- тетоважа,
- трансфузија на крв (кога крвните деривати не биле тестирани за HCV),
- професионална експозиција,
- хируршки интервенции, вклучувајќи недоволно стерилизирани инструменти и при стоматолошки интервенции,
- по сексуален пат, најчесто меѓу хомосексуалците,
- по вертикален пат од мајка на дете,
- интрафамилијарна трансмисија (преку заедничка употреба на средства за лична хигиена: брич, четкичка за заби и сл.).

Било каде во светот, најчесто овој вирус се пренесува меѓу интравенските уживатели на дроги со употреба на контаминирана игла со HCV (6).

Во Република Македонија, најчест начин на трансмисија на HCV инфекцијата е преку интравенската употреба на наркотици (се среќава кај 62,3%), потоа следува групата на пациенти кои вирусот го добиле по пат на хемодијализа (се среќава кај 32%), а останатите начини на трансмисија се среќаваат кај 5,7% (7).

1.4. ГРАДБА НА ВИРУСОТ

Вирусот на хепатитис С претставува едноверижен RNA вирус кој припаѓа на родот *Hepacivirus* од семејството *Flaviviridae*. Вирусниот геном содржи околу 9600 нуклеотиди (8,9). Тој има единечен кодирачки регион (*open reading frame-ORF*), одговорен за синтеза на прекурсор полипротеин од околу 3000 аминокиселини во должина од кој, со последователна протеолитична обработка се добиваат десет протеини, три структурни и седум неструктурни. Структурни протеини се јадрениот (*core*) протеин и протеините на обвивката (E1 и E2). Тие се наоѓаат на N-завршетокот од полипротеинот и играат важна улога во вирусната репликација и монтажа. Јонскиот канален протеин P7 е формиран со расцепување на E2 и е потребен за вирусна монтажа и негово ослободување. Неструктурните протеини NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B се наоѓаат на C-терминалот од полипротеинот и се од суштинско значење за интрацелуларните аспекти на вирусниот животен циклус (10).

Core протеинот (јадрениот структурен протеин) е одговорен за синтеза на капсидот (јадрената обвивка), кој заедно со вирусната RNA учествуваат во формирање на нуклеокапсидот.

Заразните вириони се состојат од нуклеокапсид опкружен со обвивка која што ги содржи гликопротеините E1 и E2 (11). Тие претставуваат функционална единица на вирусната обвивка кои учествуваат во навлегувањето на вирусот преку голем број на клеточни рецептори во хепатоцитите на домаќинот (12).

P7 полипептидот е мал хидрофобен протеин, кој претставува јонски канал, а се нарекува виropорин, кој функционира за да се заштитат вирионите од закиселување за време на созревањето со тоа што дозволува проток на протони.

NS2, NS3 и NS4A се вирусни протеази, додека NS4B е хеликаза.

NS5A е мултифункционален фосфопропротеин кој нема ниту една позната ензимска активност, а вмешан е во регулирање на HCV геномската репликација и вирусната секреција.

NS5B е вирусна RNA-зависна полимераза која формира комплекс заедно со NS3, NS4A, NS4B и NS5A (13-15).

1.5. ФИЛОГЕНЕТСКА КЛАСИФИКАЦИЈА НА HCV ВО РАЗЛИЧНИ ГЕНОТИПОВИ И ПОДТИПОВИ

Широката генетска хетерогеност е посебна карактеристика на хепатитис С вирусот, така што во светот постојат пациенти со различни генотипови и подтипови. Во 1993 година филогенетската анализа на парцијални HCV секвенци направена на голем број пациенти од целиот свет покажала дека вирусот може да се класифицира во 6 главни генотипови со важни подтипови (16). Но со напредок на техниките за анализа на нуклеотидните секвенци, откриено било постоење на 7 големи генотипови и 67 подтипови (17). Подтиповите 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 4a, 4d, 5a и 6a се добро дефинирани во светот или во одредени групи на население. Така на пример, генотип 3a (заедно со 1a) вообичаено се среќава кај интравенските зависници од дроги во Северна Европа, а 4a најчесто се среќава во Средниот Исток. Генотиповите 1b, 2a и 2b се среќаваат најчесто кај постарата популација во Европа и Азија и вообичаено се поврзани со трансфузија на крв во минатото. Генотип 1 е доминантен во Централна Африка, генотип 2 во Западна Африка и генотип 6 во Југоисточна Азија (18). Во Република Македонија доминираат два генотипа, а тоа се генотип 1 и генотип 3 (7).

1.6. МЕТАБОЛИЗАМ НА ЛИПИДИ И HCV

Вирусот на хепатитис С го користи липопротеинскиот метаболизам на домаќинот за својот животен циклус (19). Црниот дроб претставува централен орган на липидната хомеостаза за целото тело. Липопротеините претставуваат агрегати на липиди и протеини растворливи во вода, кои се дефинирани со нивната аполипопротеинска, холестеролска, триглицеридна и фосфолипидна содржина. Според нивната густина поделени се на липопротеини со висока, средна, ниска и со многу ниска густина (HDL, IDL, LDL и VLDL соодветно) и на хиломикрони кои најмногу содржат триглицериди (TG) (20).

Липидите кои се апсорбирани од исхраната преку ентероцитите, се реестерифицираат во триглицериди, холестеролски естри и фосфолипиди кои заедно со витамини растворливи во масти, се излучуваат во крвотокот како хиломикрони богати со TG и аполипопротеин В (АpoB) 48. Спротивно на тоа, ендогено синтетизираните липиди се секретираат од страна на црниот дроб во VLDL честички кои содржат АpoB 100. Обете липопротеини кои содржат АpoB, се вклучени во испораката на липидите и затоа циркулираат во крвта со цел да ги дистрибуираат липидите до периферните и специфични целни ткива.

HCV циркулира во крвотокот како хетерогена структура наречена липовирусна честичка - LVP (lipovirion particle) (21). Липовирусните честички или инфективните вирални честички претставуваат липопротеински структури составени од липопротеини богати со триглицериди кои содржат и аполипопротеини В и Е, вирусна RNA и структурен јадрен вирусен протеин (22).

Во текот на животниот циклус на HCV од виралниот влез во клетката до ослободување на вирионите, вирусот го модулира клеточниот метаболизам на

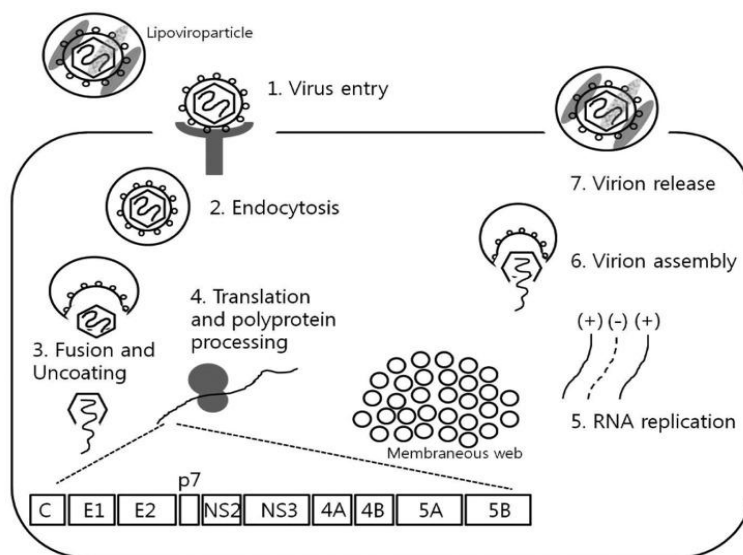
мастите (23). За да ја олесни својата репликација хепатитис С вирусот ја зголемува липогенезата, што резултира акумулација на триглицериди и холестерол во хепатоцитите (24).

Првиот контакт на вирусот на хепатитис С со хепатоцитите се одвива преку повеќе рецептори кои се наоѓаат на клеточната површина (25). Постојат три рецептори кои се тесно поврзани со липопротеинскиот метаболизам и преку кои настанува навлегување на вирусот во клетката, а тоа се:

- рецептор на липопротеин со мала густина - ЛДЛ (LDL-R) кој е трансмембрански гликопротеин одговорен за навлегувањето на серумските липопротеини (26),
- SR-B1 (scavenger receptor class B type 1) рецептор - чистач, кој е трансмембрански протеин на клеточната површина, пред сè изразен во црниот дроб и стероидогените ткива, чија основна функција е преземање на холестерил естерот од HDL,
- Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) рецепторот е холестеролски рецептор во цревата и црниот дроб кој е од суштинско значење за апсорпција на холестеролот од исхраната и за билијарна холестеролска реасорпција (27).

Постојат и други рецепторски молекули како што се CD81, claudin 1, occludin, рецепторот на тирозин киназа (RTK), епидермалниот рецептор на факторот на раст (EGFR) и ефрин рецепторот A2 (EphA2) (28).

После влезот на вирусниот геном во цитоплазмата на хепатоцитот, HCV геномската RNA се користи за транслација на полипептидот (се расцепува на 10 вирусни протеини), а потоа и за репликација која е катализирана од страна на протеините NS3 и NS5B. HCV-RNA репликацијата и монтажата на LVP се одвива на специјализирана структура составена од кластери на вирусни везикули и липидни капки на која LVP и вирусните протеини се спојуваат (29,30). За излез на новите HCV вириони, вирусот ги избира патиштата за VLDL синтеза и секреција од домаќинот (шема бр. 1).

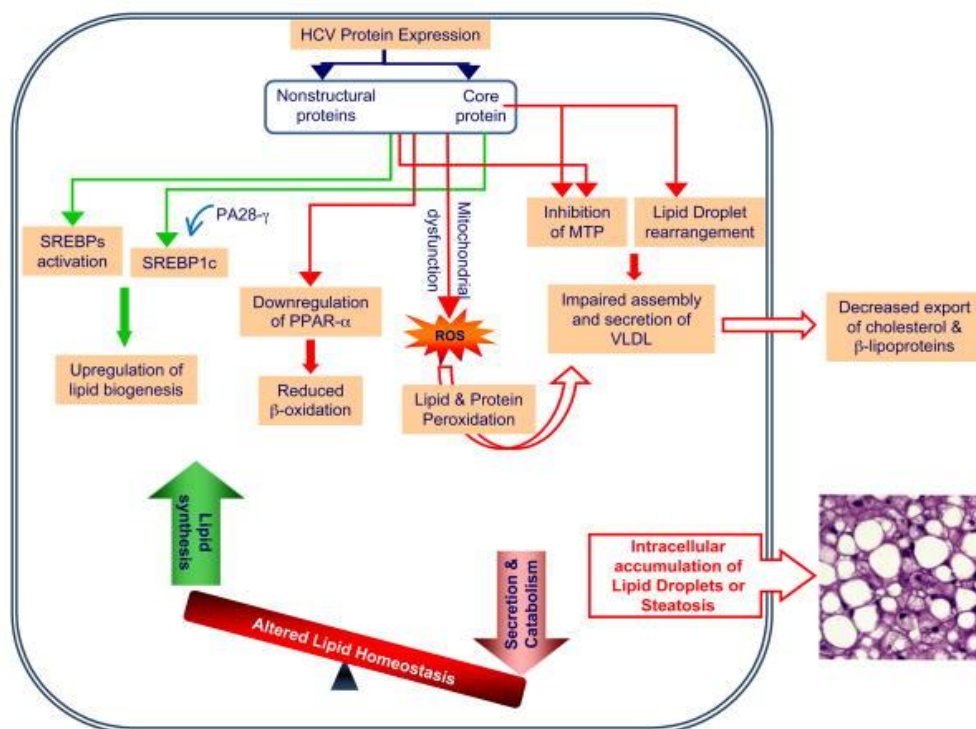


Шема бр. 1. Животниот циклус на HCV (преземено од труд на Kim и соработниците (21))

HCV јадрениот протеин врши активација на sterol regulatory element binding proteins - SREBP-1c и инхибиција на микрозомалната триглицеридна трансфер протеинска активност (microsomal triglyceride transfer protein - МТТР), со што овозможува акумулација на интраклеточни липидни капки во хепатоцитите. МТТР претставува ензим кој игра клучна дозно ограничувачка улога во продукцијата на VLDL. Така неговата инхибиција доведува до интрахепатална акумулација на триглицериди, зголемување на VLDL, морфолошки евидентна стеатоза и хипобеталипопротеинемија (31,16).

Исто така HCV инфекцијата ја намалува хепаталната експресија на PPAR α - peroxisome proliferator-activated receptor α , со што негативно се регулира преземањето на масни киселини, се редуира β -оксидацијата и со тоа се промовира de novo создавање на липидите и холестеролот преку зајакнување на активностите на SREBP-1 и -2 (32).

HCV инфекцијата предизвикува интрахепатална акумулација на холестерол како и на триглицериди, што резултира во значително намалување на рецепторите за липопротеини со ниска густина (LDL-R), во намалување на навлегувањето на LDL-холестеролот и зголемена регулација на ATP-врзувачката касета G5 со што се зголемува холестеролскиот излез. Сепак, de novo синтезата на холестеролот и масните киселини продолжува да се зголемува можеби заради нарушените негативни повратни спреги. Слична неконтролирана состојба настанува и кај NAFLD со тоа што таму е засилена активноста на МТТР што резултира со хиперлипидемија, а кај HCV инфекцијата поради инактивација на МТТР се среќава хипобеталипопротеинемија (шема бр. 2) (33).



Шема бр. 2. HCV предизвикува алтерации на липидниот метаболизам и стеатоза (преземено од труд на Syed и соработниците (26))

Холестеролот се синтетизира во хепатоцитите преку мевалонат патека која е промовирана од страна на неколку ензими, вклучувајќи HMG-CoA редуктаза (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase - HMGCR). Нормално, експресијата на LDL-R и на HMGCR е регулирано со помош на транскрипциски фактор SREBP-2 кој е во согласност со интрацелуларното ниво на холестерол. Сепак, и покрај значајната холестеролска акумулација, HMGCR експресијата е значително засилена во HCV-инфицираниот црн дроб. За време на интраклеточното оптоварувањето со холестерол, нивото на холестеролски метаболити се зголемува со што се активира синтезата на масните киселини. Мевалонат патеката за де ново синтеза на холестерол е исто така одговорна за синтеза на фарнезил пирофосфат и геранилгеранил пирофосфат, кои се од суштинско значење за вирусната репликација (34). Затоа, липидите му се потребни на вирусот на хепатитис С не само како компоненти на вирусните честички, туку исто така и за моделирање на клеточните сигнални патишта на домаќинот.

Стандардната антивирусна терапија која во основа го има интерферонот, може да влијае на липидниот метаболизам преку неколку механизми, а тоа се следниве:

- по успешната ерадикација на HCV настанува резолуција на хепаталната инфламација, која може да ја нормализира хепатоцелуларната функција и хепаталното производство на серумски липопротеини,
- самата интерферонска терапија може да го смени липидниот метаболизам преку рецепторите на хепатоцитите, адипоцитите и ентероцитите кои имаат неколку важни улоги во регулирањето на концентрацијата на серумските липиди,
- ерадикацијата на HCV од хепатоцитите може да ја нормализира функцијата на хепатоцитите доколку HCV има директен ефект врз хепатоцитниот липиден метаболизам.

Клиничко значење на липидните алтерации врз прогресија на болеста и терапевтскиот одговор

Индуцираните промени на липидната хомеостаза од страна на HCV влијаат на липидниот серумски профил, доведуваат до акумулација на хепатоцелуларни липидни капки и развој на манифестна хепатална стеатоза (35).

HCV инфекцијата е поврзана со намалени нивоа на вкупниот холестерол, неговата LDL фракција и триглицеридите (36). Исто така, серумскиот LDL и нивото на холестерол пред третман директно корелираат со одговорот на интерферон базирана терапија (37).

После успешна ерадикација на HCV и постигнат стабилен вирусолошки одговор, вредностите на липидите се зголемуваат, но не и кај оние кои не постигнале соодветен вирусолошки одговор, што укажува на директна улога на вирусот на нивоата на холестерол, LDL и TG (38).

1.7. ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА И HCV

Инсулиноот претставува хормон кој го контролира постпрандијалното ниво на гликоза во крвта преку зголемено навлегувањето на гликоза во мускулите и масното ткиво и преку намалување на хепаталната продукција на гликоза. IR претставува патолошка

состојба во која клетките, особено оние на адипозното ткиво, мускулите и црниот дроб, не реагираат соодветно на излучениот инсулин од панкреасот (39). Поради тоа глюкозата не може да се апсорбира од циркулацијата, со што се покачува нејзиното ниво во крвта и се стимулира панкреасот да лачи поголеми количини на инсулин кои би ја намалиле серумската гликемија (40).

Хепатоцитите играат клучна улога во одржувањето на плазматската глюкозна хомеостаза со прилагодување на балансот меѓу глюкозната продукција и употреба со помош на глуконеогени и гликолитички патишта (41,42).

HCV јадрениот протеин ја промовира глуконеогенезата преку транскрипциска зголемена регулација на гени за phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) и glucose-6-phosphatase (G6Pase), а ја намалува гликолизата преку транскрипциска намалена регулација на гените за глюкокиназа (glucokinase - GK). Сево ова може да резултира со зголемена концентрација на глюкоза кај HCV инфицирани хепатоцити (43).

HCV јадрениот протеин инхибирајќи го PPAR α и γ - peroxisome proliferator-activated ресептор α и γ , експресираан во макрофагите, адипоцитите и хепатоцитите, доведува до акумулација на TG во хепатоцитите и заедно со губитокот на адипонектинските рецептори во црниот дроб и со редукцијата на циркулирачките адипонектини, меѓу другото учествува во појава на системска инсулинска резистенција (44).

За време на HCV инфекцијата настанува индукција на оксидативниот стрес и инфламација. Притоа се стимулира создавањето на митохондријални реактивни кислородни видови - РОС (reactive oxygen species - ROS) кои потоа преку низа механизми доведуваат до активација на Купферовите клетки и ослободување на арсеанал од инфламаторни медијатори како TNF- α (tumor necrosis factor alpha), TGF- β (transforming growth factor beta), IL-6 (Interleukin 6) и IL-8 (Interleukin 8). Сите тие преку различни механизми доведуваат до појава на инсулинска резистенција, но особено се истакнува улогата на TNF- α (45). Тој директно и нанесува штета на инсулинската сигнализација, со што го спречува навлегувањето на глюкоза во хепатоцитот и адипоцитите и на тој начин промовира состојба на хиперинсулинемија и хипергликемија. Хиперинсулинемијата го намалува аполипопротеинот B100, спречувајќи формирање на хепатичен VLDL, доведува до акумулирање на триглицериди кои ја зголемуваат стеатозата на црниот дроб, а со тоа го зголемуваат и ризикот од појава на неалкохолна масна болест на црниот дроб (NAFLD) (46).

Метаболичкиот синдром (MS) се смета дека ја одразува абнормалната поделба на масти така што нормалното таложеење на масти во масното ткиво е пренасочено кон ектопично складирање во црниот дроб, мускулите и панкреасните β -клетки (19). За возврат, ова резултира со хепатална стеатоза, дислипидемија, хепатална и периферна инсулинска резистенција и инсулин секреторен неуспех (47).

Клиничко значење на IR врз прогресија на болеста и терапевтскиот одговор

Испитувањата покажале дека IR е поврзана со пониска стапка на стабилен вирусолошки одговор (48). Исто така, кај пациентите кои постигнале SVR, НОМА-IR вредностите значително се намалиле по завршување на третманот што би значело дека клиренсот на HCV ја подобрува IR (49,50).

IR е асоцирана и со поизразена стеатоза и фиброза така што дополнително ја влошува црнодробната функција и доведува до побрз развој на терминална црнодробна болест (51).

Ризик од појава на DM тип 2 се среќава почесто кај пациентите со хронична хепатитис С вирусна инфекција кои не постигнале соодветен вирусолошки одговор (52).

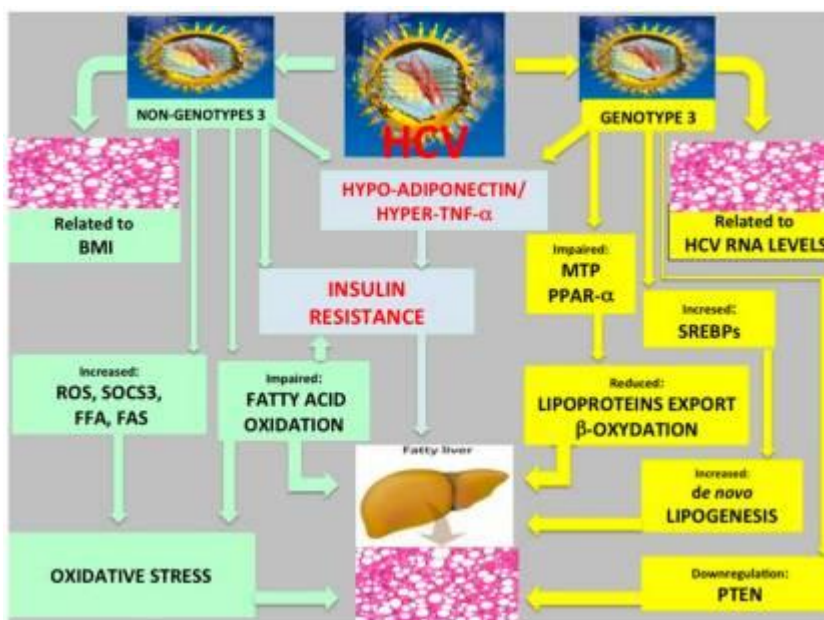
1.8. СТЕАТОЗА И HCV

Хроничната хепатитис С вирусна инфекција често е асоцирана и со хепатална стеатоза (53), чија преваленца се движи околу 73% кај пациенти со генотип 3 и 50% кај останатите генотипови (54,55). Стеатозата кај оваа група на пациенти може да биде од вирусно и од метаболичко потекло (56). Кај пациентите со генотип 3 се работи за „вирусна стеатоза“ која се должи на цитопатскиот ефект на овој генотип на хепатитис С вирусот и која е зависна од времијата (57). Кај другите генотипови означени како не-генотип 3 се работи за „метаболичка стеатоза“ и е главно поврзана со фактори на домаќинот, како што се индексот на телесна маса (BMI), дебелината, особено висцерална дебелина, инсулинската резистенција и дијабетес мелитус тип 2 (58).

Хистопатолошка карактеристика на стеатозата на црниот дроб претставува акумулација на интрацитоплазмични липидни капки, но она што е важно е дека постои хистолошка разлика меѓу двата типа на стеатоза. Стеатозата кај не-генотип 3 инфизираните пациенти е слична како кај NAFLD/NASH, односно најизразена е во централобуларната зона, додека кај генотип 3 инфекцијата, стеатозата е локализирана главно во перипорталната зона (59,60).

Хепаталната стеатоза кај пациенти со HCV е предизвикана по пат на повеќе механизми, но во основа се работи за нарушувања на липидниот метаболизам и присуството на IR (61) - шема бр. 3 (62). Масната акумулација предизвикува оксидативен стрес и инфламаторна реакција. Различни HCV вирусни протеини водат до промени во синтезата, катаболизмот и транспортот на липидите. Притоа особено важен е HCV јадрениот протеин кој ја инхибира МТТР активноста. Тоа доведува до акумулација на TG, зголемување на VLDL и морфолошки евидентна стеатоза. Забележано е дека интрахепаталното ниво на МТТРmRNA е редуцирано кај пациенти со HCV, особено кај оние со стеатоза и генотип 3 што го засилува гледиштето дека HCV-индуцираната стеатоза може да се должи на пореметена МТТР функција (63).

Други патишта кои водат до масна акумулација е оксидацијата на масни киселини. Трансфекцијата на хепатоцитите со HCV јадрениот протеин е следена со редукција на експресијата на PPAR α , кој претставува јадрен рецептор кој регулира неколку гени одговорни за деградацијата на масни киселини. Конечно, како дополнителен механизам во настанување на масен црн дроб може да биде зголемениот наплив на неестерифицирани масни киселини во хепатоцитите што се среќава кај синдромот на инсулинска резистенција (64).



Шема бр. 3. Молекуларни механизми на стеатогенезата (вирусна и метаболичка стеатоза) кај пациенти со HCV инфекција (преземено од труд на Adinolfi и соработниците (62))

Клиничко значење на стеатозата врз прогресија на болеста и терапевтскиот одговор

Присуството на стеатоза е од особено клиничко значење бидејќи е во корелација со фиброзата (65). Според некои автори асоцираноста на стеатозата со фиброза е поголема кај пациенти со генотип 3, но според други автори асоцираност постои кај сите генотипови (66). Присуството на хепатална стеатоза заедно со фиброза претставуваат ризик фактори за развој на хепатоцелуларен карцином (HCC) (67,68).

Стеатозата е негативен предиктивен фактор за терапевски успех, но може да биде реверзибилна кај пациенти со генотип 3 кои постигнале стабилен вирусолошки одговор (69).

Неалкохолната масна болест на црниот дроб се смета за хепатална манифестација на метаболичкиот синдром, група на меѓусебно поврзани метаболички ризик фактори кои директно го промовираат развојот на атеросклеротични кардиоваскуларни болести, драматично го зголемуваат ризикот за развој на тип 2 дијабетес мелитус, а промовираат и протромботична и про-инфламаторна состојба (70,71).

1.9. ДЕБЕЛИНА (ОБЕЗИТАС) И HCV

Дебелината, а исто така и MS се почесто застапени кај пациенти со HCV (72). Трунчалната дебелина е директно поврзана со зголемено производството на проинфламаторни адипоцитокени кои го зголемуваат оксидативниот стрес и го ослабуваат биолошкиот одговор на терапевски режими базирани на интерферонска терапија (73,74). Зголеменото масно ткиво едноставно може да ја намали IFN биорасположивост, со што влијае на намалување на SVR (75).

MS се смета дека ја одразува абнормалната поделба на масти така што нормалното таложее на масти во масното ткиво е пренасочено кон ектопично складирање во црниот дроб, мускулите и панкреасните β -клетки. Ова резултира со хепатална стеатоза, дислипидемија, хепатална и периферна IR, инсулински секреторен неуспех и појава на неалкохолан стеатохепатитис (NASH) (76).

Клиничко значење на обезитасот врз прогресија на болеста и терапевтскиот одговор

Обезитасот е уште еден фактор кој влијае на исходот на антивирусната терапија, односно зголемениот BMI е идентификуван како независна варијабла поврзана со послаб вирусолошки одговор (77).

Комбинација на HCV и NASH води кон повеќе напредната фиброза која пак негативно влијае на SVR (78).

1.10. D-ВИТАМИН И HCV

Основната улога на D-витамиот се состои во регулација на метаболизмот на калциум и неговите ефекти на скелетот, па така неговиот дефицит доведува до рахитис кај децата или остеомалација кај возрасните со зголемен ризик од појава на остеопороза (79). Освен ова влијание на скелетот, овој витамин поседува и екстраскелетни ефекти. Неговиот дефицит е поврзан со појава на карциноми (пр: на колон, простата, града), со автоимуни болести, со кардиоваскуларни настани, со инсулинска резистенција, DM тип 2 и метаболички синдром (80).

Нивото на D3-витамиот го рефлектира ендогениот D-витамиот, додека нивото на D2-витамиот го рефлектира егзогениот D-витамиот, а нивната сума го претставува тоталниот D-витамиот. Нивоата на D-витамиот се покажало дека варираат и зависат од географската ширина и сезоната, така што нивото на D-витамиот е повисоко во летните месеци и на географска ширина поблиску до Еквадор (81).

Црниот дроб игра важна улога во хомеостазата на D-витамиот. Преку процесот на хидроксилација, D-витамиот од кожата и храната се конвертира во главната циркулирачка форма 25 хидрокси D-витамиот (25(OH)D) во црниот дроб и потоа во активната форма 1,25 дихидрокси D-витамиот (1,25(OH)D) во бубрезите. Црниот дроб може да биде место на складирање на D-витамиот. Рецепторите на D-витамиот се наоѓаат на хепатоцитите и на други хепатални паренхиматозни клетки вклучително и на хепаталните ѕвездести клетки. D-витамиот има антиинфламаторна и антифибротична улога преку врзување со промоторите на целните гени, кои доведуваат до намалена регулација и продукцијата на TNF- α и TGF- β (82). Малабсорпција на D-витамиот настанува при лесна до средна форма на црнодробна оштета, а хепатална дисфункција (повеќе од 90%) резултира во неможност за конверзија во 25(OH)D (83). Така, полошата црнодробна функција е асоцирана со пониско ниво на D-витамиот (84).

D-витамиот регулира повеќе од 200 гени поврзани со имуниот одговор, клеточната пролиферација и диференцијација, апоптозата и ангиогенезата. Ниското ниво на D-витамиот може да биде сигнал за фиброгенеза преку секреција на TGF- β 1 или може да влијае на еквилибриумот меѓу одредени матрикс металопротеинази (MMPs) како MMP 2 и 9 и нивни инхибитори, доведувајќи до зголемена продукција на колаген (85).

ММР 2 и 9 се од особен интерес за црниот дроб бидејќи тие се инволвирани во деградација на колаген 4 и фибронектин во просторите на Дисе. Функцијата на Т клетките може да биде инхибирана при ниско ниво на D-витамин и на тој начин се намалува можноста за инактивација на хепатитис С вирусот. Тоа резултира со зголемена некроинфламација која ја влошува фиброзата кај пациенти со хроничен С хепатит (86).

D-витамиот може да е вмешан во контролата на програмираната клеточна смрт (апоптозата). Во хепарот, тој делува како антиапоптотичен фактор на хепатоцитите. Апоптозата на хепатоцитите е препознаена како значаен тригер фактор за акумулација на екстрацелуларен матрикс, фиброгенеза и конечно цироза. Сево ова досега кажано, може да се објасни со често присутниот дефицит на D-витамин кај пациенти со хепатитис С и неговата асоцираност со степенот на црнодробна фиброза (87). Затоа корекцијата на витаминскиот дефицит, односно суплементацијата со D-витамин може да има важно терапевтско влијание како генерален антифибротичен продукт превенирајќи ја хепатичната апоптоза и фиброгенеза (88,89).

Клиничко значење на D-витамиот врз прогресија на болеста и терапевтскиот одговор

Ниското ниво на D-витамин доведува до влошување на фиброзата, до развој на цироза, но исто така ја зголемува фиброзата на други системи, како што е респираториот систем (90). Поради тоа, ниското ниво на D-витамиот во серум кај пациенти со HCV е во корелација со тежината на фиброзата (91).

Повисоко ниво на D-витамиот во серум е независен предиктор на стабилен вирусолошки одговор (92,93).

1.11. МЕТАБОЛИЗАМ НА ЖЕЛЕЗО И HCV

Железото е важен биоелемент за неколку суштински метаболички процеси во клетките и во организмот. Тој е инкорпориран во хемот, во протеините кои содржат железо и сулфур, во ензимите кои учествуваат во ДНК синтезата и во митохондријалната респирација. Сепак, реакцијата на железо со кислород може да доведе до генерирање на реактивни кислородни видови и на крајот да предизвика клеточна токсичност и оштетување (94).

Феритинот е главен протеин за депонирање на железото и е од суштинско значење за хомеостазата на железото (95). Во клиничката медицина, феритинот се користи главно како серумски маркер на вкупното телесно железо. Синтезата на феритин настанува од страна на макрофагите и хепатоцитите. Зголемени нивоа на феритин се гледаат во услови на преоптовареност со железо или во неколку патолошки состојби, како што се: воспалението, инфекцијата и заболувањата на црниот дроб. Како одговор на високо ниво на железо и воспаление, црниот дроб синтетизира и секретира хепцидин, кој претставува железо-регулаторски хормон, што влијае на метаболизмот на железо и синтезата на феритин. Всушност, испитувањата открија намалени нивоа на хепцидин (пептиден хормон кој има инхибиторен ефект на апсорпцијата на железо) и зголемено ниво на трансферин рецептор 2 (кој се наоѓа на хепатоцититната мембрана и има влијание во навлегувањето на железо од страна на хепатоцитите) кај хронична HCV инфекција. Така, како резултат на ефектот на овие абнормалности може да биде

зголемена испораката на железо кон хепатоцитите од депоата на железо во макрофагите и интестиналната мукоза. Кај инфицираните пациенти со вирусот на хепатитис С се среќава зголемено серумско ниво на железо и феритин, како и зголемена акумулација на железо во црниот дроб (96,97). Испитувањата покажале дека јадрените вирусни протеини предизвикуваат митохондријален оксидативен стрес кој се манифестира со црнодробна оштета (98). Во студија на глувци, трансгената експресија на HCV полипротеинот доведува до хепатална акумулација на железо преку процес кој ги вклучува HCV предизвиканите зголемени реактивни кислородни видови и последователното намалено регулирање на транскрипцијата на хепцидин (99). Тоа доведува до зголемен дуоденален транспорт на железо и ослободување на железо од макрофагите преку зголемената феропортин експресија (100). Вишокот на двовалентно железо е добро познат во производството на хидроксил радикалите (вид на ROS), па затоа црнодробната акумулација на железо исто така може да придонесе до појава на хепатален оксидативен стрес. Сево ова доведува до хепатоцелуларна оштета со последователен пораст на серумската аланин аминотрансфераза, до појава на инсулинската резистенција, а учествува и во хепатокарциногенезата (101).

Клиничко значење на метаболизмот на железо на прогресија на болеста и терапевтскиот одговор

Зголемените серумски вредности на феритин се поврзани со понапредната фиброза на црн дроб, со хепатална стеатоза и со слаб одговор на интерферонска антивирусна терапија (102).

1.12. СТАТИНИ И HCV

Статините се класа на конкуритивни инхибитори на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктаза, кој претставува клучен ензим во синтезата на ендоген холестерол и изопреноиди (фарнезил-пирофосфат - FPP и геранилгеранил-пирофосфат - GGPP) во патеката на мевалонат. Тие се користат за моделирање на нивото на холестерол кај пациенти со хиперлипидемија, кај оние со ризик од срцеви заболувања или кај фамилијарна хиперхолестеролемија (103). Покрај ова влијание, статините имаат силно плеотропно дејство, модулирајќи го воспалението, ангиогенезата, апоптозата и растот на клетките (104,105). Важно е да се напомене и влијанието на статините врз инхибиција на HCV репликацијата, при што се утврдил нивниот значаен анти-HCV ефект (106).

Влијание на статините врз вирусната репликација: Статините ја блокираат HCV репликацијата со инхибиција на *de novo* синтезата на холестерол и инхибиција на геранилгеранил пирофосфатот. На тој начин ја намалуваат експресијата на клучните HCV вирусни протеини и ги инхибираат про-инфламаторните сигнални патишта. Се смета дека геранилгеранил липидниот продукт на патеката на мевалонат е потребен за HCV репликација (107).

Со еден збор, синтезата на холестеролот е супримирана, но всушност HCV индуцира парадоксална состојба во која холестерогенезата е стимулирана, но актуелната синтеза на холестерол е прекината, односно нарушена, со пренасочување кон синтеза на интермедиерниот GGPP, потребен за вирусната репликација (108). Ова може да даде објаснување зошто терапијата со статини може да го редуцира нивото на HCV РНА во

крвта и покрај тоа што синтезата на холестерол може да е супримирана. Исто така може да објасни зошто нивото на холестерол расте после постигнување на SVR и зошто пациентите со повисоко базично ниво на холестерол е поверојатно дека позитивно ќе реагираат на антивирусна терапија (109,110).

Неколку студии покажаа дека статините, ја инхибираат HCV репликацијата *in vitro*, дека го подобруваат антивирусното дејство на веќе познатите антивирусни лекови и дека ја намалуваат нивната резистенција (111,112).

In vivo студиите покажале дека монотерапија со статини не ја инхибира HCV репликацијата во конвенционални дози (113). За разлика од нив, статините ја зголемуваат стапката на стабилен вирусолошки одговор кога се во комбинација со пегилиран интерферон и рибавирин (114-116).

Други ефекти на статините корисни во секојдневната пракса поврзани со хепатитс С вирусна инфекција:

Анти-фиброзен ефект: Испитувањата покажаа дека употребата на статини го блокира активирањето на миофибробласти на црниот дроб, индуцирајќи апоптоза и спречувајќи пролиферација на хепаталните свездести клетки (HSCs), а со тоа и производство на колаген од нивна страна (117). На тој начин влијаат на развојот и прогресијата на фиброзата, која води до поголема црнодробна оштета.

Анти-канцер ефект: Некои испитувања укажуваат дека статините имаат хемопревентивно дејство против повеќе малигни заболувања, вклучувајќи го и хепатоцелуларниот карцином (118). Но ваквите заклучоци за намален ризик од појава на НСС се среќаваат кај опсервациските студии, а не и кај рандомизираните студии (119). Таквите разлики може да се одраз на должината на следење, селекцијата на пациентите, како и недостаток од доволна енергија за да се открие разликата во рамките на селектираната група.

Употребата на статини го продолжува преживувањето кај пациентите со авансирана форма на НСС кои добиле палијативен третман, што е индикативно за неговата вредност како адјувантна терапија (120).

Клиничко значење на статините врз прогресија на болеста и терапевтскиот одговор

Употребата на статините заедно со стандардната антивирусна терапија (пегилиран интерферон и рибавирин) е асоциран со подобар вирусолошки одговор.

Исто така статините го инхибираат или редуцираат процесот на фиброза и на тој начин превенираат развој на понапреднат облик на црнодробна болест (121).

Сепак не треба да се занемари и можната протективна улога од појава на НСС, иако дефинитивно не е докажано во рандомизираните студии.

ГЛАВА 2

МОТИВ И ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

2.1. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

- Досега пациентите со хепатитис С вирусна инфекција беа евалуирани во однос на некроинфламаторни и фибротични промени во црниот дроб анализирани при хистолошки преглед на биоптичен материјал и во однос на генотипизација и квантификација на вирусот како особено важни параметри за должината и исходот од терапијата, но подетална евалуација на останатите метаболички параметри, како инсулинска резистенција, присуство на стеатоза, липидни абнормалности, зголемена телесна тежина, пореметување на метаболизмот на D-витамин и железо, во Република Македонија не е правена.
- Податоците од литературата кои се сè уште скромни, говорат дека поради честото присуство на метаболички абнормалности, не само антивирусната терапија, туку и дополнителна терапија од типот на терапија со антилипемии или терапија за инсулинска резистенција даваат позитивен придонес кон постигнување на стабилен вирусолошки одговор, со што се отвора можност за моделирање и адаптирање на терапијата кај секој пациент посебно.

2.2. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

Примарна цел:

- да се утврди влијанието на дополнителна терапија (терапија со Аторвастатин 20 мг) на стандардната антивирусна терапија врз постигнување на стабилен вирусолошки одговор

Секундарни цели:

- да се утврди присуството на метаболички алтерации кај пациенти со хроничен хепатитис С (како метаболички алтерации се сметаат промените кои настануваат во метаболизмот на масти, шеќери, D-витамин, железо, присуството на стеатоза на црн дроб и зголемената телесна тежина),
- да се утврди влијанието на метаболичките алтерации врз исходот од антивирусна терапија со што ќе се издвојат факторите кои влијаат на постигнување на стабилен вирусолошки одговор, односно неговите предиктори,
- да се утврди влијанието на антивирусната терапија врз метаболичките абнормалности,
- да се утврди влијанието на генотипот врз појавата на метаболичките алтерации и врз постигнување на стабилен вирусолошки одговор,
- да се анализира асоцираноста на метаболичките алтерации со степенот на стетатотични, некроинфламаторни и фибротични промени на црниот дроб, со полот, возраста и со степенот на виремија, со цел утврдување на нивната меѓусебна корелација.

ГЛАВА 3

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

3.1. СТУДИСКА ПОПУЛАЦИЈА И КРИТЕРИУМИ ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ

- Студијата е компаративна, отворена, проспективно-ретроспективна и е реализирана на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија во Скопје
- Студиска популација: Пациенти со дијагностицирана хронична хепатитис С вирусна инфекција кои задоволуваат критериуми за лекување со стандардна антивирусна терапија во комбинација со антилипемична терапија
- Број на испитаници: 70 пациенти
- Студиски третман:

Пациентите се поделени во две студиски групи:

1. група од 35 пациенти кои освен стандардната антивирусна терапија примиле дополнително и антилипемична терапија за цело времетраење на студијата
2. група од 35 пациенти кои примиле стандардна антивирусна терапија

Стандардна антивирусна терапија се состои во апликација на:

- Пегилиран интерферон алфа (peg-IFN α) кој се аплицира субкутано, еднаш неделно, во доза од 180 μg за peg-IFN $\alpha 2\text{a}$, а во доза од 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ за peg-IFN $\alpha 2\text{b}$, во времетраење од 24 или 48 недели зависно од генотипот (48 недели за генотип 1 и 4, а 24 недели за генотип 2 и 3) и
- Рибавирин per os во дневна доза од 1200 mg за генотип 1 и 4, а за генотип 2 и 3 во дневна доза од 800 mg за пациентите кои примале peg-IFN $\alpha 2\text{a}$. За пациентите кои примале peg-IFN $\alpha 2\text{b}$ дозата на рибавиринот беше во зависност од тежината, односно 800, 1000 или 1200 mg рибавирин дневно доколку тежината е <65, 66-85 или > 85 kg.

Модификација на терапијата: Зависно од појавата на најчестите несакани ефекти од стандардната антивирусна терапија, а тоа се развој на анемија, леукопенија и тромбоцитопенија, се правеше модификација на дозата на антивирусната терапија според следниве критериуми: доколку хемоглобинот се намали под 10 g / dL, дозата на рибавиринот се намалува на половина, а доколку се намали под 8 g / dl, тогаш се прекинува. Дозата на интерферонот се намалува за 50%, доколку бројот на белите крвни клетки се намали под $1,5 \cdot 10^9 / \text{L}$, бројот на неутрофили се намали под $0,75 \cdot 10^9 / \text{L}$ или бројот на тромбоцити се намали под $50 \cdot 10^9 / \text{L}$. Третманот со интерферон се прекинува ако бројот на белите крвни клетки се намали под $1,0 \cdot 10^9 / \text{L}$, бројот на неутрофили се намали под $0,5 \cdot 10^9 / \text{L}$ или бројот на тромбоцити се намали под $30 \cdot 10^9 / \text{L}$.

Антилипемична терапија: Atorvastatin 20 mg, per os еднаш дневно

За реализација на секундарните цели, пациентите беа поделени во зависност од постигнатиот вирусолошки одговор: во група со SVR и група кои немаа постигнат соодветен вирусолошки одговор (NVR).

Вклучувачки критериуми

- Пациенти на возраст над 18 години, независно од полот и расата,
- Верифицирана С хепатитис вирусна инфекција (серопозитивни пациенти за HCV, како и HCV RNA позитивитет потврден со PCR техника),
- Наивни, претходно третирани и пациенти во тек на третман со стандардна антивирусна терапија,
- Испитаници со способност да ги следат инструкциите дадени од стручното лице и да ги исполнат барањата на предвидениот студиски третман,
- Потпишана информирана согласност,
- Фертилни мажи и жени во репродуктивен период треба да се согласат на прифатлив метод на контрацепција.

Исклучувачки критериуми

- активни интравенски зависници од наркотици,
- присуство на други видови вируси, HBV или HIV,
- пациенти кои се на дијализа,
- пациенти со друга етиологија на црнодробна болест: автоимун хепатитис, Вилсонова болест, хемохроматоза, примарна билијарна цироза, примарен склерозантен холангит, $\alpha 1$ антитрипсин дефициенција,
- податок за црнодробна декомпензација (присуство на најмалку еден од следниве показатели: пожелтување со евидентиран билирубин поголем за 2,5 пати над горниот нормален лимит, хепатична енцефалопатија, асцит, хепаторенален синдром, вариксно крварење, серумски албумини помали од 35 g/L, абнормално протромбинско време, во согласност локални лабораториски резултати),
- претходна црнодробна трансплантација,
- алкохолна злоупотреба (>20 g/дневно),
- присуство на НСС,
- податок за алергија на гореспоменатите лекови.

3.2. Шема бр. 4 - Дизајн и тек на студијата



* ЕТ за генотип 2 и 3

** ЕТ за генотип 1 и 4 и АТ за генотип 2 и 3

*** АТ за генотип 1 и 4

3.3. Шема бр. 5 - Пациентски визити и процедури

Пациентски визити и процедури	СВ/ Вклучу вање	C12	C24	C48	C72
Информирана согласност	X				
Демографски податоци	X				
Вклучувачки и исклучувачки критериуми	X				
Медицинска историја	X				
Физикален преглед	X	X	X ¹	X	X ²
Телесна тежина и висина	X		X ¹	X	X ²
Ултрасонографија	X		X ¹	X ²	
Биопсија на црн дроб	X				
Генотипизација на вирусот	X				
Квантификација на HCV RNA	X	X	X ¹	X	X ²
Рутински лабораториски испитувања (хематолошки и хепатолошки статус, гликемија на гладно)	X	X	X ¹	X	X ²
Специфични лабораториски испитувања (инсулинемија, Hb.A1C, D-витамин)	X		X ¹	X	X ²
Липиден статус	X		X ¹	X	X ²
Серумско железо и феритин	X		X ¹	X	X ²
Имунолошки тестови	X				
Следење на несакани настани	X	X	X ¹	X	X ²
Мониторинг на TSH, fT4	X	X	X ¹	X	X ²
eSVR				X ¹	X ²

X¹ Само за пациенти со генотип 2 и 3

X² Само за пациенти со генотип 1 и 4

3.4. СТУДИСКИ ВИЗИТИ

3.4.1 Скрининг/Вклучување

Пред започнување на било какви студиски процедури секој пациент беше информиран за текот и процедурите во студијата добивајќи писмена информирана согласност. По потпишувањето на согласноста од страна на пациентот и одговорниот лекар пациентот се сметаше за вклучен во докторската студија.

Беа земени демографски податоци, медицинска историја на пациентот, направен физикален преглед и утврдени критериумите за вклучување и исклучување.

Кај сите пациенти пред започнување со антивирусната терапија (пегилиран интерферон алфа (peg-IFN α и рибавирин) со/без антилипемична терапија, беа направени следниве иследувања:

- генотипизација (одредување на генотип на HCV RNA)
- квантификација на вирусот (виремија или број на копии)
- биопсија на црниот дроб под ултразвучна контрола за хистолошка процена на степенот на инфламација и фиброза
- ултразвучен преглед на абдомен за процена на хепаталната стеатоза
- лабораториска анализа (хематолошки, хепатолошки, липиден, глуциден статус, HbA1c, инсулинемија со пресметка на HOMA-IR, серумско железо, феритин и D-витамин)
- автоантитела за исклучување на автоимуна болест на црн дроб
- тироиден статус (TSH, fT4)
- пресметка на индексот на телесна маса (BMI)

Со оваа пациентска визита започна и следење на несакани настани.

По завршувањето на потребните испитувања и процедури пациентот беше поставен на соодветна терапија во согласност со студискиот дизајн.

3.4.2. Визита седмица дванаесет (C12)

Оваа визита беше спроведена 12 недели по отпочнување на терапијата. Пациентите беа повикани за повторен физикален преглед, квантификација на HCV RNA, рутинска лабораторија, мониторинг на TSH и fT4.

Пациентот беше прашан за евентуални несакани настани од почетокот на неговото лекување па до оваа пациентска визита.

3.4.3. Визита седмица дваесет и четири (C24)

Оваа визита беше спроведена 24 недели по отпочнување на терапијата и истата претставуваше крај на терапијата за пациентите со генотип 2 и 3. Овие пациенти беа повикани за повторен физикален преглед, квантификација на HCV RNA, рутинска и специфична лабораториска анализа, мониторинг на TSH и fT4 и пресметка на индекс на телесна маса. Направен беше и ултразвучен преглед на абдомен за процена на степенот на стеатоза.

Пациентот беше прашан за евентуални несакани настани од претходната негова па до оваа пациентска визита.

3.4.4. Визита седмица четириесет и осум (C48)

Оваа визита беше спроведена 48 недели по отпочнување на терапијата и истата претставуваше крај на терапијата за пациентите со генотип 1 и 4, а за време на истата беше спроведена евалуација на SVR кај пациентите со генотип 2 и 3. Сите пациенти беа повикани за повторен физикален преглед, квантификација на HCV RNA, рутинска и специфична лабораториска анализа, мониторинг на TSH и fT4 и пресметка на индекс на телесна маса. Направен беше и ултразвучен преглед на абдомен за процена на степенот на стеатоза кај пациентите со генотип 1 и 4.

Пациентот беше прашан за евентуални несакани настани од претходната негова па до оваа пациентска визита.

3.4.5. Визита седмица седумдесет и два (C72)

Оваа визита беше спроведена 72 недели по отпочнување на терапијата и за време на истата беше спроведена евалуација на SVR кај пациентите со генотип 1 и 4. Пациентите беа повикани за повторен физикален преглед, квантификација на HCV RNA, рутинска и специфична лабораториска анализа, мониторинг на TSH и fT4 и пресметка на индекс на телесна маса.

Пациентот беше прашан за евентуални несакани настани од претходната негова па до оваа пациентска визита.

3.5. СТУДИСКИ МЕТОДИ И ПРОЦЕДУРИ

3.5.1. ДЕТЕКЦИЈА, КВАНТИФИКАЦИЈА И ГЕНОТИПИЗАЦИЈА НА ВИРУСОТ

Детекција, квантификација и генотипизација на хепатитис С вирусот се вршеше во Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија „Георги Д. Ефремов” при Македонската академија на науките и уметностите, Скопје.

Детекција и квантификација на HCV RNA

За изолација на HCV RNA беше употребен комерцијален кит (*High Pure Viral Nucleic Acid Kit*) на производителот Roche Diagnostis Systems Inc.

За детекција и квантификација на хепатитис С вирусот се користеше китот Taq Man RNA-to-Ct 1step kit, (Applied Biosystems). Методот се базира на PCR амплификација на 5' крајот од вирусната RNA со користење на прајмерите #HCV-det-F/#HCV-det-R и флуоресцентно обележана #HCV проба (122). Детекцијата и квантификацијата на хепатитис С вирусот се вршеше на Термосајклер 7500 Fast Real-time PCR system (Applied Biosystems).

Квантификацијата на вирусните копии се базира на стандардна крива која се добива со разредување на *in house* стандард со почетна концентрација од 50 000 копии/ реакција во 5 сериски разредувања во однос 1:10. Со секоја група на примероци, паралелно се

користи стандардна крива и негативна контрола која претставува PCR мешавина без RNA. Долен лимит на детекција на методот е **112 IU/ml**.

Според бројот на вирусни копии (виремијата), пациентите се поделени во две групи:

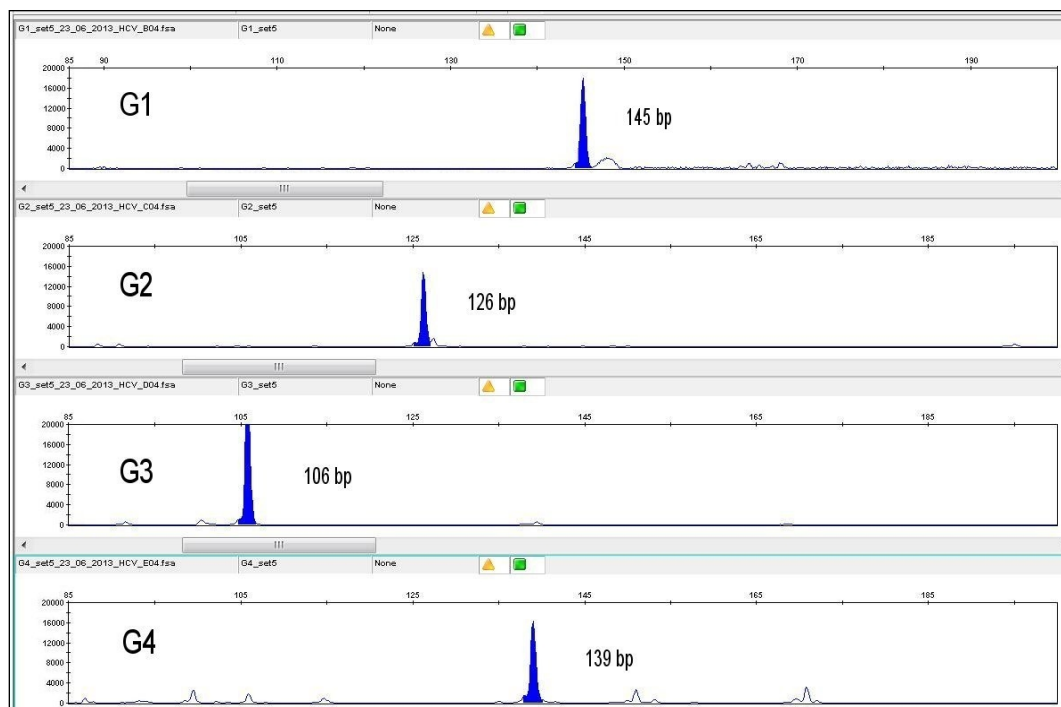
- група 1-со ниска виремија (број на копии под 800.000 IU/ml) и
- група 2-со висока виремија (број на копии над 800.000 IU/ml)

Генотипизација на вирусот

За одредување на генотипот на хепатитис С вирусот се користеше китот rTth with EZ buffers (Applied Biosystems). Методот се базира на PCR амплификација на 5' крајот од вирусната RNA при што зависно од видот на генотипот на вирусот се добиваат амплификациони продукти со точно одредена големина (Слика 1) (10). Со овој метод се детектираат четири генотипа и тоа:

- генотип 1 - G1 (големина на продукт: 147 bp),
- генотип 2 - G2 (големина на продукт: 130 bp),
- генотип 3 - G3 (големина на продукт: 110 bp) и
- генотип 4 - G4 (големина на продукт: 142bp).

Долен лимит на детекција : **600±278 IU/ml**. Генотипизацијата на HCV примероците се вршеше на 3500 Genetic Analyser (Applied Biosystems).



Шема бр. 6. Репрезентативен електрофореограм од HCV генотиповите.

3.5.2. Дефиниции за вирусолошки одговор кај пациенти со хепатитис С вирусна инфекција

Соодветен вирусолошки одговор:

- *Брз вирусолошки одговор (rapid virological response - RVR)* - негативен HCV RNA тест после 4-та недела од терапијата,
- *Ран вирусолошки одговор (early virological response - EVR)* - намалување на повеќе од 2 log на нивото на HCV RNA во однос на базичното ниво (делумен EVR) или негативен HCV RNA тест после 12-та недела од терапијата (целосен EVR),
- *Вирусолошки одговор на крај од третманот (end of treatment response - ETR)* - негативен HCV RNA на крај од третманот,
- *Стабилен или одржлив вирусолошки одговор (SVR)* - недетектибилно ниво на HCV RNA во крвта 24 недели по завршување на антивирусната терапија.

Несоодветен вирусолошки одговор:

- *Нула одговор на терапијата (null response)* - редукција на HCV RNA за помалку од 1 log₁₀ на 12-та недела од третманот,
- *Парцијален одговор на терапијата* претставува намалување на HCV RNA за најмалку 2 log₁₀ (100 пати), но неможност да се исчисти вирусот од крвта на 24-та недела од терапијата,
- *Пробив на вирусот (virological breakthrough)* претставува повторно присуство на HCV RNA во серумот пред завршување на терапијата,
- *Релапс или реактивација* се дефинира како повторно појавување на HCV RNA во серумот после завршување на терапијата,
- *Virological nonresponse* - Доколку вирусот останува во серумот за цело времетраење на терапијата се дефинира како неможност да се одговори на терапијата односно нема одговор на самата терапија.

3.5.3. Рутински и специфични лабораториски испитувања

Лабораториската анализа беше извршена во ЈЗУ „Универзитетска клиника за клиничка биохемија“ - Скопје, на почетокот, на крајот од третманот и шест месеци по завршување на терапијата. Примероците на крв беа земени со венепункција, така што дел од крвта беше ставена во епрувета со EDTA како антикоагуланс, а другиот дел од крвта во епрувета без EDTA. Правена беше анализа како на рутински, така и на посспецифични биохемиски параметри, а тоа се следниве:

- хематолошки статус, односно крвна слика која беше работена на бројач на крвни слики Sysmex,
- хепатолошки статус, односно аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин аминотрансфераза (ALT) беа работени со спектрофотометриска метода, на биохемиски анализатор Abbott Architect c8000,

- липиден статус кој вклучува TG, вкупен холестерол, HDL и LDL беа работени со спектрофотометриска метода, на биохемиски анализатор Abbott Architect c8000,
- глициден статус, односно гликемија на гладно, HbA1c и инсулинемија, при што гликемија на гладно беше работена со спектрофотометриска метода, на биохемиски анализатор Abbott Architect c8000, потоа HbA1c беше работена со имуноесеј со турбодиметриска инхибиција на биохемиски анализатор Abbott Architect c8000, а инсулинемија на гладно беше работена со ECLIA (ElectroChemiLuminiscent ImmunoAssay) на имунолошки анализатор IMULITE 2000. Потоа беше пресметана инсулинската резистенција со употреба на НОМА-IR според формулата: инсулин на гладно ($\mu\text{U/mL}$) x глюкоза во плазма (mmol/L)/22,5, при што за постоење на инсулинска резистенција се сметаше вредноста на НОМА IR ≥ 2 ,
- серумско железо и феритин, при што серумското железо беше работено со спектрофотометриска метода, на биохемиски анализатор Abbott Architect c8000, додека пак феритинот беше работен со имунотурбодиметриска метода на биохемиски анализатор Abbott Architect c8000,
- D-витамин беше работен со ECLIA (ElectroChemiLuminiscent ImmunoAssay) на имунолошки анализатор COBAS 601 Roche.
Како маркер за дефициенција се сметаше вредност на D-витамин $\leq 12 \text{ ng/ml}$, за инсуфициенција (недоволно) вредност на D-витамин меѓу 13 и 30 ng/ml , а за суфициенција (доволно) вредност $>30 \text{ ng/ml}$ за D-витамин.

3.5.4. BMI (индекс на телесна маса)

Кај сите пациенти беше пресметан BMI според формулата: тежина во $\text{kg}/(\text{висина во метри})$. BMI беше мерен во три точки, пред започнување на терапијата, веднаш по завршување на терапијата и 6 месеци по завршување на терапијата. Во зависност од висината на индексот, направена беше поделба на пациентите во четири групи:

- група 1-потхранети (каде BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$),
- група 2-нормална тежина (BMI меѓу $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$),
- група 3-натхранети (BMI меѓу 25 и $29,9 \text{ kg/m}^2$) и
- група 4-обезни (BMI над 30 kg/m^2).

3.5.5. Биопсија на црн дроб

Хепатална биопсија беше направена пред започнување со антивирусната терапија со цел да се проценат хистолошките промени на црниот дроб, односно присуството на инфламација, фиброза и евентуално цироза кај заболените пациенти со хроничен хепатитис С. Биопсијата беше изведена на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија, под ултразвучна контрола со цел одредување на местото на пункција. На означеното место за биопсија аплициравме локален анестетик, а потоа правевме и мала инцизија каде што требаше да помине иглата за биопсија. Биопсијата се правеше со помош на tru-cut пиштол за биопсија (Bard Magnum Biopsy System). Со помош на ултразвучниот апарат го следевме влезот на иглата во црниот дроб во текот

на биопсијата. Кога добро ќе се позиционираме, следеше испукување со пиштолот и на тој начин добивавме иглен цилиндер со должина од 1,9 см (понекогаш иглениот цилиндер можеше да се фрагментира на поситни парчиња). После направената биопсија, иглениот цилиндар го стававме во шише со 10% формалин, подготвено за носење во хистолошка лабораторија за понатамошна обработка на материјалот.

3.5.6. Хистолошка анализа на биоптичниот материјал и процена на инфламаторната активност и HAI (histological activity index)

Хистолошката анализа на биоптичниот материјал беше направена во хистолошката лабораторија на Институтот за патолошка анатомија при Медицински Факултет, Скопје или во хистолошката лабораторија на Универзитетската Клиника за онкологија и радиотерапија, Скопје. Стандардната хистолошка обработка за светлосно-микроскопска анализа опфаќа фиксација на материјалот во 10% неутрален формалин со времетраење од 12-24 часа, процесуирање на ткивото низ серија на алкохоли и ксилол по што следува калапење во парафин. Од парафинските блокови се сечат примероци со дебелина 4-5 микрони, се нанесуваат на предметни стакла и се бојат со стандардно haematoxilin and eosin боење.

Потоа при микроскопската анализа беше употребена Кноделовата скала за одредување на степенот на инфламација и фиброза, односно се употреби HAI (histological activity index). Со помош на Кноделовата скала се правеше процена на четири компоненти од кои првите три (перипортна и/или bridging некроза, интралобуларна дегенерација и портална инфламација) го одредуваат степенот на инфламација во црниот дроб (0=нема инфламација; 1-4=минимална инфламација; 5-8=блага инфламација; 9-12=умерена инфламација и 13-18=значајна инфламација), а четвртата компонента укажуваше на присуство на лузни-фиброза во црниот дроб при што 0=нема фиброза, а 4=значајна фиброза или цироза).

Според присуството на фибротични промени во црниот дроб, пациентите беа поделени во три групи:

- група 1 - без присуство на фиброза,
- група 2 - со присуство на фиброза и
- група 3 - со верификувана црнодробна цироза.

3.5.7. Процена на стеатоза преку ултразвучен преглед на абдомен

Стеатозата на црн дроб беше верификувана со помош на ултразвучен преглед на абдомен кој се правеше на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија. Процена на стеатозата се направи пред започнување со антивирусната терапија и после завршување на истата. Притоа стеатозата беше градуирана од 0-2 степени:

- 0-отсуство на стеатоза
- степен 1- лесен степен на стеатоза, со сосема лесно зголемена ехогеничност на црнодробниот паренхим и јасна визуелизација на дијафрагмата и сидовите на интрахепаталните крвни садови и
- степен 2 - изразена стеатоза со нарушена или никаква визуелизација на дијафрагмата и сидовите на крвните садови.

3.6. Етички аспекти на студијата

Пред почетокот на студијата, поднесокот на докторскиот труд, информираната согласност и други пропратни документи беа разгледани и одобрени од страна на Етичката комисија за истражување на луѓе при УКИМ „Медицински Факултет“- Скопје. Пациентите потпишаа писмена информирана согласност за учество во студијата, која се одвиваше во согласност со Хелсиншката декларација. Во текот на студијата беше применуван законот за заштита на лични податоци и законот за заштита на правата на пациентите во согласност процедурите на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија.

3.7. Статистичка анализа

Добиените податоци беа обработени со статистички компјутерски програм SPSS 17 for Windows. Притоа беа употребени различни статистички тестови, како што се:

- Дескриптивна статистика (аритметичка средина, стандардна девијација, стандардна грешка, медијана и интерквартален интервал) за опис на квантитативните белези,
- Фреквенции и проценти за опис на категориските белези,
- За споредување на анализираните групи беа користени независни параметарски и непараметарски тестови (Student t-test for independent samples, Chi-square тест, Fisher exact тест, Mann-Whitney тест),
- За споредување на анализираните параметри во анализираниот временски период беа користени зависни параметарски и непараметарски тестови (Student t-test for dependent samples, Wilcoxon Matched Pairs test, ANOVA Repeated – measures, Friedman ANOVA test),
- Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа со одредување на вредноста на односот на превага (OR) и 95% Confidence interval се употребени за идентификација на фактори поврзани со SVR,
- За сите анализи p вредноста $< 0,05$ се сметаше за статистички сигнификантна, а $p < 0,01$ за високо сигнификантна.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛТАТИ

4.1. ДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ИСПИТАНИТЕ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТИС С

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на 70 испитаници, пациенти со дијагностицирана хронична хепатитис С инфекција, од кои 50 (71,43%) машки пациенти и 20 (28,57%) пациенти од женски пол, со просечна возраст од $36,3 \pm 8,4$ години.

Меѓу испитаниците доминираа пациенти со HCV генотип 3 (65,71%), следено од HCV генотип 1 (31,43%).

Стабилен вирусолошки одговор, односно вирусолошки одговор по 6 месеци тераписки третман беше постигнат кај 56 (80%) пациенти.

Пред почеток на терапија, 17 (24,29%) испитаници имаа фиброза на црн дроб, 3 (4,29%) цироза, 38 (54,28%) од испитаниците имаа стеатотични црнодробни промени.

Табела 1

Варијабла	n (%)
Пол	
машки	50 (71,43)
женски	20 (28,57)
Возраст	
mean \pm SD (min-max)	36,3 \pm 8,4 (23 – 64)
Зависност	
да	40 (57,14)
не	30(42,86)
HCV генотип	
1	22 (31,43)
2	1 (1,43)
3	46 (65,71)
4	1 (1,43)
Виремија	
ниска	37 (52,86)
висока	33 (47,14)
SVR (вирусолошки одговор)	
да	56 (80)
не	14 (20)
Фиброза	
нема фиброза	50 (71,43)
има фиброза	17 (24,29)
цироза	3 (4,29)
Стеатоза	
нема	32 (45,71)
лесен степен	34 (48,57)
изразен степен	4 (5,72)

4.2. КОМПАРАЦИЈА ПОМЕЃУ ДВАТА ТИПА НА ТЕРАПИЈА (КОМБИНАЦИЈА НА АТОРВАСТАТИН СО СТАНДАРДНА АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЈА И САМО СТАНДАРДНА АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЈА) И НИВНО ВЛИЈАНИЕ НА SVR

Заради остварување на примарната цел на истражувањето испитаниците беа поделени во две групи: **група I**, во која беа вклучени 35 пациенти кои примаа комбинирана терапија (стандардна антивирусна терапија и антилипемична терапија Аторвастатин) и **група II**, исто така од 35 пациенти кои примаа само стандардна антивирусна терапија.

Половата структура на испитаниците беше презентирана со 50 (71,43%) машки пациенти и 20 (28,57%) пациенти од женски пол.

Машките пациенти несигнификантно почесто беа застапени во групата со стандардна антивирусна терапија (77,14%, 65,71% консеквентно) ($p=0,29$).

Табела 2

пол	n (%)	група I n (%)	група II n (%)	p value
машки	50 (71,43)	27 (77,14)	23 (65,71)	p=0,29
женски	20 (28,57)	8 (22,86)	12 (34,29)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Chi-square test)

Двете групи испитаници несигнификантно се разликуваа во однос на просечната возраст ($36,37 \pm 7,7$ vs $36,23 \pm 9,1$) ($p=0,94$).

Табела 3

варијабла	група I		група II		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
возраст	35	$36,37 \pm 7,7$	35	$36,23 \pm 9,1$	p=0,94

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Student t test)

Во оваа група на пациенти со хронична хепатитис С инфекција 40 (57,14%) пациенти беа зависници, од кои 23 (65,71%) во група I и 17 (48,57%) во група II. Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во дистрибуцијата на пациенти зависници и независници, меѓу групата која примаше и не примаше антилипемична терапија.

Во табела 4 прикажана е и дистрибуцијата на пациентите од целата група и од двете анализирани групи, во однос на фреквенцијата на HCV генотиповите.

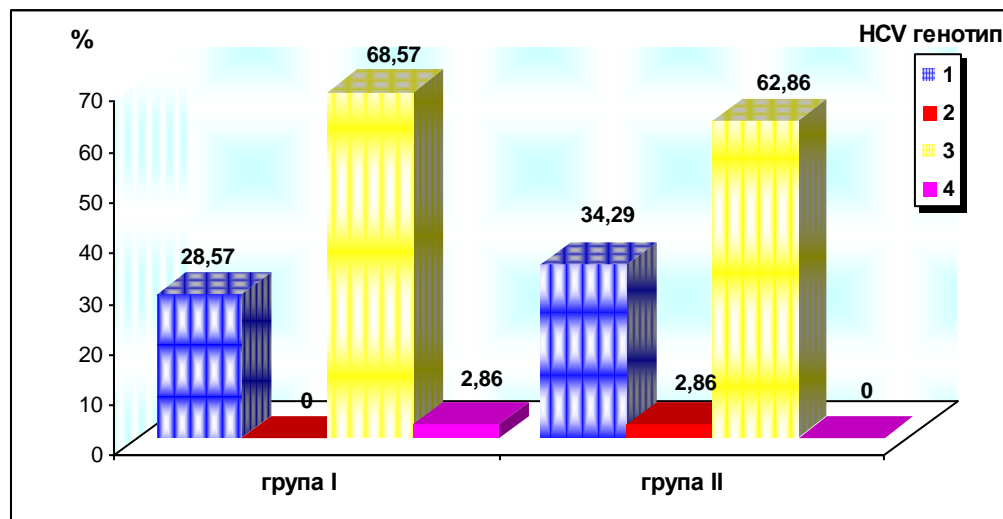
Резултатите покажуваат дека HCV генотипот 3 имаше најголема фреквенција на застапеност (65,71%), следено од HCV генотипот 1 (31,43%) и HCV генотипот 2 и 4, кои беа детектирани кај еден пациент.

Во однос на генотипската дистрибуција во двете групи, беше регистрирана несигнификантна разлика, со почеста застапеност на генотипот 1 во групата која не примаше Аторвастатин (28,57%, 34,29% консеквентно), а почеста застапеност на генотип 3 во групата која примаше антилипемична терапија (68,57%, 62,86% следствено).

Табела 4

варијабла	n (%)	група I n (%)	група II n (%)	p value
Зависност				
Да	40 (57,14)	23 (65,71)	17 (48,57)	p=0,15
Не	30 (42,86)	12 (34,29)	18 (51,43)	
HCV генотип				
1	22 (31,43)	10 (28,57)	12 (34,29)	Fisher exact, p=0,7
2	1 (1,43)	0	1 (2,86)	
3	46 (65,71)	24 (68,57)	22 (62,86)	
4	1 (1,43)	1 (2,86)	0	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Chi-square test)

Слика 1

Ниска виремија беше регистрирана кај 37 (52,86%) пациенти, висока кај 33 (47,14%). Во групата која примаше антилипемична терапија поголем беше процентот на испитаници со ниска виремија (57,14%), додека во групата без антилипемична терапија поголем беше процентот на испитаници со висока виремија (51,43%). Но, статистички не беше потврдена сигнификантна разлика во дистрибуцијата на пациенти со ниска и висока виремија, а во зависност од начинот на нивно лекување (p=0,47).

Вирусолошкиот одговор кај испитаниците беше одредуван по 12 неделен третман, на крај на третманот и 6 месеци по третманот.

Ран вирусолошки одговор беше постигнат кај 45 (93,75%) пациенти, кај 22 (95,65%) во групата со Аторвастатин и кај 23 (92%) во групата без антилипемична терапија.

Вирусолошки одговор на крај на третманот беше постигнат кај 53 (85,48%) пациенти, односно кај 25 (89,29%) во групата со Аторвастатин и кај 28 (82,35%) во групата без Аторвастатин.

Стабилен вирусолошки одговор, односно вирусолошки одговор по 6 месеци терапија беше постигнат кај 56 (80%) пациенти, кај 30 (85,71%) во групата со антилипемична терапија и кај 26 (74,29%) во групата без додатна антилипемична терапија.

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата меѓу групата со и без антилипемична терапија, а во однос на зачестеноста на постигнат ран вирусолошки одговор ($p=1,0$), вирусолошки одговор на крај на третманот ($p=0,49$) и 6 месеци по завршениот третман ($p=0,23$).

Табела 5

варијабла	n (%)	група I n (%)	група II n (%)	p value
виремија				
ниска	37(52,86)	20 (57,14)	17 (48,57)	p=0,47
висока	33(47,14)	15 (42,86)	18 (51,43)	
вирусолошки одговор EVR				
да	45(93,75)	22 (95,65)	23 (92)	Fisher exact, p=1,0
не	(36,25)	1 (4,35)	2 (8)	
вирусолошки одговор ETR				
да	53(85,48)	25 (89,29)	28 (82,35)	Fisher exact, p=0,49
не	9(14,52)	3 (10,71)	6 (17,65)	
вирусолошки одговор SVR				
да	56(80)	30 (85,71)	26 (74,29)	p=0,23
не	14(20)	5 (14,29)	9 (25,71)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

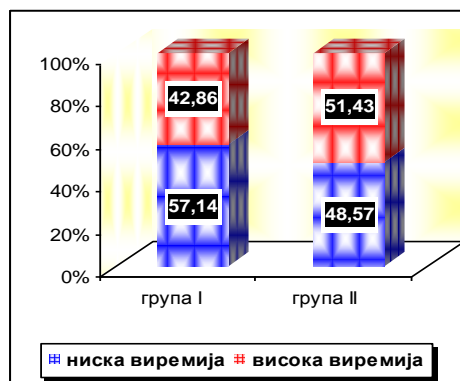
p (Chi-square test)

EVR (ран вирусолошки одговор-по 12 недели терапија)

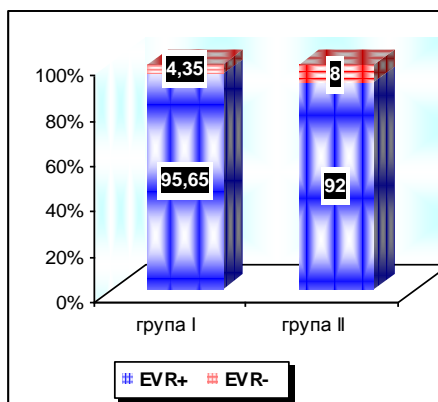
ETR (вирусолошки одговор на крај на терапија)

SVR (стабилен вирусолошки одговор – по 6 месеци терапија)

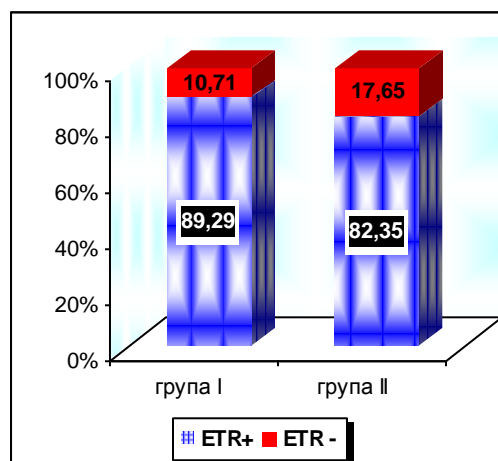
Слика 2



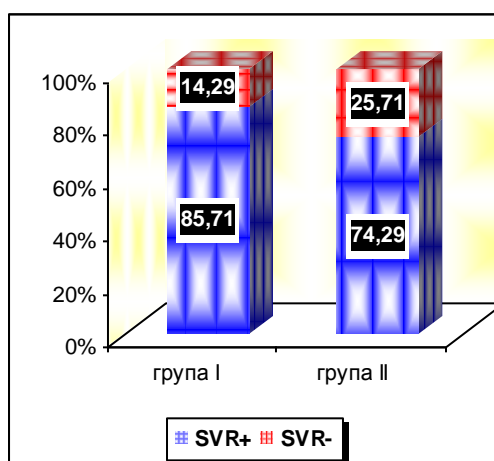
Слика 3



Слика 4



Слика 5



Во групата испитаници кои примаа Аторвастатин, стабилен вирусолошки одговор беше постигнат значително почесто кај пациентите со генотип 3 споредено со генотип 1 (95,83% vs 60%, $p=0,019$).

Табела 6

HCV генотип кај пациенти со Аторвастатин	SVR n (%)	NVR n (%)	p value
1	6 (60)	4 (40)	Fisher exact, $p=0,019$
3	23 (95,83)	1 (4,17)	

Резултатите во табела 7 ја прикажуваат инфламаторната активност во црнодробниот паренхим добиен од биоптичен материјал, анализиран преку Knodell score. Скор 2 беше регистриран кај најголем број испитаници и во целата група (32,84%) и во двете анализирани групи (38,24%, 27,27% следствено).

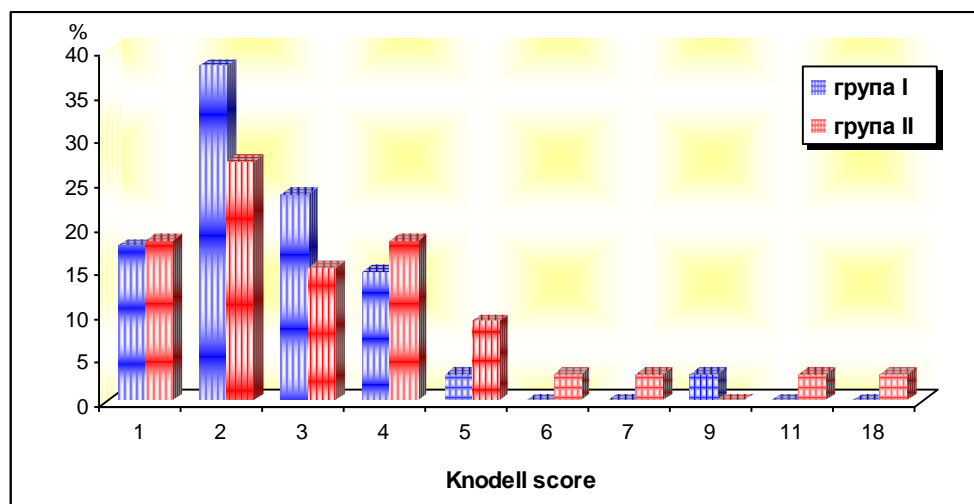
Не беше регистрирана статистички сигнификантна разлика во вредноста на Knodell score меѓу двете групи ($p=0,24$).

Табела 7

Кnodell score (HAI)	n (%)	група I n (%)	група II n (%)	p value
1	12 (17,91)	6 (17,65)	6 (18,18)	$p=0,24$
2	22 (32,84)	13 (38,24)	9 (27,27)	
3	13 (19,4)	8 (23,53)	5 (15,15)	
4	11 (16,42)	5 (14,71)	6 (18,18)	
5	4 (5,97)	1 (2,94)	3 (9,09)	
6	1 (1,49)	0	1 (3,03)	
7	1 (1,49)	0	1 (3,03)	
9	1 (1,49)	1 (2,94)	0	
11	1 (1,49)	0	1 (3,03)	
18	1 (1,49)	0	1 (3,03)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин); p (Mann-Whitney test)

Слика 6



Фиброзни промени беа регистрирани кај 17 (24,29%) испитаници, односно кај 7 (20%) од групата со Аторвастатин и незначително почесто во групата само со стандардна антивиремична терапија - 10 (28,57).

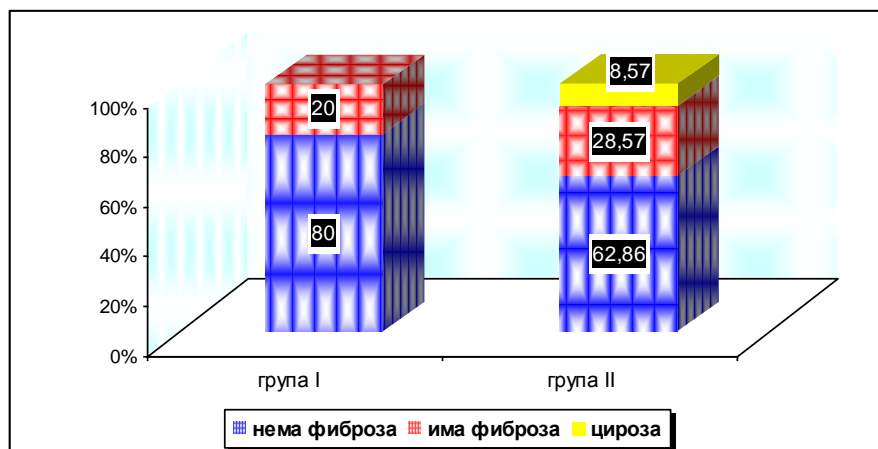
Циротични промени беа дијагностицирани само кај 3 пациенти, сите од групата без антилипидна терапија.

Табела 8

варијабла	n (%)	група I n (%)	група II n (%)	p value
фиброза				
нема	50 (71,43)	28 (80)	22 (62,86)	Fisher exact, p=0,165
има	17 (24,29)	7 (20)	10 (28,57)	
цироза	3 (4,29)	0	3 (8,57)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Chi-square test)

Слика 7



Уреден ултразвучен наод на црн дроб, лесен и изразен степен на стеатоза беше несигнификантно различен наод пред третман меѓу двете групи испитаници ($p=0,6$).

Испитаниците со и без дополнителна антилипемична терапија несигнификантно се разликуваа во однос на варијаблата нема стеатоза и лесен степен на стеатоза и по завршениот третман ($p=0,17$).

На пример, кај 34 (48,57%) испитаници ехотомографски беше дијагностицирана хепатална стеатоза од лесен степен, 19 (54,29%) во групата со антилипемична терапија, 15 (42,86%) во групата со стандардна терапија. Изразена стеатоза имаа 4 пациенти подеднакво распоредени во двете анализирани групи.

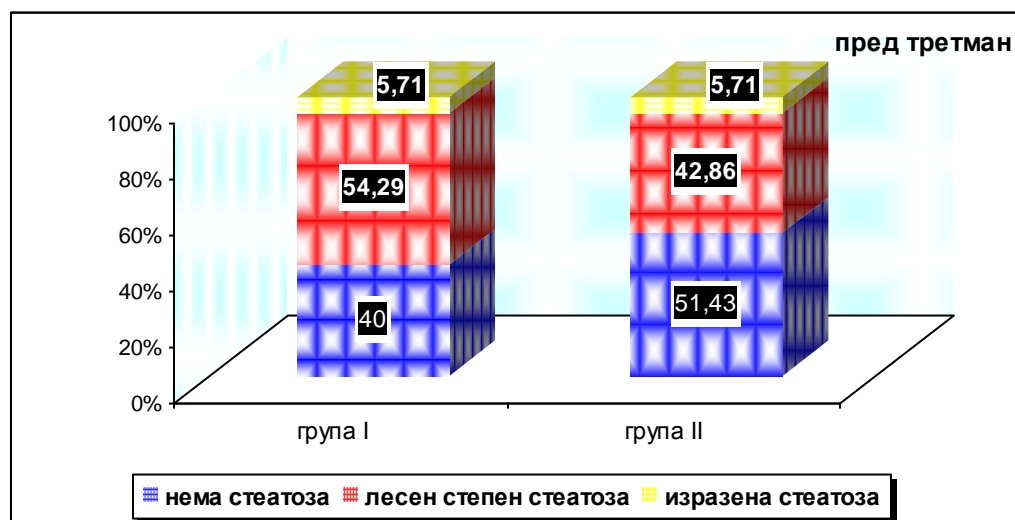
По завршениот третман кај испитаниците беше дијагностициран само лесен степен на стеатоза - 21 (43,75), односно кај 50% од групата со Аторвастатин, и кај 28,57% од групата без Аторвастатин.

Табела 9

варијабла	n (%)	група I n (%)	група II n (%)	p value
стеатоза пред третман				
Нема	32 (45,71)	14 (40)	18 (51,43)	Fisher exact, $p=0,6$
лесен степен	34 (48,57)	19 (54,29)	15 (42,86)	
Изразена	4 (5,71)	2 (5,71)	2 (5,71)	
стеатоза по третман				
Нема	27 (56,25)	17 (50)	10 (71,43)	$p=0,17$
лесен степен	21 (43,75)	17 (50)	4 (28,57)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Chi-square test)

Слика 8



Пациентите кои примаа дополнителна терапија со Аторвастатин и оние кои примаа само стандардна антивирусна терапија имаа несигнификантно различен просечен ВМІ во сите анализирани временски точки: пред третман ($p=0,64$), на крај од третманот ($p=0,87$) и шест месеци по завршениот третман ($p=0,95$).

Табела 10

ВМІ	група I		група II		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
BT	35	25,77 \pm 4,2	35	25,27 \pm 4,6	p=0,64
ET	35	23,83 \pm 3,6	35	23,68 \pm 4,3	p=0,87
AT	35	24,97 \pm 3,7	35	25,03 \pm 4,5	p=0,95

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

p (Student t test)

Вредностите на ВМІ ги анализиравме и во 4 групи, односно категории, како потхранети пациенти, пациенти со нормален индекс на телесна маса, натхранети и обезни пациенти.

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на потхранети пациенти, пациенти со нормална телесна тежина, натхранети и обезни, а во зависност од видот на терапискиот третман, во целиот анализиран период ($p=0,95$, $p=0,84$ и $p=0,305$ следствено).

Табела 11

варијабла	n (%)	група I n (%)	група II n (%)	p value
ВМІ – групи (BT)				
потхранети	2	1 (2,86)	1 (2,86)	Fisher exact, p=0,95
нормални	29	14 (40)	15 (42,86)	
натхранети	28	15 (42,86)	13 (37,14)	
обезни	11	5 (14,29)	6 (17,14)	
ВМІ – групи (ET)				
потхранети	4	2 (5,71)	2 (5,71)	Fisher exact, p=0,84
нормални	37	17 (48,57)	20 (57,14)	
натхранети	26	15 (42,86)	11 (31,43)	
обезни	3	1 (2,86)	2 (5,71)	
ВМІ – групи (AT)				
потхранети	1	1 (2,86)	0	Fisher exact, p=0,305
нормални	35	17 (48,57)	18 (51,43)	
натхранети	26	15 (42,86)	11 (31,43)	
обезни	8	2 (5,71)	6 (17,14)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

Во табела 12 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности, како и медијални и рангови вредности за хепаталните ензими AST и ALT во целиот анализиран период.

Табела 12

варијабла	N	mean \pm SD	min - max	median(IQR)
AST (U/L)				
BT	70	72,53 \pm 75,2	18 – 582	57 (38 – 81)
ET	70	30,16 \pm 15,6	13 – 97	25 (18 – 36)
AT	70	27,87 \pm 18,1	14 – 109	23 (18 – 28)
ALT (U/L)				
BT	70	108,86 \pm 89,7	14 – 558	81 (56 – 135)
ET	70	31,71 \pm 28,9	10 – 221	25,5 (15 – 38)
AT	70	28,76 \pm 25,1	8 – 146	20,5 (14 – 32)

Двете групи испитаници не се разликуваа сигнификантно во однос на хепаталниот ензимски статус во целиот анализиран период.

Вредностите на AST беа несигнификантно повисоки во групата која примаше само стандардна антивирусна терапија споредено со групата со дополнителна антилипемична терапија, пред почеток на терапија и на крај на лекувањето ($p=0,44$, $p=0,27$ консеквентно), додека несигнификантно пониски 6 месеци по завршеното лекување.

ALT, исто така имаше несигнификантно различни вредности меѓу двете групи пред почеток на терапија ($p=0,73$) и на контролните прегледи, направени на крај на лекување ($p=0,08$) и 6 месеци по завршено лекување ($p=0,2$).

Табела 13

	група I			група II			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
AST (U/L)							
BT	35	63,6 \pm 45,3	50 (38-73)	35	81,46 \pm 96,3	59 (38-85)	0,44
ET	35	28,91 \pm 16,2	24 (18-36)	35	31,4 \pm 15,04	29 (20-8)	0,27
AT	35	29,6 \pm 19,3	23 (19-31)	35	26,14 \pm 17,1	20 (18-8)	0,48
ALT (U/L)							
BT	35	99,97 \pm 68,9	80 (54-135)	35	117,7 \pm 106,8	82 (56-44)	0,73
ET	35	30,63 \pm 36,2	22 (14-31)	35	32,8 \pm 19,4	30 (19-40)	0,08
AT	35	29,11 \pm 30,9	18 (13-29)	35	28,4 \pm 17,9	25 (17-36)	0,2

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Mann-Whitney test)

Во табела 14 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности, како и медијални и рангови вредности за триглицеридите во анализираниот период.

Табела 14

варијабла	n	mean \pm SD	min - max	median(IQR)
TG (mmol/L)				
BT	70	1,15 \pm 0,6	0,4 – 3,1	1 (0,7 – 1,3)
ET	70	1,55 \pm 1,7	0,4 – 14,6	1,2 (0,9 – 1,8)
AT	70	1,32 \pm 0,7	0,4 – 4,3	1,1 (0,9 – 1,6)

Статистички несигнификантни беа разликите меѓу двете групи во однос на базичните (пред терапија) и контролни вредности на TG (на крај и 6 месеци по терапија) ($p=0,9$, $p=0,8$, $p=0,9$ консеквентно).

Табела 15

TG (mmol/L)	група I			група II			p value
	n (%)	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
BT	35	1,17 \pm 0,6	1 (0,7-1,7)	35	1,14 \pm 0,6	1 (0,8-1,3)	0,9
ET	35	1,39 \pm 0,6	1,2 (0,9-1,9)	35	1,71 \pm 2,3	1,2 (0,9-1,8)	0,8
AT	35	1,32 \pm 0,6	1 (0,9-1,7)	35	1,32 \pm 0,7	1,1 (0,9-1,5)	0,9

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Mann-Whitney test)

Зголемени вредности на триглицериди пред почеток на третман беа регистрирани кај 8 (61,54) испитаници кои примаа Аторвастатин и кај 5 (38,46%) без Аторвастатин.

На крајот од третманот половина испитаници од двете групи имаа зголемени вредности кои отстапуваат од нормалните, додека контролните вредности на триглицериди по 6 месеци од завршеното лекување беа покачени кај 8 (61,54) испитаници кои примаа Аторвастатин и кај 5 испитаници (38,46%) без Аторвастатин.

Тестираните разлики меѓу двете групи испитаници, во однос на дистрибуцијата на нормални и покачени вредности на TG, не се потврдија како сигнификантни во сите три анализирани временски точки.

Табела 16

	TG (mmol/L)	група I n (%)	група II n (%)	p value
BT	нормални вредности покачени	27 (47,37) 8 (61,54)	30 (52,63) 5 (38,46)	p=0,36
ET	нормални вредности покачени	26 (50) 9 (50)	26 (50) 9 (50)	
AT	нормални вредности покачени	27 (47,37) 8 (61,54)	30 (52,63) 5 (38,46)	p=0,36

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Chi-square test)

Во табела 17 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности за холестерол пред терапија, како и просечните, минималните, максималните, медијалните и ранговите вредности на холестерол на крај од терапијата и 6 месеци потоа.

Табела 17

Варијабла	n	mean \pm SD	min - max	median(IQR)
Cholesterol (mmol/L)				
BT	70	4,27 \pm 1,1	2,2 – 8,6	
ET	70	4,13 \pm 1,1	2 – 8,5	4,05 (3,4 – 4,6)
AT	70	4,68 \pm 1,2	2,5 – 9,2	4,45 (3,9 – 5,3)

Пред почеток на терапијата, двете групи испитаници имаа несигнификантно различни вредности на холестерол ($p=0,73$).

На крајот на терапискиот третман, во групата пациенти која примаше дополнителна антилипемична терапија беа измерени сигнификантно пониски вредности на холестерол во споредба со групата која беше третирана само со стандардна терапија ($p=0,0008$). Медијалните вредности на холестерол на крајот од лекувањето беа 3,6 ранг 2,9-4,3 во групата со Аторвастатин и 4,4 ранг 4-4,8 во групата без Аторвастатин.

И по 6 месеци од завршеното лекување, пациентите кои покрај антивирусна терапија примаа и Аторвастатин имаа сигнификантно пониски вредности на холестерол од пациентите кои примаа само антивирусна терапија ($p=0,038$). Медијалните вредности на холестерол на контролата по 6 месеци од завршеното лекување, во групата со и без Аторвастатин беа 4,2 ранг 3,64-4,9 и 4,7 ранг 4,2-5,5 следствено.

Табела 18

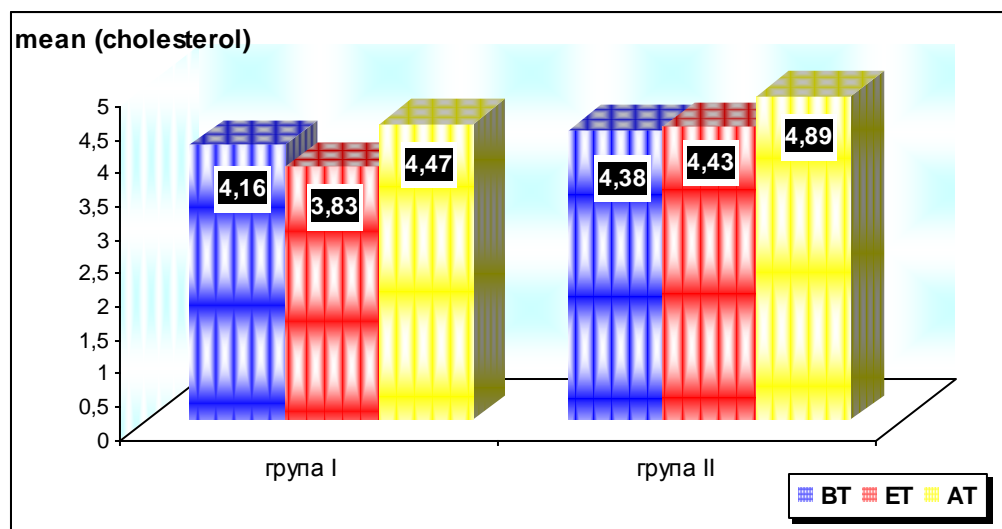
Cholesterol (mmol/L)	група I			група II			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
BT	35	4,16 \pm 1,3		35	4,38 \pm 0,9		^a 0,41
ET	35	3,83 \pm 1,3	3,6 (2,9-4,3)	35	4,43 \pm 0,7	4,4 (4-4,8)	^b 0,0008**
AT	35	4,47 \pm 1,4	4,2 (3,64-4,9)	35	4,89 \pm 1,1	4,7(4,2-5,5)	^b 0,038*

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Слика 9



Разликата во дистрибуцијата на нормалните и зголемени вредности на холестерол, меѓу групата со и без Аторвастатин беа несигнификантно различни во целиот анализиран период.

По 6 месеци од завршеното лекување, вредности на холестерол повисоки од референтните незначително поретко имаа испитаниците кои примаа како дополнителна терапија и Аторвастатин (38,89%, 61,11% консеквентно).

Табела 19

	Cholesterol (mmol/L)	група I n (%)	група II n (%)	p value
BT	нормални вредности	28 (47,46)	31 (52,54)	p=0,32
	Покачени	7 (63,64)	4 (36,36)	
ET	нормални вредности	30 (50)	30 (50)	
	Покачени	5 (50)	5 (50)	
AT	нормални вредности	28 (53,85)	24 (46,15)	p=0,27
	Покачени	7 (38,89)	11 (61,11)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Chi-square test)

Во табела 20 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности за HDL пред терапија, како и просечните, минималните, максималните, медијалните и ранговите вредности на HDL, на крај од терапијата и 6 месеци потоа.

Табела 20

Варијабла	n	mean ± SD	min - max	median(IQR)
HDL (mmol/L)				
BT	70	1,15 ± 0,3	0,42 – 2,0	
ET	70	1,04 ± 0,3	0,5 – 2,36	0,99 (0,82 – 1,25)
AT	70	1,2 ± 0,3	0,7 – 2,32	1,1 (1 – 1,4)

Пред почеток на третманот, испитаниците од двете групи имаа во просек несигнификантно различни вредности на HDL (p=0,5).

За вредност на p=0,02 се потврди сигнификантна разлика во вредностите на HDL на крајот на третманот со комбинирана терапија и третманот само со стандардна антивирусна терапија. Медијалните вредности на овој параметар во групата со дополнителна антилипемична терапија изнесуваа 0,9 ранг 0,78-1, а 1 ранг 0,9-1,4 во групата без дополнителна терапија со антилипемик.

По период од 6 месеци по завршеното лекување, разликите во вредностите на HDL меѓу двете групи повторно беа статистички несигнификантни (p=0,36).

Табела 21

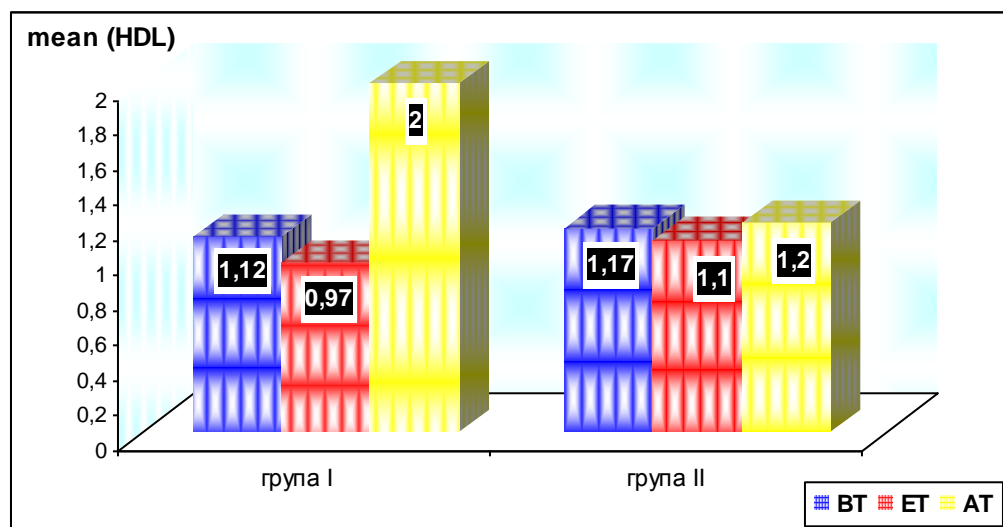
HDL (mmol/L)	група I			група II			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	n	mean ± SD	median(IQR)	
BT	35	1,12 ± 0,3		35	1,17 ± 0,3		^a 0,5
ET	35	0,97 ± 0,3	0,9 (0,78-1)	35	1,1 ± 0,3	1 (0,9-1,4)	^b 0,02*
AT	35	2,0 ± 0,35	1,01 (1-1,44)	35	1,2 ± 0,2	1,14 (1-1,4)	^b 0,36

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

*p<0,05

Слика 10



Процентот на пациенти со намалени вредности на HDL пред третман беше 48% во групата со Аторвастатин и 52% во групата без антилипемична терапија и овие вредности беа несигнификантно различни ($p=0,8$).

На крајот на третманот и 6 месеци по завршениот третман, вредности кои отстапуваат од референтните значително почесто беа регистрирани во групата со Аторвастатин (58,7% vs 41,3%; $p=0,022$) и (67,86% vs 32,14%; $p=0,0076$) консеквентно.

Табела 22

	HDL (mmol/L)	група I n (%)	група II n (%)	p value
BT	нормални вредности	23 (51,11)	22 (48,89)	$p=0,8$
	Намалени	12 (48)	13 (52)	
ET	нормални вредности	7 (30,43)	16 (69,57)	$p=0,022^*$
	Намалени	27 (58,7)	19 (41,3)	
	Покачени	1 (100)	0	
AT	нормални вредности	15 (36,59)	26 (63,41)	$p=0,0076^{**}$
	Намалени	19 (67,86)	9 (32,14)	
	Покачени	1 (100)	0	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
 $p(\text{Chi-square test})$ * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Во табела 23 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности за LDL пред терапија, на крај од терапијата и 6 месеци потоа кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција.

Табела 23

Варијабла	N	mean \pm SD	min - max
LDL (mmol/L)			
BT	70	2,54 \pm 0,96	1,2 – 6,5
ET	70	2,36 \pm 0,9	0,7 – 6
AT	70	2,91 \pm 1,2	1,3 – 7,4

Во целиот анализиран период статистички несигнификантни беа разликите во просечните вредности на LDL меѓу групата пациенти со и без Аторвастатин ($p > 0,05$).

Табела 24

LDL (mmol/L)	група I		група II		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
BT	35	2,47 \pm 1,1	35	2,61 \pm 0,8	p=0,53
ET	35	2,16 \pm 1,1	35	2,56 \pm 0,6	p=0,06
AT	35	2,77 \pm 1,2	35	3,04 \pm 1,1	p=0,33

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p(Student t test)

Статистички несигнификантни беа разликите и во дистрибуцијата на нормални, намалени и покачени вредности на LDL меѓу групата пациенти со и без Аторвастатин пред терапија ($p=0,3$), на крајот на лекувањето ($p=0,28$) и 6 месеци по завршеното лекување ($p=0,62$).

Табела 25

	LDL (mmol/L)	група I n (%)	група II n (%)	p value
BT	нормални вредности	13 (40,63)	19 (59,38)	p=0,3
	намалени	17 (60,71)	11 (39,29)	
	покачени	5 (50)	5 (50)	
ET	нормални вредности	13 (40,63)	19 (59,38)	p=0,28
	намалени	18 (62,07)	11 (37,93)	
	покачени	4 (44,44)	5 (55,56)	
AT	нормални вредности	16 (50)	16 (50)	p=0,62
	намалени	11 (57,89)	8 (42,11)	
	покачени	8 (42,11)	11 (57,89)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Chi-square test)

Во табела 26 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности за гликемија пред терапија, на крај од терапијата и 6 месеци потоа кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција.

Табела 26

Варијабла	n	mean \pm SD	min - max
Glicemia (mmol/L)			
BT	70	5,38 \pm 0,7	3,8 – 6,8
ET	70	5,1 \pm 0,8	3,35 – 7,5
AT	70	5,27 \pm 0,7	3,86 – 6,7

Пред почеток на терапија немаше сигнификантна разлика во просечните вредности на гликемија меѓу група I и група II ($p=0,7$).

На крај на терапијата просечната гликемија беше сигнификантно пониска во групата пациенти кои покрај стандардна антивирусна терапија примале и антилипемична (4,92 \pm 0,7 vs 5,28 \pm 0,8; $p=0,049$), додека контролните вредности по 6 месеци од завршеното лекување беа несигнификантно пониски (5,19 \pm 0,7 vs 5,34 \pm 0,6; $p=0,415$).

Табела 27

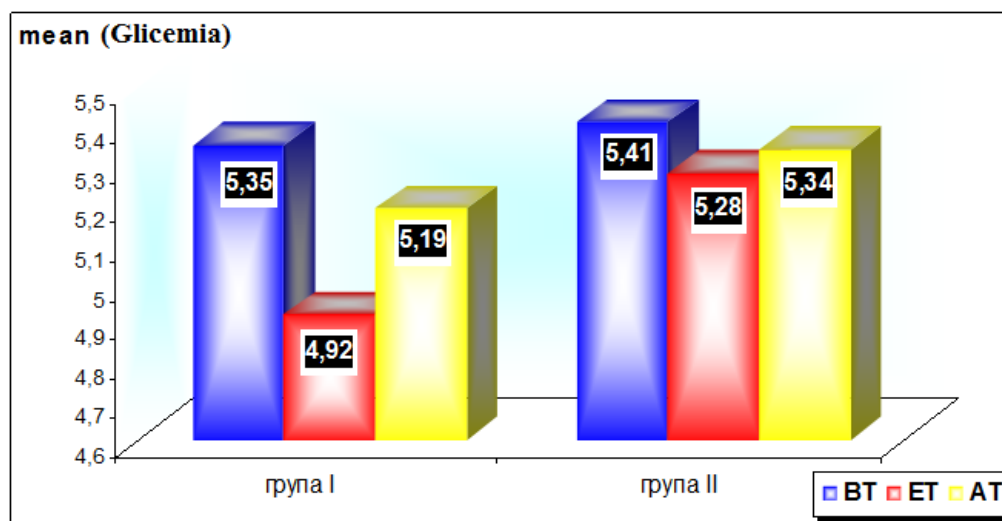
Glicemia (mmol/L)	група I		група II		p value
	n	mean ± SD	n	mean ± SD	
BT	35	5,35 ± 0,7	35	5,41 ± 0,7	p=0,7
ET	35	4,92 ± 0,7	35	5,28 ± 0,8	p=0,049*
AT	35	5,19 ± 0,7	35	5,34 ± 0,6	p=0,415

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

p (Student t test)

*p<0,05

Слика 11



Во табела 28 прикажани се просечните, минималните и максимални, медијалните и ранговите вредности за инсулинемија пред терапија, како и просечните, минималните и максималните вредности по завршеното лекување и 6 месеци потоа.

Табела 28

варијабла	n	mean ± SD	min - max	median(IQR)
Insulinemia (μIU/ml)				
BT	64	12,45 ± 10,8	2 – 46,8	10,75 (5,24 – 14,45)
ET	55	12,49 ± 9,8	2 – 53,6	
AT	46	12,32 ± 9,3	2 – 38,2	

Вредностите на инсулинемија пред почеток на терапија беа несигнификантно различни меѓу двете групи пациенти (p=0,72).

На крајот од терапискиот третман, во групата со Аторвастатин беа измерени просечни вредности за инсулинемија од 9,53±7,6, кои беа сигнификантно пониски споредено со групата без Аторвастатин, во која беа измерени просечни вредности од 10,86±7,4 (p=0,032).

По 6 месеци од завршениот тераписки програм во групата со Аторвастатин беа измерени несигнификантно повисоки просечни вредности на инсулинемија во споредба со групата без антилипемична терапија (p=0,33).

Табела 29

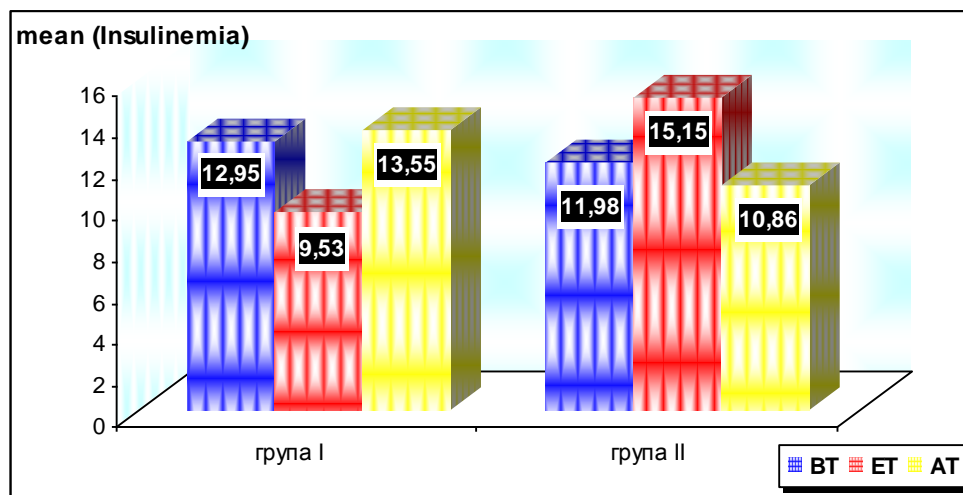
Insulinemia (μ IU/ml)	група I			група II			p value
	N	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
BT	31	12,95 \pm 11,1	10,7 (5,64-13,9)	33	11,98 \pm 10,7	10,8 (4,5-16,8)	^b 0,72
ET	26	9,53 \pm 7,6		29	15,15 \pm 10,9		^a 0,032*
AT	25	13,55 \pm 10,6		21	10,86 \pm 7,4		^a 0,33

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

*p<0,05

Слика 12



Во табела 30 прикажани се просечните, минималните, максималните, медијалните и ранговите вредности на HOMA IR индексот, пред почеток, на крај од терапијата и 6 месеци потоа.

Табела 30

варијабла	n	mean \pm SD	min - max	median(IQR)
HOMA-IR				
BT	64	2,96 \pm 2,7	0,36 – 12,81	2,2 (1,24 – 3,63)
ET	55	2,87 \pm 2,9	0,27 – 17,87	2 (1,09 – 3,39)
AT	46	2,82 \pm 2,3	0,36 – 10,65	1,94 (0,89 – 4,23)

Двете групи испитаници имаа несигнификантно различни вредности на HOMA-IR индексот, пред почеток на третман и 6 месеци по завршениот третман ($p=0,67$, $p=0,45$ следствено), а сигнификантно различни на крајот од третманот ($p=0,01$). Во група I на крајот од третманот беа регистрирани сигнификантно пониски вредности за HOMA IR, медијални вредности од 1,335 ранг 0,8-3,06, за разлика од група II, медијални вредности од 2,43 ранг 1,73-3,9.

Табела 31

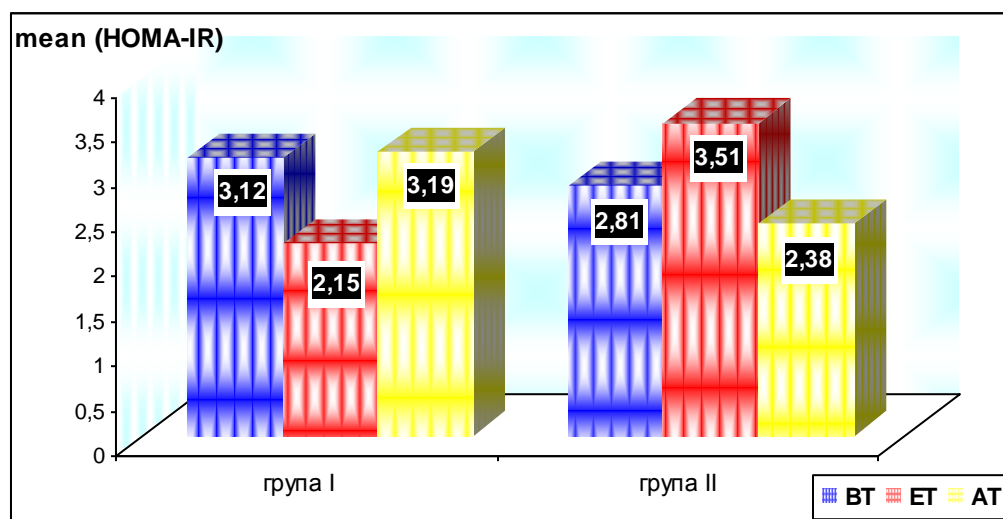
НОМА-IR	група I			група II			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
BT	31	3,12 \pm 3,04	2,27 (1,4-3,47)	33	2,81 \pm 2,5	1,86 (1,1-3,7)	0,67
ET	26	2,15 \pm 2,1	1,335 (0,8-3,06)	29	3,51 \pm 3,4	2,43 (1,73-3,9)	0,01*
AT	25	3,19 \pm 2,7	2,24 (1,25-4,96)	21	2,38 \pm 1,7	1,78 (0,89-3,78)	0,45

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

p (Mann-Whitney test)

*p<0,05

Слика 13



НОМА-IR индекс поголем од 2 несигнификантно почесто пред третман и 6 месеци по завршен третман имаа пациентите од групата со Аторвастатин ($p=0,44$, $p=0,54$ следствено), а пациентите без Аторвастатин на крај од третманот ($p=0,13$).

Табела 32

	НОМА-IR	Група I n (%)	Група II n (%)	p value
BT	<2	13 (43,33)	17 (56,67)	$p=0,44$
	>2	18 (52,94)	16 (47,06)	
ET	<2	17 (56,67)	13 (43,33)	$p=0,13$
	>2	9 (36)	16 (64)	
AT	<2	12 (50)	12 (50)	$p=0,54$
	>2	13 (59,09)	9 (40,91)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

p (Chi-square test)

Во табела 33 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални HbA1c вредности, пред терапија, на крај од терапијата и 6 месеци потоа кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција.

Табела 33

варијабла	n	mean \pm SD	min - max
HbA1c			
BT	58	5,16 \pm 0,6	3,24 – 6,02
ET	56	4,83 \pm 0,7	3,1 – 6,9
AT	46	5,19 \pm 0,6	3,9 – 7,53

Во сите три анализирани временски точки, HbA1c вредностите беа несигнификантно различни меѓу пациентите кои примаа дополнителна антилипемична терапија и оние кои не примаа ($p > 0,05$).

Табела 34

HbA1c	група I		група II		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
BT	31	5,25 \pm 0,4	27	5,07 \pm 0,8	p=0,27
ET	28	4,78 \pm 0,7	28	4,88 \pm 0,7	p=0,61
AT	25	5,08 \pm 0,4	21	5,32 \pm 0,7	p=0,16

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Student t test)

Во табела 35 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности на D3-витамиот во целиот анализиран период.

Табела 35

варијабла	n	mean \pm SD	min - max
Vit.D3			
BT	53	26,94 \pm 14,7	7,79 – 65,3
ET	57	24,48 \pm 11,8	4,67 – 51,2
AT	42	24,92 \pm 12,4	7,2 – 70

Статистички несигнификантни разлики беа регистрирани во просечните вредности на D3-витамин меѓу групата со и без дополнителна антилипемична терапија во сите три анализирани временски точки, пред почеток на терапија ($p=0,11$), на крај од терапијата ($p=0,64$) и 6 месеци по завршената терапија ($p=0,64$).

Табела 36

Vit.D3	група I		група II		p value
	N	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
BT	31	29,66 \pm 14,6	22	23,12 \pm 14,2	p=0,11
ET	28	23,72 \pm 11,6	29	25,21 \pm 12,1	p=0,64
AT	23	25,69 \pm 13,7	19	23,98 \pm 10,9	p=0,66

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p (Student t test)

Дефицит на D3-витамин незначително почесто имаа пациентите кои примаа само стандардна антивирусна терапија пред почеток на третман и на крајот од третманот, додека подеднаков број на пациенти од двете групи имаа дефицитни вредности на D3-витамин по 6 месеци од завршениот третман.

Табела 37

	Vit.D3	Група I n (%)	Група II n (%)	p value
BT	дефицит	4 (36,26)	7 (63,64)	p=0,19
	недоволно	13 (59,09)	9 (40,91)	
	доволно	14 (70)	6 (30)	
ET	дефицит	3 (42,86)	4 (57,14)	
	недоволно	16 (50)	16 (50)	
	доволно	9 (50)	9 (50)	
AT	дефицит	3 (50)	3 (50)	p=1,0
	недоволно	12 (57,14)	9 (42,86)	
	доволно	8 (53,33)	7 (46,67)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p(Chi-square test)

Во табела 38 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности на феритин во трите анализирани временски точки.

Табела 38

варијабла	n	mean ± SD	min - max
Feritin			
BT	46	141,42 ± 116,6	12,5 – 515
ET	35	315,1 ± 313,9	25,6 – 1471
AT	41	89,55 ± 68,8	9,84 – 381,8

Не беа регистрирани сигнификантни разлики во просечните вредности на феритин меѓу групите со и без Аторвастатин, пред терапија (p=0,99), на крај од терапија (p=0,53) и 6 месеци по терапија (p=0,29).

Табела 39

feritin	група I		група II		p value
	n	mean ± SD	n	mean ± SD	
BT	25	141,28 ± 125,3	21	141,58 ± 108,3	p=0,99
ET	25	336,39 ± 321,8	25	261,89 ± 302,9	p=0,53
AT	24	99,28 ± 80,8	17	75,8 ± 45,8	p=0,29

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p(Student t test)

Статистички несигнификантни без разликите во анализираниите вредности на феритин анализирани и како нормални и високи, меѓу групите со и без Аторвастатин.

По 6 месеци од завршениот третман само кај еден пациент од групата со антилипемична терапија беа измерени високи вредности на феритин.

Табела 40

	feritin	Група I n (%)	Група II n (%)	p value
BT	нормално high	22 (53,66) 3 (60)	19 (46,34) 2 (40)	Fisher exact, p=1,0
ET	нормално high	15 (62,5) 10 (90,91)	9 (37,5) 1 (9,09)	Fisher exact, p=0,12
AT	нормално high	23 (57,5) 1 (100)	17 (42,5) 0	Fisher exact, p=0,4

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

Во табела 41 прикажани се просечните вредности, минималните и максимални вредности на серумско железо во анализираниот временски период.

Табела 41

Варијабла	n	mean \pm SD	min - max
Fe ($\mu\text{mol/L}$)			
BT	51	20,32 \pm 10,2	5,1 – 44,1
ET	39	18,88 \pm 8,7	2,4 – 42,9
AT	37	18,38 \pm 10,7	4,7 – 58,3

Просечните вредности на серумско железо беа несигнификантно пониски во групата со Аторвастатин во споредба со групата без антилипемична терапија пред почеток на терапија ($p=0,19$) и 6 месеци по завршениот третман ($p=0,23$), а несигнификантно повисоки на крајот на третманот ($p=0,23$).

Табела 42

Fe ($\mu\text{mol/L}$)	група I		група II		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
BT	32	18,88 \pm 9,85	19	22,75 \pm 10,6	p=0,19
ET	24	19,27 \pm 10,2	15	18,27 \pm 5,9	p=0,73
AT	22	16,62 \pm 12,3	15	20,95 \pm 7,5	p=0,23

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)
p(Student t test)

Во табела 43 прикажана е дистрибуцијата на зачестеноста на несаканите ефекти кои се појавиле кај пациентите во текот на терапискиот третман.

Најчеста несакана реакција во групата која покрај антивирусна терапија примаше и Аторвастатин беше намалениот апетит и намалената телесна тежина (51,4%), следено од леукопенија (48,6%) и тромбоцитопенија (40%).

Хематолошките промени беа најчести несакани ефекти во групата третирана само со стандардна антивирусна терапија – леукопенија и тромбоцитопенија (51,4%, 45,7% консеквентно).

Статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи пациенти беше потврдена само во однос на зачестеноста на јавување на flu like симптоми ($p=0,023$) и косопад ($p=0,027$).

Кај пациентите од првата група значително почесто беше регистрирано појава на flu like симптоми и косопад (34,3%, 20% следствено), споредено со втората група испитаници (11,4%, 2,9% следствено).

Табела 43

Несакани ефекти	група I	група II	p value
	n (%)	n (%)	
Тромбоцитопенија	14 (40)	16 (45,7)	^a 0,63
Леукопенија	17 (48,6)	18 (51,4)	^a 0,81
Анемија	4 (11,4)	2 (5,7)	^b 0,34
flu like симптоми	12 (34,3)	4 (11,4)	^a 0,023*
Намален апетит и ТТ	18 (51,4)	13 (37,1)	^a 0,23
Косопад	7 (20)	1 (2,9)	^b 0,027*
Хипотиреоза	2 (5,7)	1 (2,9)	^b 0,5
Хипертиреоза	1 (2,9)	1 (2,9)	^b 0,75
Гадење, повраќање	1 (2,9)	1 (2,9)	^b 0,75
Замор, малаксалост	6 (17,1)	4 (11,4)	^b 0,49
Кожна алергиска реакција на лекот	1 (2,9)	0	^b 0,5
Сува кожа и слузници	2 (5,7)	0	^b 0,25
Вртоглавица	1 (2,9)	0	^b 0,5
Инфекција	1 (2,9)	0	^b 0,5
Анксиозност	10 (28,6)	7 (20)	^a 0,4
Депресија	1 (2,9)	0	^b 0,5
Кожни промени	3 (8,6)	1 (2,9)	^b 0,31
Главоболка	1 (2,9)	1 (2,9)	^b 0,75
Несоница	1 (2,9)	2 (5,7)	^b 0,5

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

^ap (Chi-square test), ^bp (Fisher exact)

* $p < 0,05$

4.3. ФАКТОРИ КОИ ВЛИЈААТ НА ПОСТИГНУВАЊЕ НА СТАБИЛЕН ВИРУСОЛОШКИ ОДГОВОР И ВЛИЈАНИЕ НА ПОСТИГНАТИОТ ОДГОВОР ВРЗ МЕТАБОЛИЧКИТЕ АБНОРМАЛНОСТИ

За реализација на секундарните цели, пациентите беа поделени во зависност од постигнатиот вирусолошки одговор во две групи: во група со стабилен вирусолошки одговор - **SVR** и група кои немаа постигнат соодветен вирусолошки одговор - **NVR**.

Во нашата анализирана група пациенти со хронична хепатитис С вирусна инфекција стабилен вирусолошки одговор беше постигнат кај 56 (80%) испитаници.

Во однос на асоцираноста на стабилен вирусолошки одговор со полот на пациентите, резултатите покажаа дека по 6 месеци од завршениот терапевски третман, процентот на пациенти со SVR беше поголем во групата женски пациенти споредено со машките (85% vs 78%). Но, статистички разликата во дистрибуцијата на машки и женски испитаници во однос на постигнување на стабилен вирусолошки одговор не се потврди како сигнификантна ($p=0,7$).

Табела 44

пол	SVR		NVR		p value
	n	(%)	n	(%)	
машки	39	(78)	11	(22)	Fisher exact, $p=0,7$
женски	17	(85)	3	(15)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

Возраста на пациентите имаше сигнификантно влијание на постигнување стабилен вирусолошки одговор ($p=0,002$). Испитаниците со SVR беа значително помлади во споредба со оние кај кои SVR не беше постигнат. Просечната возраст на пациентите со стабилен вирусолошки одговор беше $34,8 \pm 7,5$, наспроти $42,28 \pm 9,1$, колку што беше просечната возраст на пациентите кои не постигнаа стабилен вирусолошки одговор.

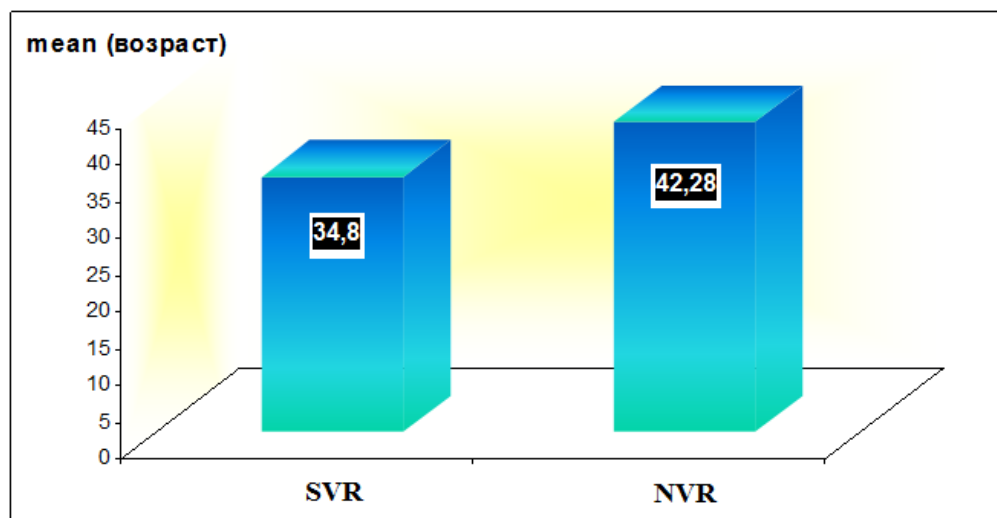
Табела 45

варијабла	SVR		NVR		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
возраст	56	$34,8 \pm 7,5$	14	$42,28 \pm 9,1$	$p=0,002^{**}$

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

P (Student t test) $^{**}p<0,01$

Слика 14



Стабилен вирусолошки одговор незначително почесто беше постигнат кај поранешните зависници од наркотици (82,5% vs 76,67%; $p=0,55$).

Резултатите од истражувањето покажаа значително влијание на HCV генотипот врз постигнување SVR, односно статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во дистрибуцијата на HCV генотип 1, 2, 3 и 4 меѓу групите со стабилен и отсутен вирусолошки одговор ($p=0,003$).

Во групата пациенти со HCV генотип 1, стабилен вирусолошки одговор беше постигнат кај 54,55%, кај останатите 45,45% не беше постигнат. Во групата со HCV генотип 3 дури 91,3% од испитаниците постигнаа SVR. Стабилен вирусолошки одговор презентираа и двајцата пациенти со HCV генотип 2 и 4.

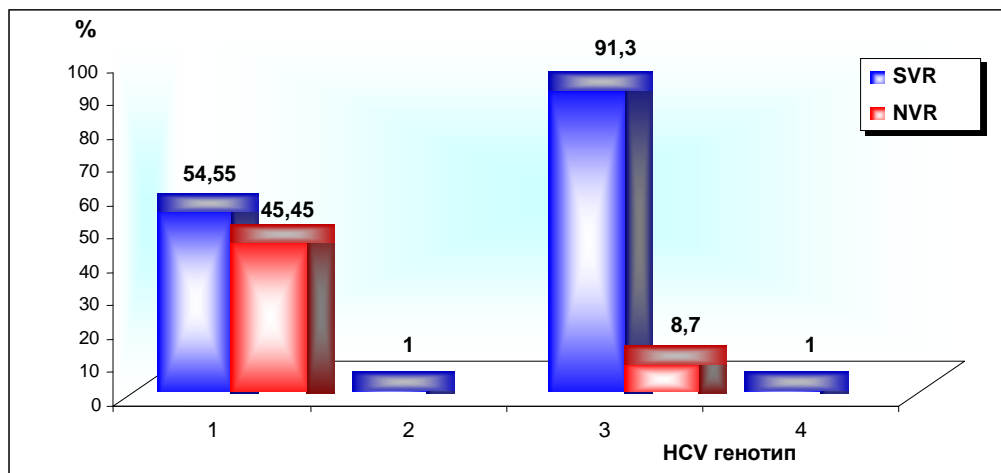
Табела 46

варијабла	n	SVR n (%)	NVR n (%)	p value
Зависност				
да	40	33 (82,5)	7 (15,5)	$p=0,55$
не	30	23 (76,67)	7 (23,33)	
HCV генотип				
1	22	12 (54,55)	10 (45,45)	Fisher exact, $p=0,003^{**}$
2	1	1	0	
3	46	42 (91,3)	4 (8,7)	
4	1	1	0	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

p (Chi-square test) $^{**}p<0,01$

Слика 15



Резултатите од истражувањето за асоцираноста на степенот на виремија со стабилниот вирусолошки одговор покажаа несигнификантна поврзаност меѓу нив ($p=0,8$); кај 81,08% пациенти со ниска виремија, а 78,79% со висока виремија беше постигнат SVR.

Стабилен вирусолошки одговор сигнификантно почесто беше регистриран кај пациентите со ран вирусолошки одговор споредено со оние кои не постигнаа вирусолошки одговор по 12 недели од третманот ($p=0,007$); 38/45 (84,44%) пациенти со ран вирусолошки одговор постигнаа и стабилен вирусолошки одговор, а ниту еден од тројцата пациенти без ран одговор.

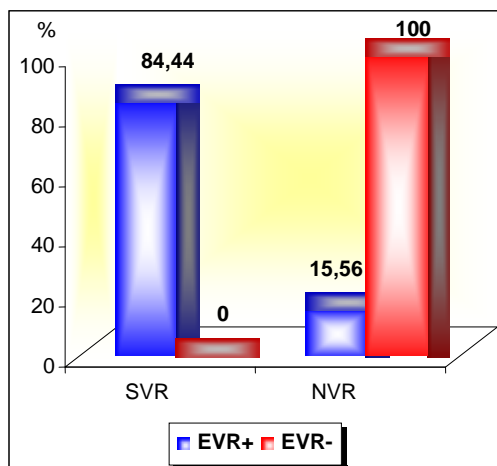
Стабилниот вирусолошки одговор беше сигнификантно асоциран и со вирусолошкиот одговор на крај од терапијата ($p<0,001$); 48/53 (90,57%) пациенти со постигнат соодветен вирусолошки одговор на крај од третманот постигнаа и стабилен вирусолошки одговор, а само еден од 9-те пациенти без одговор.

Табела 47

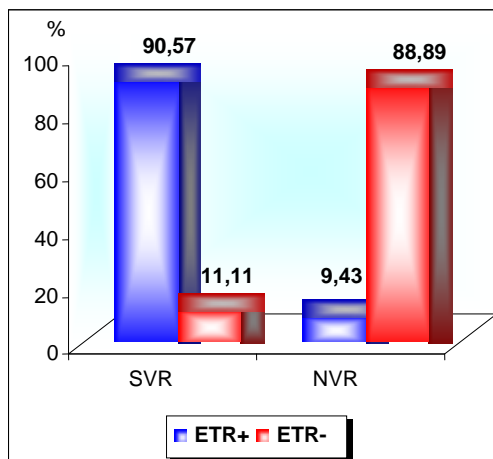
Варијабла	n	SVR n (%)	NVR n (%)	p value
Виремија				
Ниска	37	30 (81,08)	7 (18,92)	$p=0,81$
Висока	33	26 (78,79)	7 (21,21)	
вирусолошки одговор EVR				
да	45	38 (84,44)	7 (15,56)	Fisher exact, $p=0,007^{**}$
не	3	0	3 (100)	
вирусолошки одговор ETR				
да	53	48 (90,57)	5 (9,43)	Fisher exact, $p<0,001$
не	9	1 (11,11)	8 (88,89)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)
p (Chi-square test) $^{**}p<0,01$

Слика 16



Слика 17



Во табела 48 прикажана е дистрибуцијата на Knodell индексот кај пациентите со стабилен и отсутен вирусолошки одговор.

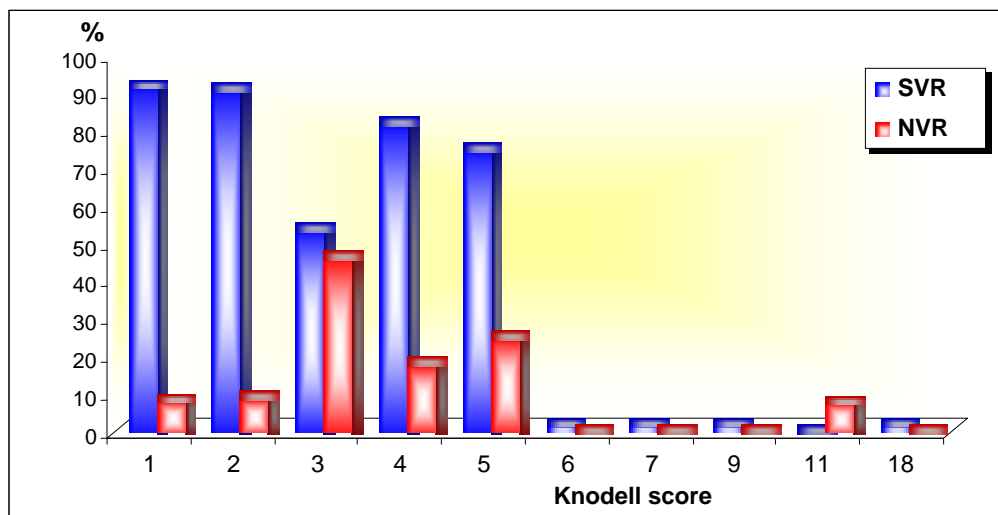
Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во овој резултат меѓу групата со SVR и групата NVR ($p=0,15$).

Табела 48

варијабла	n	SVR n (%)	NVR n (%)	p value
Knodell score (HAI)				
1	12	11 (91,67)	1 (8,33)	p=0,15
2	22	20 (90,91)	2 (9,09)	
3	13	7 (53,85)	6 (46,15)	
4	11	9 (81,82)	2 (18,18)	
5	4	3 (75)	1 (25)	
6	1	1 (1,85)	0	
7	1	1 (1,85)	0	
9	1	1 (1,85)	0	
11	1	0	1 (7,69)	
18	1	1 (1,85)	0	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)
p(Mann-Whitney test)

Слика 18



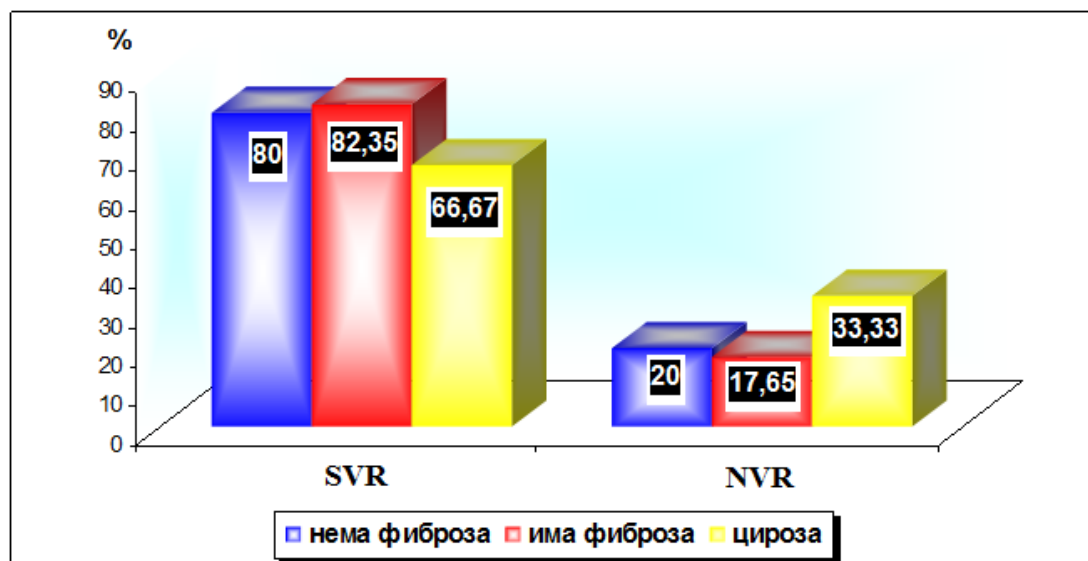
Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со хронична хепатитис С инфекција без и со фиброза и цирроза, а во зависност од постигнат или непостигнат SVR, статистички беше несигнификантна, односно незначителна ($p=0,74$). Процентот на SVR изнесуваше 80% меѓу пациентите без фиброза, 82,35% меѓу пациентите со фиброза и 66,67% меѓу пациентите со циротични промени на црн дроб.

Табела 49

варијабла	n	SVR n (%)	NVR n (%)	p value
фиброза				
нема	50	40 (80)	10 (20)	Fisher exact, $p=0,74$
има	17	14 (82,35)	3 (17,65)	
цироза	3	2 (66,67)	1 (33,33)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

Слика 19

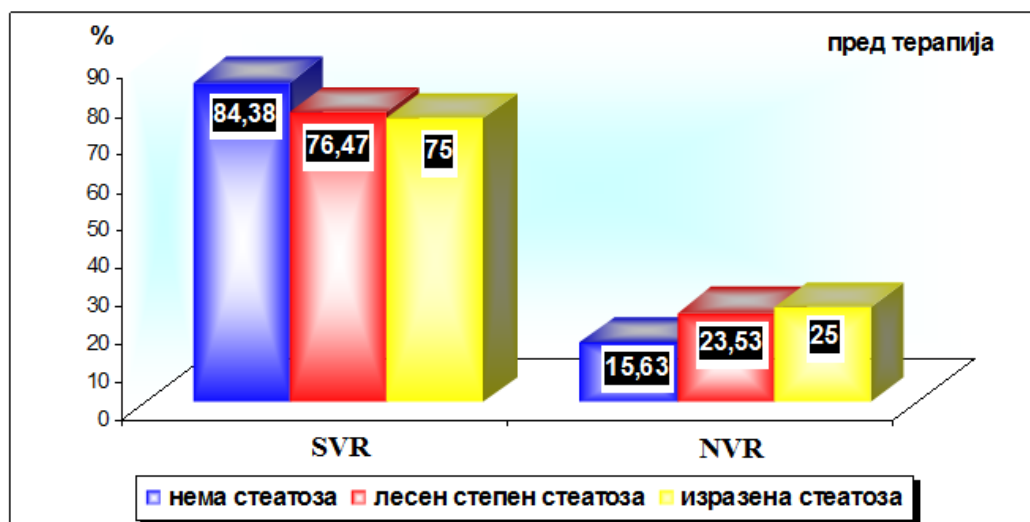


Пациентите со и без SVR незначително се разликуваа во однос на ултразвучниот наод на стеатоза пред терапија ($p=0,63$). Изразена стеатоза почесто беше регистрирана кај пациентите без соодветен вирусолошки одговор пред започнување на терапијата (7,14% vs 5,36%). По завршениот третман, SVR несигнификантно почесто постигнаа пациентите без ултразвучен наод на стеатоза споредено со оние со лесен степен на стеатоза (58,3% vs 50%) ($p=0,61$).

Табела 50

варијабла	n (%)	SVR n (%)	NVR n (%)	p value
стеатоза пред тр.				
нема	32	27 (48,21)	5 (35,71)	Fisher exact, $p=0,63$
лесен степен	34	26 (46,43)	8 (57,14)	
изразена	4	3 (5,36)	1 (7,14)	
стеатоза по тр.				
нема	27	21 (58,3)	6 (50)	$p=0,61$
лесен степен	21	15 (41,67)	6 (50)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор),
 p (Chi-square test)

Слика 20

Во табела 51 и табела 52 прикажана е дистрибуцијата на испитаници со и без стеатотични промени на црн дроб, пред и по терапискиот третман во групите со стабилен и отсутен вирусолошки одговор.

Во групата со SVR од 15 пациенти со лесно изразена стеатоза пред третман, кај половината од нив по третманот немаше стеатоза, додека од 3 пациенти со изразена стеатоза пред третман, по третман кај еден пациент наодот на црн дроб беше уреден, а кај двајца беа регистрирани лесни стеатотични промени.

Во групата NVR од 8 пациенти со лесно изразена стеатоза пред третман, кај 3 (37,5%) по третманот немаше стеатоза, а кај еден пациент со изразена стеатоза пред третман, по третман беа регистрирани лесни стеатотични промени.

И во двете групи не беше најдена статистички сигнификантна разлика во пост и предтретманскиот наод за стеатоза на црн дроб, иако јасно се гледа подобрување на ултразвучниот наод во однос на стеатоза кај пациентите со постигнат SVR по завршување на терапијата ($p=0,06$).

Табела 51

Група со SVR			
стеатоза пред третман	стеатоза по третман		n (%)
	нема n (%)	лесен степен n (%)	
нема	11 (73,33)	4 (26,67)	15
лесен степен	9 (50)	9 (50)	18
изразена	1 (33,33)	2 (66,67)	3
Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=1,86$ $p=0,06$			

Табела 52

Група со NVR			
стеатоза пред третман	стеатоза по третман		n (%)
	нема n (%)	лесен степен n (%)	
нема	3 (100)	0	3
лесен степен	3 (37,5)	5 (62,5)	8
изразена	0	1 (100)	1
Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=1,84$ $p=0,07$			

Во овој дел од истражувањето анализирани се метаболичките промени кај сите испитувани пациенти со хронична хепатитис С инфекција, а потоа и во групите со и без SVR, во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа.

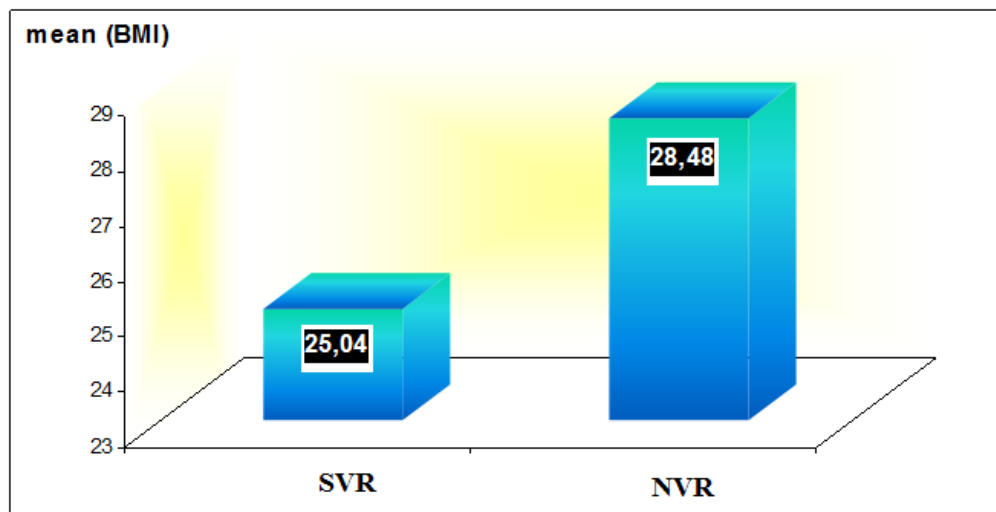
Пред почеток на терапијата пациентите со стабилен и отсутен вирусолошки одговор имаа сигнификантно различен BMI ($p=0,014$). Просечниот индекс на телесна маса беше значително понизок во групата со стабилен вирусолошки одговор ($25,04 \pm 4,1$ vs $28,48 \pm 4,9$).

Табела 53

BMI	SVR		NVR		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
BT	56	$25,04 \pm 4,1$	14	$28,48 \pm 4,9$	$p=0,014^*$

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор),
p (Student t test) $*p<0,05$

Слика 21



Постигнувањето на стабилен вирусолошки одговор 6 месеци по терапија сигнификантно зависеше од групата на која пациентите и припаѓаа во однос на вредноста на BMI ($p=0,003$).

Резултатите прикажани во табела 54 покажуваат дека од 29 пациенти кои пред почетокот на третманот имаа нормален BMI, 27 (93,1%) постигнаа соодветен вирусолошки одговор 6 месеци по третманот.

Табела 54

варијабла	n (%)	SVR n (%)	NVR n (%)	p value
BMI – групи (BT)				
потхранети	2	1 (50)	1 (50)	Fisher exact, $p=0,003^{**}$
нормални	29	27 (93,1)	2 (6,9)	
натхранети	28	22 (78,57)	6 (21,43)	
обезни	11	6 (54,55)	5 (45,45)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

* $p < 0,01$

Во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа, пациентите со хроничен хепатитис С имаа сигнификантно понизок BMI на крај на третманот во однос на почетокот ($p < 0,001$), како и сигнификантно повисок BMI 24 недели по завршениот третман во однос на вредноста на крај на третманот ($p < 0,001$).

Пациентите со SVR, имаа сигнификантно повисок BMI пред почеток на терапија во однос на крајот на третманот ($p < 0,001$) и 24 недели по завршениот третман ($p = 0,046$), како и сигнификантно понизок BMI на крајот на третманот во однос на 24 недели потоа ($p < 0,001$).

И во групата NVR вредностите на BMI беа сигнификантно повисоки пред почеток на терапија споредено со крајот на лекувањето ($p = 0,001$) и 24 недели по завршеното

лекување ($p=0,033$), како и сигнификантно пониски на крајот на лекувањето во однос на 24 недели по завршеното лекување ($p=0,00057$).

Групите со SVR и NVR имаа сигнификантно различни вредности на ВМІ пред почеток на третманот ($t=2,5$ $p=0,014$), а несигнификантно различни на крајот од третманот ($t=1,4$ $p=0,15$) и 24 недели потоа ($t=1,5$ $p=0,13$).

Табела 55

варијабла	n	BT	ET	AT	p value B-E / B-A / E-A	
ВМІ	сите	70	25,68±4,5	23,75±3,9	25±4,1	<0,001 / 0,3 / <0,001
	SVR	56	25,04±4,1	23,41±3,8	24,64±3,8	<0,001 / 0,046 / <0,001
	NVR	14	28,28±4,9	25,1±4,5	26,47±4,8	0,001 / 0,033 / 0,00057

p (Repeated measure ANOVA) post hoc (Bonferroni test)

BT – пред терапија, ET – на крај од терапија, AT – 24 недели по терапија

Хепаталните ензими AST и ALT имаа несигнификантно различни базични вредности кај пациентите со и без SVR ($p=0,34$, $p=0,18$ консеквентно).

Пред почеток на терапија, просечните вредности на AST беа незначително повисоки во групата со стабилен вирусолошки одговор ($77,68±82,8$ vs $51,93±21,7$).

И просечните вредности на ALT пред почеток на терапија беа незначително повисоки во групата со стабилен вирусолошки одговор ($117,34±97,5$ vs $74,93±30,5$).

Табела 56

BT	SVR			NVR			p value
	N	mean ± SD	median(IQR)	n	mean ± SD	median(IQR)	
AST	56	77,68 ± 82,8	57,5(38-84)	14	51,93 ± 21,7	51(33-62)	0,34
ALT	56	117,34 ± 97,5	86(56,5-160)	14	74,93 ± 30,5	66(54-91)	0,18

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

p (Mann-Whitney test) * $p<0,05$

Во табела 57 прикажани се промените во вредностите на хепаталните ензими AST и ALT во текот на антивирусниот третман и 24 недели потоа, во целата група испитаници, како и во групите со постигнат и непостигнат стабилен вирусолошки одговор.

Кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција, 24 недели по завршување на терапискиот третман беше регистрирано сигнификантно намалување на AST нивото во серум, споредено со предтретманското ниво и измереното ниво на крај од третманот. Просечните вредности на AST изнесуваа $27,87±18,1$ по 24 недели од завршениот третман, $72,53±75,2$ пред третманот, $30,16±15,6$ на крај од третманот. Сигнификантно беше намалувањето и на крај од третманот споредено со нивото пред почеток на терапија.

Во групите со стабилен и отсутен вирусолошки одговор во текот на третманот и 24 часа потоа беше регистрирано намалено ниво на AST во серум, но сигнификантно беше

намалувањето 24 недели по завршениот третман во однос на предтретманското ниво и нивото измерено на крајот од третманот. Просечните вредности на овој ензим во групите со и без SVR по 24 недели терапија изнесуваа $25,43 \pm 14,6$ и $37,64 \pm 26,8$ консеквентно, пред третман изнесуваа $77,68 \pm 82,8$ и $51,93 \pm 21,7$, на крај од третман $51,93 \pm 21,7$ и $51,93 \pm 21,7$ консеквентно.

Групите со SVR и NVR имаа сигнификантно различни вредности на AST само 24 недели по завршениот третман ($Z=2,1$ $p=0,032$).

Намаленото серумско ниво на ALT во анализираниот период во целата група пациенти беше сигнификантно 24 недели по завршениот третман, споредено со предтретманското и нивото на крај од третманот. Просечните вредности во овие анализрани временски точки изнесуваа $37,64 \pm 26,8$ по 24 недели од завршениот третман, $108,86 \pm 89,7$ пред почеток на третман и $31,7 \pm 28,9$ на крајот од третманот.

Во групата со SVR, беше потврдено статистички сигнификантно намалување на серумското ниво на ALT по 24 недели од завршениот третман споредено со предтретманското ниво и нивото на крајот од третманот, како и 24 недели по завршување на третманот споредено со нивото на крај од третманот. Пациентите со постигнат SVR имаа просечни вредности на ALT од $117,34 \pm 97,5$ пред почеток на терапија, $30,02 \pm 30,6$ на крај од терапија, и $25,21 \pm 24,2$ по 24 недели од завршениот третман.

Во групата пак NVR, беше регистрирано сигнификантно намалување на ALT по 24 недели од завршениот третман споредено со предтретманското ниво и нивото на крајот од третманот, додека зголемувањето на нивото на овој ензим по 24 недели од завршениот третман во однос на крајот од третманот беше несигнификантно. Пациентите кои не постигнаа SVR имаа просечни вредности на ALT од $74,93 \pm 30,5$ пред почеток на терапија, $38,5 \pm 20,2$ на крај од терапијата и $42,93 \pm 24,4$ по 24 недели од завршениот третман.

Групите со SVR и NVR имаа сигнификантно различни вредности на ALT на крај од третманот ($Z=2,2$ $p=0,029$) и 24 недели по завршениот третман ($Z=3,3$ $p=0,0009$).

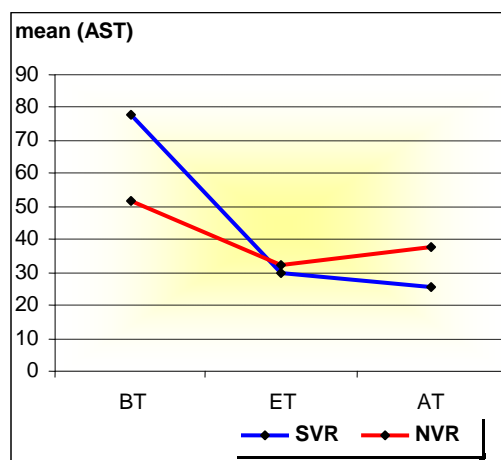
Табела 57

варијабла	n	BT	ET	AT	p value B-E / B-A / E-A	
AST (U/L)	сите	70	$72,53 \pm 75,2$	$30,16 \pm 15,6$	$27,87 \pm 18,1$	$<0,001 / <0,001 / 0,019$
	SVR	56	$77,68 \pm 82,8$	$29,64 \pm 15,6$	$25,43 \pm 14,6$	$0,00001 / 0,00005 / NS$
	NVR	14	$51,93 \pm 21,7$	$32,21 \pm 15,8$	$37,64 \pm 26,8$	$0,005 / 0,01 / NS$
ALT (U/L)	сите	70	$108,86 \pm 89,7$	$31,7 \pm 28,9$	$28,76 \pm 25,1$	$<0,001 / <0,001 / NS$
	SVR	56	$117,34 \pm 97,5$	$30,02 \pm 30,6$	$25,21 \pm 24,2$	$<0,001 / <0,001 / 0,044$
	NVR	14	$74,93 \pm 30,5$	$38,5 \pm 20,2$	$42,93 \pm 24,4$	$0,005 / 0,0037 / NS$

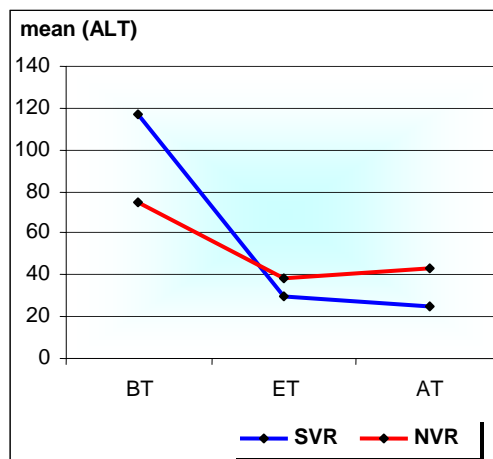
P (Friedman ANOVA) post hoc (Wilcoxon Matched Pairs Test)

BT – пред терапија, ET – на крај од терапија, AT – 24 недели по терапија

Слика 22



Слика 23



Пред почеток на терапија пациентите со стабилен и отсутен вирусолошки одговор незначително се разликуваа во однос на липидниот статус.

Триглицеридите имаа просечна вредност од $1,17 \pm 0,6$ во групата со SVR и $1,17 \pm 0,6$ во групата NVR; холестеролот имаше просечна вредност од $4,27 \pm 1,2$ во групата со SVR и $4,26 \pm 0,6$ во групата без SVR; HDL имаше просечна вредност од $1,14 \pm 0,3$ во групата со SVR и $1,19 \pm 0,2$ во групата NVR и LDL презентираше базични вредности од $2,54 \pm 1,1$ во групата со SVR и $2,53 \pm 0,4$ во групата NVR.

Табела 58

BT	SVR			NVR			p value
	n	mean \pm SD	median (IQR)	n	mean \pm SD	median (IQR)	
TG	56	$1,17 \pm 0,6$	1 (0,75-1,45)	14	$1,08 \pm 0,5$	0,95 (0,7-1,2)	^b 0,83
cholesterol	56	$4,27 \pm 1,2$		14	$4,26 \pm 0,6$		^a 0,987
HDL	56	$1,14 \pm 0,3$		14	$1,19 \pm 0,2$		^a 0,62
LDL	56	$2,54 \pm 1,1$		14	$2,53 \pm 0,4$		^a 0,96

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

^a(Student t test) ^bMann-Whitney test)

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во дистрибуцијата на нормални и зголемени вредности на триглицериди, холестерол, HDL и LDL, меѓу пациентите со и без стабилен вирусолошки одговор, пред почеток на терапијата ($p > 0,05$).

Пациентите со SVR имаа почесто зголемени вредности на триглецириди во однос на нормални ($84,62\%$ vs $78,95\%$), додека пациентите без постигнат SVR имаа почесто нормални триглицериди пред третманот ($21,05\%$ vs $15,38\%$).

Пациентите со SVR имаа почесто зголемени вредности на холестерол ($90,91\%$ vs $77,97\%$), нормални вредности на холестерол имаа почесто пациентите во групата NVR ($22,03\%$ vs $9,09\%$); пациентите со SVR имаа почесто намалени вредности на HDL (88% vs $75,56\%$), додека пациентите без SVR почесто имаа нормален HDL ($24,44\%$ vs 12%). Во групата пациенти со SVR почесто од нормални и намалени регистриравме зголемени вредности на LDL (90% , $68,75\%$, $89,29\%$ следствено).

Табела 59

BT		SVR n (%)	NVR n (%)	p value
TG	нормални вредности	45 (78,95)	12 (21,05)	Fisher exact, p=1,0
	покачени	11 (84,62)	2 (15,38)	
Cholesterol	нормални вредности	46 (77,97)	13 (22,03)	Fisher exact, p=0,4
	покачени	10 (90,91)	1 (9,09)	
HDL	нормални вредности	34 (75,56)	11 (24,44)	X ² =1,55 p=0,21
	намалени	22 (88)	3 (12)	
LDL	нормални вредности	22 (68,75)	10 (31,25)	Fisher exact, p=0,11
	намалени	25 (89,29)	3 (10,71)	
	покачени	9 (90)	1 (10)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)
p (Chi-square test) *p<0,05 **p<0,01

Во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа, серумското ниво на TG во целата група презентираше зголемување, статистички сигнификантно 24 недели по третман наспроти предтретманското ниво и нивото на крај од третманот.

И во групата со SVR, зголеменото серумско ниво на TG по 24 недели од третманот беше статистички сигнификантно во однос на предтретманското ниво и нивото на крај од третманот. Просечните вредности на TG во оваа група пациенти изнесуваа $1,17 \pm 0,6$ пред почеток на терапија, $1,62 \pm 1,8$ на крајот од терапијата, $1,33 \pm 0,7$ по 24 недели од терапија.

Во групата NVR промените во текот на третманот и 24 недели потоа беа статистички несигнификантни.

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на серумско ниво на TG во целиот анализиран период.

Во испитуваната група пациенти со хепатитис С инфекција, вкупниот холестерол 24 недели по завршениот третман ($4,68 \pm 1,2$) беше сигнификантно повисок од предтретманскиот ($4,27 \pm 1,1$) и на крајот од третманот ($4,13 \pm 1,1$), додека несигнификантно беше намалувањето на вкупниот холестерол на крајот од третманот во однос на предтретманското ниво.

Ваков тренд на сигнификантност беше регистриран и во групата со SVR, додека во групата NVR сигнификантно беше зголемувањето на вкупниот холестерол 24 недели по завршениот третман ($4,5 \pm 0,7$) споредено со крајот на третманот ($4,06 \pm 0,8$).

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на вкупен серумски холестерол во целиот анализиран период.

HDL вредностите во целата група испитаници презентираа сигнификантно намалување на крај од третманот ($1,04 \pm 0,3$) споредено пред третманот ($1,15 \pm 0,3$), како и сигнификантно зголемување 24 недели по завршениот третман ($1,2 \pm 0,3$) споредено со крајот на третманот.

Исто така, во групата со SVR беше регистрирано сигнификантно намалено серумско ниво на HDL на крајот од третманот ($1,03 \pm 0,4$) споредено со предтретманското ниво ($1,14 \pm 0,3$) и сигнификантно зголемено серумско ниво 24 недели по завршениот третман ($1,21 \pm 0,3$) споредено со нивото непосредно по завршеното лекување.

Во групата NVR статистички сигнификантна разлика беше потврдена во нивото на HDL 24 недели по завршеното лекување споредено со нивото регистрирано на крајот од лекувањето ($1,18 \pm 0,2$ vs $1,05 \pm 0,2$).

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на HDL во целиот анализиран период.

LDL вредностите во целата група испитаници презентираа сигнификантно зголемување на крај од третманот ($2,91 \pm 1,2$) споредено пред третманот ($2,54 \pm 0,96$) и на крајот на третманот ($2,36 \pm 0,9$).

Во групата со SVR беше регистриран ваков тренд на сигнификантност, додека во групата NVR статистички сигнификантно беше зголеменото ниво на LDL по 24 недели од завршениот третман ($2,73 \pm 0,5$) споредено со нивото на крајот од третманот ($2,36 \pm 0,8$).

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на LDL во текот на третманот и 24 недели по третманот.

Табела 60

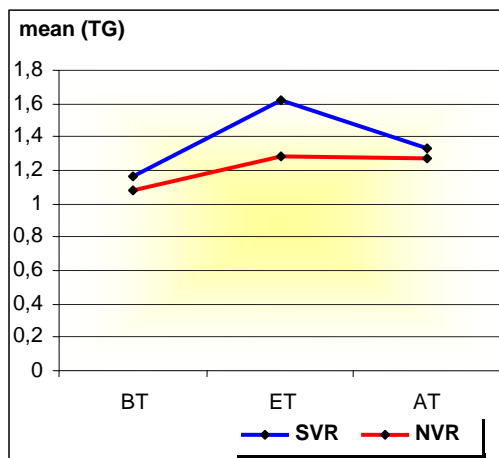
варијабла	n	BT	ET	AT	p value B-E / B-A / E-A	
TG (mmol/L)	Сите	70	$1,15 \pm 0,6$	$1,55 \pm 1,7$	$1,32 \pm 0,7$	$a0,015 / 0,016 / NS$
	SVR	56	$1,17 \pm 0,6$	$1,62 \pm 1,8$	$1,33 \pm 0,7$	$a0,01 / 0,04 / NS$
	NVR	14	$1,08 \pm 0,5$	$1,28 \pm 0,6$	$1,27 \pm 0,6$	$bNS / NS / NS$
cholesterol (mmol/L)	Сите	70	$4,27 \pm 1,1$	$4,13 \pm 1,1$	$4,68 \pm 1,2$	$bNS / 0,0008 / 0,000004$
	SVR	56	$4,27 \pm 1,2$	$4,15 \pm 1,1$	$4,73 \pm 1,4$	$bNS / 0,002 / 0,00005$
	NVR	14	$4,26 \pm 0,6$	$4,06 \pm 0,8$	$4,5 \pm 0,7$	$bNS / NS / 0,016$
HDL (mmol/L)	сите	70	$1,15 \pm 0,3$	$1,04 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	$b0,004 / NS / 0,000002$
	SVR	56	$1,14 \pm 0,3$	$1,03 \pm 0,4$	$1,21 \pm 0,3$	$b0,02 / NS / 0,000027$
	NVR	14	$1,19 \pm 0,2$	$1,05 \pm 0,2$	$1,18 \pm 0,2$	$bNS / NS / 0,012$
LDL (mmol/L)	сите	70	$2,54 \pm 0,96$	$2,36 \pm 0,9$	$2,91 \pm 1,2$	$bNS / 0,0006 / 0,000001$
	SVR	56	$2,54 \pm 1,1$	$2,36 \pm 0,9$	$2,95 \pm 1,3$	$bNS / 0,0017 / 0,000006$
	NVR	14	$2,53 \pm 0,4$	$2,36 \pm 0,8$	$2,73 \pm 0,5$	$bNS / NS / 0,013$

^ap (Friedman ANOVA) post hoc (Wilcoxon Matched Pairs Test)

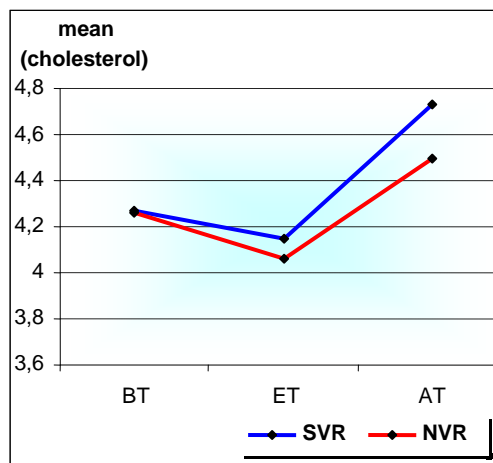
^bp (Repeated measure ANOVA) post hoc (Bonfferoni test)

BT – пред терапија, ET – на крај од терапија, AT – 24 недели по терапија

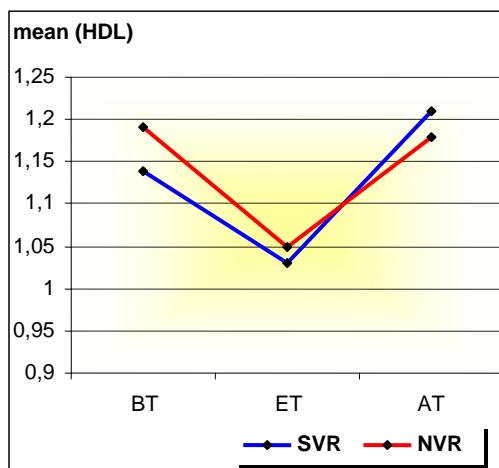
Слика 24



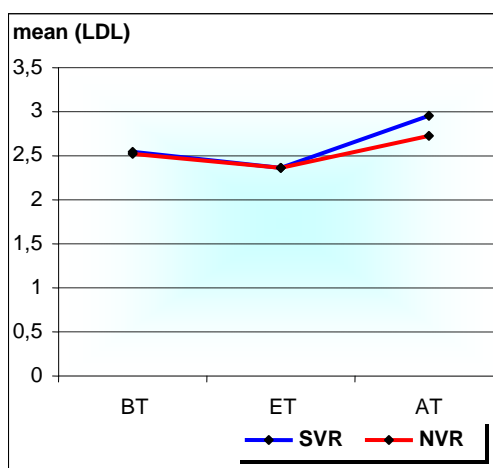
Слика 25



Слика 26



Слика 27



Пациентите со и без стабилен вирусолошки одговор несигнификантно се разликуваа во однос на базичните вредности на гликемија ($p=0,13$), инсулинемија ($p=0,705$) и HbA1c ($p=0,71$). Во нашето истражување НОМА-IR индексот се покажа како гликозен параметар со сигнификантно различни вредности во групата со и без стабилен вирусолошки одговор ($p=0,028$), со значително повисоки вредности во групата NVR. Пред третман беа измерени просечни вредности на НОМА-IR од $2,82 \pm 2,7$ во групата со SVR, а $4,26 \pm 3,4$ во групата NVR. Медијалните вредности на овој параметар беа 2,01 (ранг 0,99-3,33) во групата со SVR, 3,63 (ранг 1,6-5,04) во групата NVR.

Табела 61

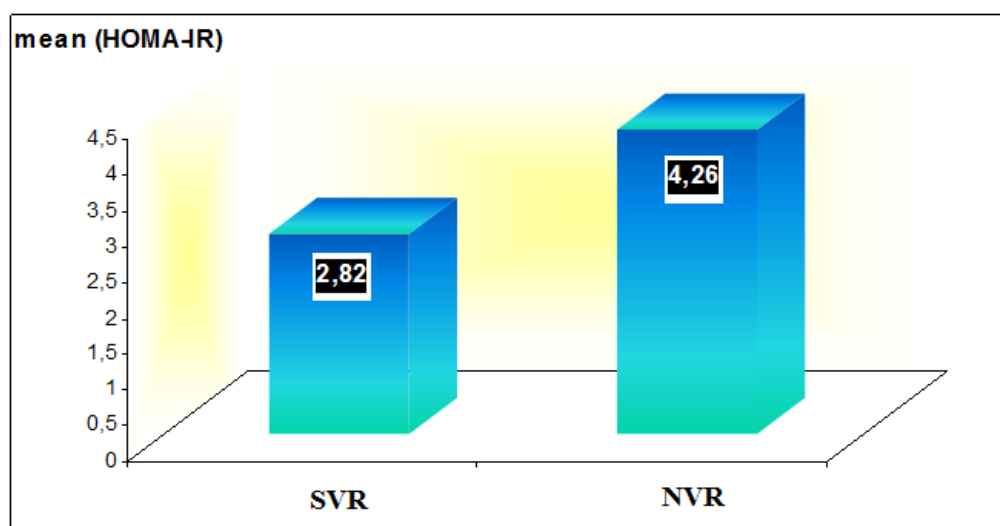
BT	SVR			NVR			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	n	mean ± SD	median(IQR)	
Glicemia	56	5,32 ± 0,6		14	5,62 ± 0,8		^a 0,13
Insulinemia	50	12,17 ± 11,1	9,94(4,52-14,4)	14	13,43 ± 10,3	12,15(6,6-16,8)	^b 0,705
HOMA-IR	50	2,82 ± 2,7	2,01(0,99-3,33)	14	4,26 ± 3,4	3,63(1,6-5,04)	^b0,028
HbA1c	47	5,15 ± 0,7		11	4,45 ± 0,3		^a 0,71

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

*p<0,05

Слика 28



Дистрибуцијата на пациенти со HOMA-IR помал и поголем од 2 меѓу пациентите со и без SVR беше статистички несигнификантна (p=0,15).

Пациентите со стабилен вирусолошки одговор почесто имаа HOMA-IR индекс помал од 2 (86,21%), пациентите без SVR почесто имаа индекс поголем од 2 (28,57%)

Табела 62

BT		SVR	NVR	p value
		n (%)	n (%)	
HOMA-IR	<2	25 (86,21)	4 (13,79)	X ² =2,03 p=0,15
	>2	25 (71,43)	10 (28,57)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

P (Chi-square test)

Кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција, 24 недели по завршување на терапискиот третман беше регистрирано сигнификантно зголемување на гликемијата ($5,27 \pm 0,7$), споредено со гликемијата на крај од третманот ($5,1 \pm 0,8$), како и сигнификантно намалување на гликемијата на крајот од третманот споредено со предтретманското ниво ($5,38 \pm 0,7$).

Во групата со SVR беше регистрирана статистички сигнификантна разлика во намаленото ниво на гликемија на крајот од терапискиот третман ($5,05 \pm 0,8$) во однос на предтретманското ($5,32 \pm 0,6$).

Промените во нивото на гликемија во текот на третманот и 24 недели по завршениот третман во групата пациенти кои не постигнаа SVR не беа сигнификантни.

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на гликемија во тек на терапискиот третман и 24 недели по завршениот третман.

Во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа, промените во нивото на инсулинемија и HOMA-IR во целата група, како и во групата со и без SVR не беа статистички сигнификантни.

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на инсулинемија и HOMA-IR во тек на терапискиот третман и 24 недели по завршениот третман.

Групите со SVR и NVR имаа сигнификантно различни вредности на HOMA-IR пред третман ($Z=2,2$ $p=0,028$), а несигнификантно различни во тек на терапискиот третман и 24 недели по завршениот третман.

HbA1c вредностите во целата група испитаници презентираа сигнификантно намалување на крај од третманот ($4,83 \pm 0,7$) споредено со пред третманот ($5,16 \pm 0,6$), како и сигнификантно зголемување 24 недели по завршениот третман ($5,19 \pm 0,6$) споредено со крајот на третманот.

Во групата со SVR беа регистрирани сигнификантно зголемени вредности на HbA1c по 24 недели од завршениот третман ($5,24 \pm 0,6$) споредено со нивото непосредно по завршеното лекување ($4,92 \pm 0,7$).

Во групата NVR статистички сигнификантна разлика беше потврдена во вредностите на HbA1c на крајот од третманот споредено со почетните вредности ($4,45 \pm 0,3$ vs $5,22 \pm 0,6$).

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на HbA1c пред третман и 24 недели по завршениот третман, а сигнификантно различни на крајот од третманот ($t=2,06$ $p=0,044$).

Табела 63

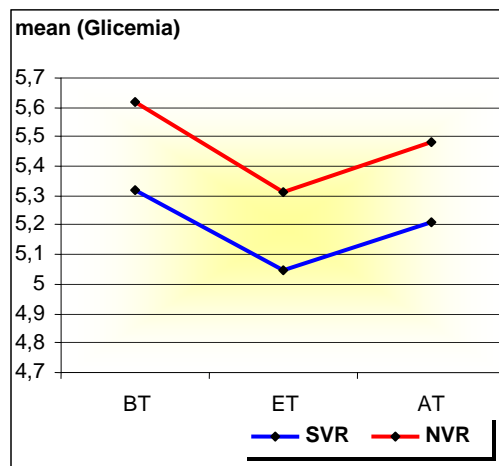
варијабла		n	BT	n	ET	n	AT	p value B-E / B-A / E-A
Glicemia (mmol/L)	сите	70	5,38 ± 0,7		5,1 ± 0,8		5,27 ± 0,7	^b 0,0047 / NS / 0,044
	SVR	56	5,32±0,6		5,05±0,8		5,21±0,7	^b 0,014 / NS / NS
	NVR	14	5,62±0,8		5,31±0,7		5,48±0,7	^b NS / NS / NS
Insulinemia (μIU/ml)	сите	64	12,45±10,8		12,49±9,8		12,32±9,3	aNS / NS / NS
	SVR	50	12,17±11,1	44	11,79±10,1	37	12,34±9,1	aNS / NS / NS
	NVR	14	13,43±10,3	11	15,28±8,3	9	12,24±10,5	aNS / NS / NS
НОМА-IR	сите	64	3,27 ± 3,1		2,87 ± 2,9		2,82 ± 2,3	aNS / NS / NS
	SVR	50	2,82±2,7	44	2,65±2,9	37	2,83±2,1	aNS / NS / NS
	NVR	14	4,26±3,1	11	3,74±2,6	9	3,9±3,1	aNS / NS / NS
HbA1c	сите	58	5,16 ± 0,6	56	4,83 ± 0,7	46	5,19 ± 0,6	^b 0,01 / NS / 0,005
	SVR	47	5,15±0,6	46	4,92±0,7	36	5,24±0,6	^b NS / NS / 0,026
	NVR	11	5,22±0,6	10	4,45±0,3	10	5,03±0,6	^b 0,03 / NS / NS

^ap (Friedman ANOVA) post hoc (Wilcoxon Matched Pairs Test)

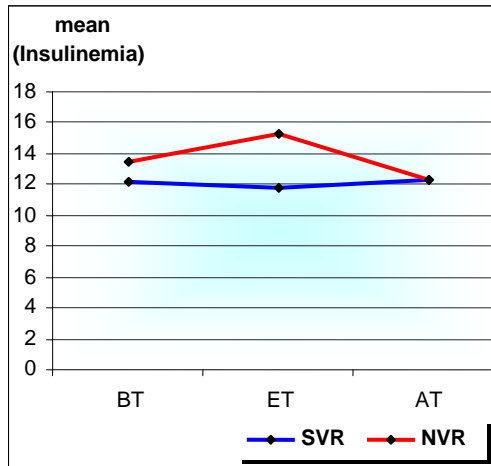
^bp (Repeated measure ANOVA) post hoc (Bonfferoni test)

BT – пред терапија, ET – на крај од терапија, AT – 24 недели по терапија

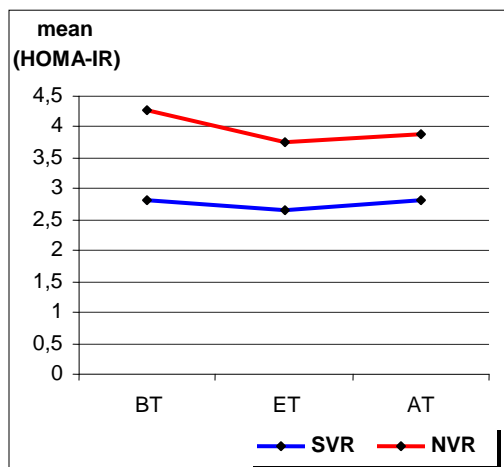
Слика 29



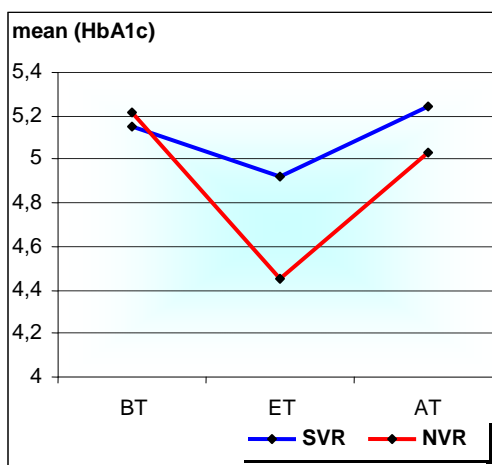
Слика 30



Слика 31



Слика 32



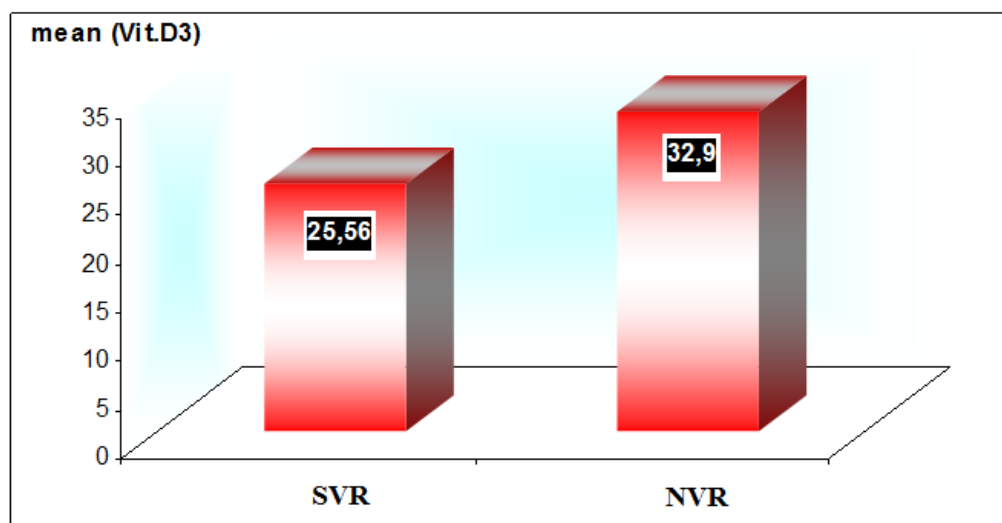
Предтретманското ниво на D3-витамиот беше несигнификантно пониско во групата пациенти кои постигнаа стабилен вирусолошки одговор ($p=0,15$). Просечната концентрација на D3-витамин во групата со SVR беше $25,56 \pm 14,3$, додека во групата NVR беше $32,9 \pm 14,9$.

Табела 64

BT	SVR		NVR		p value
	N	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
Vit.D3	43	$25,56 \pm 14,3$	10	$32,9 \pm 14,9$	0,15

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)
 p (Student t test)

Слика 33



Анализата на вредностите на D3-витамин пред почеток на терапија како дефицитни и нормални не покажа сигнификантна разлика меѓу групите со и без SVR ($p=0,47$). Во групата од 32 пациенти со дефицит на D3-витамин, 28 (84,85%) постигнаа стабилен вирусолошки одговор, а 5 (15,15%) не постигнаа. Во групата од 20 пациенти со нормални вредности на овој витамин, 15 (75%) постигнаа стабилен вирусолошки одговор, а 5 (25%) не постигнаа.

Табела 65

BT		SVR n (%)	NVR n (%)	p value
Vit.D3	Дефицит	28 (84,85)	5 (15,15)	Fisher exact, $p=0,47$
	Доволно	15 (75)	5 (25)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

Анализата на вредностите на D3-витамин пред почеток на терапија како дефицитни и нормални не покажа сигнификантна разлика меѓу групите со и без SVR ($p=0,47$). Дефицитни вредности на D3-витаминот незначително почесто беа регистрирани во групата со SVR (65,12% vs 50%).

Табела 66

BT		SVR n (%)	NVR n (%)	p value
Vit.D3	дефицит	10 (23,26)	1 (10)	$p=0,47$
	недоволно	18 (41,86)	4 (40)	
	доволно	15 (34,88)	5 (50)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)

p (Chi-square test)

Во текот на терапевскиот третман и 24 недели потоа, промените во серумското ниво на D3-витамин во целата група, како и во групата со и без SVR не беа статистички сигнификантни.

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на D3-витамин во тек на терапевскиот третман и 24 недели по завршениот третман.

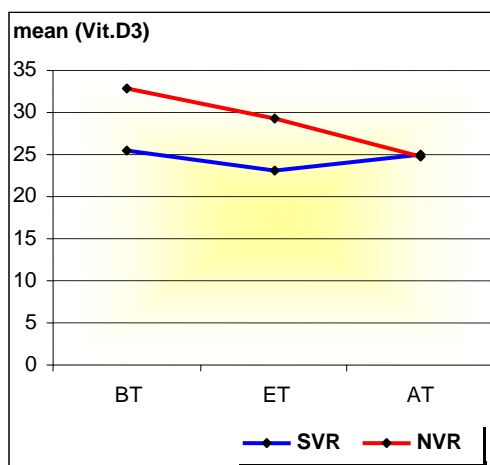
Табела 67

варијабла	n	BT	n	ET	n	AT	p value B-E / B-A / E-A	
Vit.D3	сите	53	26,94±14,7	57	24,48±11,8	42	24,92±12,4	NS / NS / NS
	SVR	43	25,56±14,3	45	23,17±11,4	34	24,94±12,8	NS / NS / NS
	NVR	10	32,91±15,8	12	29,36±12,4	8	24,8±11,5	NS / NS / 047

P (Repeated measure ANOVA) post hoc (Bonfferoni test)

BT – пред терапија, ET – на крај од терапија, AT – 24 недели по терапија

Слика 34



Феритин вредностите пред почеток на терапија беа незначително повисоки во групата со SVR ($142,21 \pm 119,1$ vs $138,18 \pm 112,2$; $p=0,93$), додека вредностите на серумско железо во оваа група беа незначително пониски во однос на групата NVR ($19,7 \pm 10,5$ vs $22,87 \pm 8,9$; $p=0,38$).

Табела 68

BT	SVR		NVR		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
feritin	37	$142,21 \pm 119,1$	9	$138,18 \pm 112,2$	0,93
Fe	41	$19,7 \pm 10,5$	10	$22,87 \pm 8,9$	0,38

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор)
P (Student t test)

Застапеноста на нормални и високи вредности на феритин пред терапија во двете групи беше речиси идентична, односно статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на пациенти со нормално и високо ниво на феритин пред терапија, а во зависност од постигнат SVR.

Статистички незначителна беше разликата и во дистрибуцијата на ниско, нормално и високо серумско железо меѓу пациентите со и без SVR ($p=0,49$). Ниско серумско железо почесто од нормално и високо имаа пациентите со SVR (100%, 82,35%, 71,43% консеквентно), додека високо серумско железо почесто од ниско и нормално почесто имаа пациентите без SVR (28,57%, 0%, 17,65% следствено).

Табела 69

BT		SVR		NVR	p value
		n (%)		n (%)	
feritin	Нормално	33 (80,49)		8 (19,51)	Fisher exact, $p=1,0$
	High	4 (80)		1 (20)	
Fe	Low	3 (100)		0	Fisher exact, $p=0,49$
	Нормално	28 (82,35)		6 (17,65)	
	High	10 (71,43)		4 (28,57)	

SVR (стабилен вирусолошки одговор) NVR (без вирусолошки одговор); p (Chi-square test)

Кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција, 24 недели по завршување на терапискиот третман беше регистрирано сигнификантно намалување на серумското ниво на феритин, споредено со предтретманското ниво и измереното ниво на крај од третманот. Сигнификантно беше и зголемувањето на феритинот на крај од третманот споредено со нивото пред почеток на терапија.

Во групата со стабилен вирусолошки одговор, 24 недели по завршување на терапискиот третман беше регистрирано сигнификантно намалување на серумското ниво на феритин, споредено со предтретманското ниво и измереното ниво на крај од третманот, а сигнификантно зголемување на крај од третманот споредено со нивото пред почеток на терапија.

Во групата со отсутен вирусолошки одговор сигнификантно различно ниво на феритин беше регистрирано 24 недели по завршениот третман, споредено со измереното ниво на крајот од третманот.

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на феритин пред третман и на крај од третман, а сигнификантно различни 24 недели по завршениот третман ($Z=2,06$ $p=0,039$).

Во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа, промените во серумското железо во целата група, како и во групата со и без SVR не беа статистички сигнификантни.

Групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на серумско железо во тек на терапискиот третман и 24 недели по завршениот третман.

Табела 70

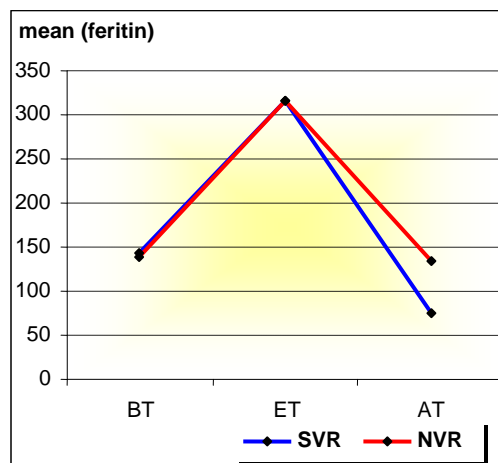
Варијабла	n	BT	n	ET	n	AT	p value B-E / B-A / E-A	
feritin	сите	46	141,42±116,6	35	315,1±313,9	41	89,55±68,8	a0,0009/0,009/0,00005
	SVR	37	142,2±119,1	26	315,1±329,8	31	74,86±48,4	a0,01 / 0,014 / 0,002
	NVR	9	138,18±112,2	9	315,2±281,2	10	135,09±100,9	aNS / NS / 0,046
Fe (µmol/L)	сите	51	20,32 ± 10,2	39	18,88 ± 8,7	37	18,38 ± 10,7	^b NS / NS / NS
	SVR	41	19,7±10,5	29	18,85±9,5	28	17,11±10,8	^b NS / NS / NS
	NVR	10	22,87±8,9	10	18,96±6,3	9	22,32±9,9	^b NS / NS / NS

^ap (Friedman ANOVA) post hoc (Wilcoxon Matched Pairs Test)

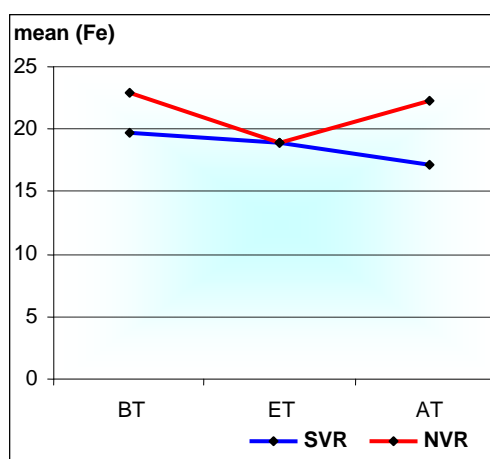
^bp (Repeated measure ANOVA) post hoc (Bonferroni test)

BT – пред терапија, ET – на крај од терапија, AT – 24 недели по терапија

Слика 35



Слика 36



Логистичка Регресиона анализа беше користена да се анализираат факторите асоцирани со постигнување на стабилен вирусолошки одговор кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција.

Униваријантната Логистичка Регресиона анализа како фактори кои се сигнификантно поврзани со постигнување на SVR ги потврди:

- Возраста на пациентите (OR: 0,905, 95% CI 0,842 - 0,972 p=0,006);
- HCV генотип 3 (OR: 8,75, 95% CI 2,325 - 32,925 p=0,001);
- Индексот на телесна маса (OR: 0,847, 95% CI 0,736 - 0,974 p=0,02);
- НОМА-IR пред почеток на терапија (OR: 0,829, 95% CI 0,695 - 0,989 p=0,037).

Табела 71

Униваријантна Логистичка Регресиона анализа за предикција на SVR

Варијабла	Unadjusted OR	CI 95%	p-value
Пол			
Машки	реф (1)		
Женски	1,598	0,395 – 6,468	0,511
Возраст	0,905	0,842 – 0,972	0,006**
Зависност			
Да	реф (1)		
Не	0,697	0,215 – 2,257	0,547
Аторвастатин			
Да	реф (1)		
Не	0,481	0,143 – 1,619	0,238
HCV (генотип)			
1	реф (1)		
3	8,750	2,325 – 32,925	0,001**
Виремија			
ниска	реф (1)		
висока	0,867	0,268 – 2,798	0,811
Knodel score (HAI)	0,927	0,756 – 1,136	0,466

Бети Тодоровска

Фиброза			
нема	реф (1)		
има	1,167	0,28 – 4,858	0,832
цироза	0,5	0,041 – 6,082	0,587
Стеатоза (пред терапија)			
нема	реф (1)		
лесен степен	0,602	0,174 – 2,081	0,422
изразена стеноза	0,556	0,048 – 6,477	0,639
Стеатоза (по терапија)			
нема	реф (1)		
лесен степен			
ВМІ	0,847	0,736 – 0,974	0,02*
ВМІ групи			
1	реф (1)		
2	27,0	0,887 – 821,79	0,059
3	3,667	0,199 – 67,652	0,382
4	1,0	0,05 – 19,963	1,0
AST	1,013	0,993 – 1,033	0,209
ALT	1,01	0,998 – 1,023	0,116
TG	1,349	0,453 – 4,015	0,59
TG групи			
нормални вредности	реф (1)		
покачени	1,467	0,286 – 7,528	0,646
Cholesterol	1,004	0,594 – 1,7	0,987
Cholesterol групи			
нормални вредности	реф (1)		
покачени	2,826	0,331 – 24,161	0,343
HDL	0,622	0,098 – 3,942	0,614
HDL групи			
нормални вредности	реф (1)		
намалени	2,373	0,594 – 9,475	0,221
LDL	1,018	0,547 – 1,896	0,955
LDL групи			
нормални вредности	реф (1)		
намалени	3,788	0,923 – 15,541	0,064
покачени	4,091	0,455 – 36,812	0,209
Glicemia	0,497	0,2 – 1,236	0,132
Insulinemia	0,99	0,939 – 1,043	0,7
HOMA-IR	0,829	0,695 – 0,989	0,037*
HOMA-IR групи			
<2	реф (1)		
>2	0,4	0,111 – 1,446	0,162
HbA1c	0,804	0,254 – 2,547	0,711
vit D3	1,02	0,902 – 1,153	0,755
vit D3 групи	0,96	0,897 – 1,115	0,25
дефицит	реф (1)		
нормално	0,536	0,134 – 2,149	0,379
Feritin	1,0	0,994 – 1,007	0,925
Feritin групи			
нормално	реф (1)		
high	0,97	0,095 – 9,901	0,979
Fe	0,971	0,908 – 1,037	0,378

*p<0,05

Мултиваријантната Логистичка Регресиона анализа како независни сигнификантни предиктори за постигнување на SVR пред почеток на терапискиот третман, ги потврди: возраста ($p=0,023$), HCV генотипот ($p=0,04$) и HOMA-IR ($p=0,05$).

Со зголемување на возраста за 1 година, шансата за постигнување стабилен вирусолошки одговор се намалува за 10,2% (OR: 0,898, 95% CI 0,819 – 0,985).

Пациентите со HCV генотип 3 имаат за 8,112 пати поголема шанса за постигнување стабилен вирусолошки одговор, споредено со пациентите со генотип 1 (OR: 8,112, 95% CI 1,966 – 33,462).

Зголемувањето на вредноста на HOMA-IR пред започнување на терапијата за единица мерка, ја намалува шансата за постигнување стабилен вирусолошки одговор за 18,5% (OR: 0,815, 95% CI 0,664 – 1,0).

Табела 72

Мултиваријантна Логистичка Регресиона анализа за предикција на SVR			
Варијабла	Unadjusted OR	CI 95%	p-value
Возраст	0,898	0,819 – 0,985	0,023*
HCV			
1	реф (1)		
3	8,112	1,966 – 33,462	0,004**
HOMA IR	0,815	0,664 – 1,0	0,05*
D3	1,35	0,902 – 1,153	0,35
BMI	0,839	0,609 – 1,154	0,279

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

4.4. ВЛИЈАНИЕ НА ГЕНОТИПОТ ВРЗ МЕТАБОЛИЧКИТЕ АБНОРМАЛНОСТИ И ВРЗ ИСХОДОТ ОД АНТИВИРУСНАТА ТЕРАПИЈА

Во овој дел од истражувањето споредени се карактеристиките (пол, возраст, постоење на зависност во минатото како начин на трансмисија на вирусот, степенот на виремија, присуството на стеатотични, некроинфламаторни и фибротични промени на црниот дроб, BMI, AST, ALT, липиден и глициден статус, D-витамин и серумско железо со феритин) меѓу пациентите со HCV генотип 1 и 3 како најчесто застапени генотипови во оваа група пациенти со хронична хепатитис С инфекција.

Пациентите со генотип 1 и 3 не се разликуваа сигнификантно во однос на половата структура ($p=0,49$). HCV генотип 1 беше детерминиран кај 68,18% машки и 31,82% женски пациенти, додека генотип 3 кај 76,09% машки и 23,91% пациенти од женски пол.

Табела 73

пол	n	Генотип 1	Генотип 3	p value
		n (%)	n (%)	
машки	50	15 (68,18)	35 (76,09)	p=0,49
женски	18	7 (31,82)	11 (23,91)	

p (Chi-square test)

Пациентите со генотип 1 беа несигнифиактно постари од оние со генотип 3 ($38,0 \pm 9,8$ vs $35,41 \pm 7,1$; $p=0,41$).

Табела 74

варијабла	Генотип 1		Генотип 3		p value
	N	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
возраст	22	$38,0 \pm 9,8$	46	$35,41 \pm 7,1$	p=0,41

^a(Student t test)

Со историја на зависност беа 12 (54,55%) пациенти со генотип 1 и 60,87% со генотип 3. Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти зависници и независници, а во зависност од HCV генотипот беше статистички несигнифиактна ($p=0,62$).

Табела 75

Варијабла	n	Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
Зависност				
да	40	12 (54,55)	28 (60,87)	p=0,62
не	28	10 (45,45)	18 (39,13)	

p (Chi-square test)

Степенот на виремија не беше сигнифиактно асоциран со HCV генотипот ($p=0,056$). Висока виремија почесто беше регистрирана во групата со генотип 3 (56,52% vs 31,82%), но разликата не беше доволна за статистичка сигнифиактност.

Ран вирусолошки одговор беше постигнат кај 15 (83,33%) пациенти со генотип 1 и кај сите 29 со генотип 3 кај кои беше одредуван вирусолошкиот одговор по 12 недели од почетокот на терапијата. За вредноста на $p=0,05$ беше потврдена статистичка сигнифиактна разлика во постигнат и непостигнат ран вирусолошки одговор меѓу пациентите со генотип 1 и 3.

Вирусолошки одговор на крај од третманот сигнифиактно почесто беше регистриран во групата пациенти со HCV генотип 3 ($p=0,049$). Процентот на постигнат вирусолошки одговор на крај од третманот беше 70% во групата со генотип 1 наспроти 90% во групата со генотип 3.

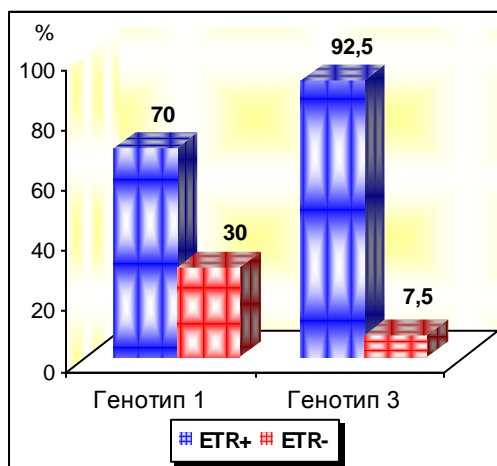
Пациентите со генотип 1 и 3 сигнифиактно се разликуваа и во однос на зачестеноста на постигнат стабилен вирусолошки одговор ($p=0,00095$); вирусолошки одговор по 6 месеци од третманот беше постигнат кај 54,55% пациенти со генотип 1, а 91,3% со генотип 3.

Табела 76

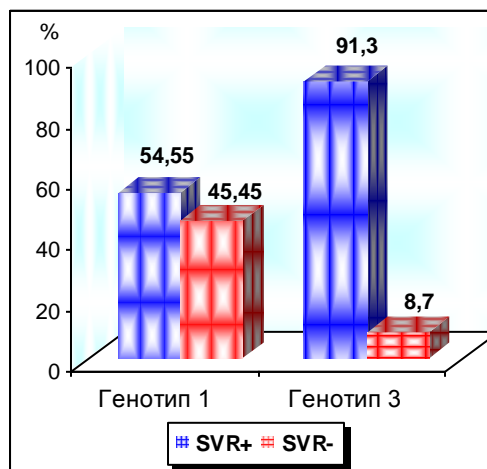
варијабла	n (%)	Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
Виремија				
ниска	35 (51,47)	15 (68,18)	20 (43,48)	p=0,056
висока	33 (48,53)	7 (31,82)	26 (56,52)	
вирусолошки одговор EVR				
да	44 (93,62)	15 (83,33)	29 (100)	Fisher exact p=0,05
не	3 (6,38)	3 (16,67)	0	
вирусолошки одговор ETR				
да	51 (85)	14 (70)	37 (92,5)	Fisher exact p=0,049*
не	9 (15)	6 (30)	3 (7,5)	
вирусолошки одговор SVR				
да	54 (79,41)	12 (54,55)	42 (91,3)	Fisher exact p=0,00095**
не	14 (20,59)	10 (45,45)	4 (8,7)	

p (Chi-square test) *p<0,05 **p<0,01

Слика 37



Слика 38



Во групата од 46 пациенти со HCV генотип 3 дополнителна терапија примале 24, од кои кај 23(95,83%) беше постигнат SVR, додека во групата од 22 пациенти со HCV генотип 3 лекувани само со стандардна антивирусна терапија, SVR беше постигнат кај 19 (86,36%).

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во постигнат и непостигнат SVR во зависност од типот на терапија (p=0,7). Пациентите со генотип 3 кои примале Аторвастатин незначително почесто од оние кои не примаа, постигнаа SVR.

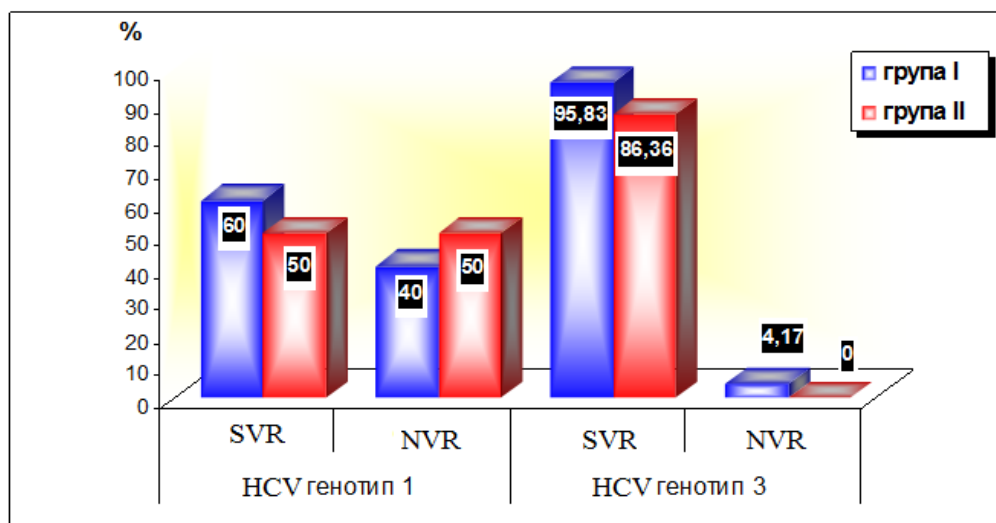
Табела 77

Пациенти со HCV генотип 3				
варијабла	n	група I n (%)	група II n (%)	p value
SVR				
да	42	23 (95,83)	19 (86,36)	Fisher exact, p=0,34
не	4	1 (4,17)	3 (13,64)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

И во групата од 22 пациенти со HCV генотип 1 не се потврди статистичка сигнификантна разлика во постигнат и непостигнат SVR во зависност од типот на терапијата ($p=0,7$). Пациентите со генотип 1 кои примале Аторвастатин незначително почесто од оние кои не примаа постигнаа SVR (60% vs 50%).

Слика 39



Табела 78

Пациенти со HCV генотип 1				
варијабла	n	група I n (%)	група II n (%)	p value
SVR				
да	12	6 (60)	6 (50)	Fisher exact, p=0,7
не	10	4 (40)	6 (50)	

група I (прима Аторвастатин) група II (не прима Аторвастатин)

Инфламаторната активност во црнодробниот паренхим одредена со Knodell score не зависеше сигнификантно од HCV генотипот ($p=0,15$).

Knodell score 2 беше најчесто регистрирана вредност и во двата генотипа (36,36% и 31,82% следствено), следено од 18,18% пациенти од двете генотипски групи со Knodell score 1.

Табела 79

варијабла Knodell score (NAI)	n (%)	Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
1	12 (18,18)	4 (18,18)	8 (18,18)	p=0,15
2	22 (33,33)	8 (36,36)	14 (31,82)	
3	13 (19,7)	5 (22,73)	8 (18,18)	
4	10 (15,15)	2 (9,09)	8 (18,18)	
5	4 (6,06)	1 (4,55)	3 (6,82)	
6	1 (1,51)	0	1 (2,27)	
7	1 (1,51)	0	1 (2,27)	
9	1 (1,51)	1 (4,55)	0	
11	1 (1,51)	1 (4,55)	0	
18	1 (1,51)	0	1 (2,27)	

p (Mann-Whitney test)

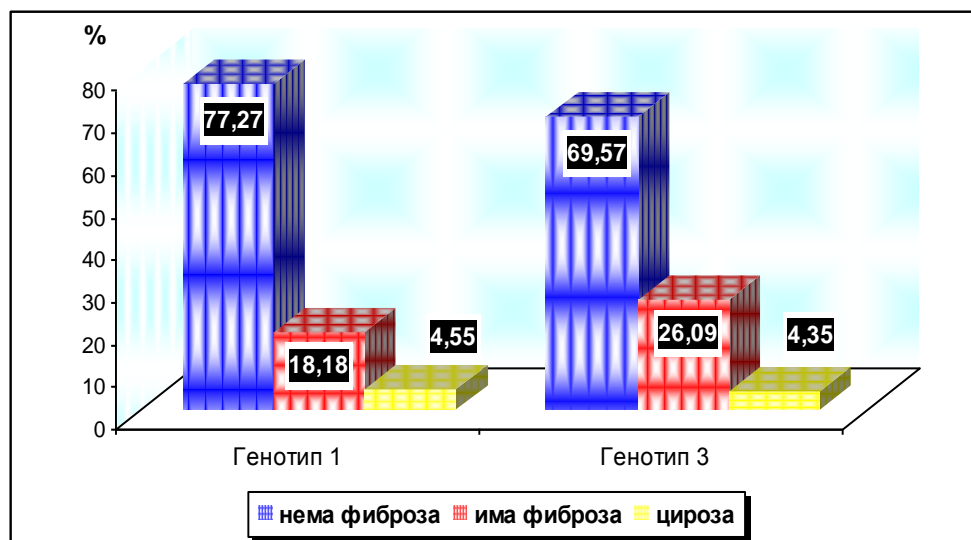
Фибротични промени на црн дроб почесто беа регистрирани во групата со генотип 3 споредено со генотип 1 (26,09% vs 18,18%), додека процентот на пациенти со циротични промени на црн дроб беше речиси идентичен - 4,55% во групата со генотип 1 и 4,35% во групата со генотип 3.

Разликите во дистрибуција на пациенти со фиброза и цироза, а во зависност од видот на HCV генотип беше статистички несигнификантна (p=0,8)

Табела 80

варијабла фиброза	n (%)	Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
нема	49(72,06)	17 (77,27)	32 (69,57)	Fisher exact, p=0,8
има	16(23,53)	4 (18,18)	12 (26,09)	
цироза	3(4,41)	1 (4,55)	2 (4,35)	

Слика 40



Стеатотични промени на црн дроб несигнификантно различно беа регистрирани во двете генотипски различни групи пациенти со хронична хепатитис С инфекција и пред третман ($p=0,9$) и по третман ($p=0,6$).

Пред третман, ехотографскиот наод детектираше лесна стеатоза кај 10 (45,45%) пациенти со генотип 1 и кај 23 (50%) пациенти со генотип 3.

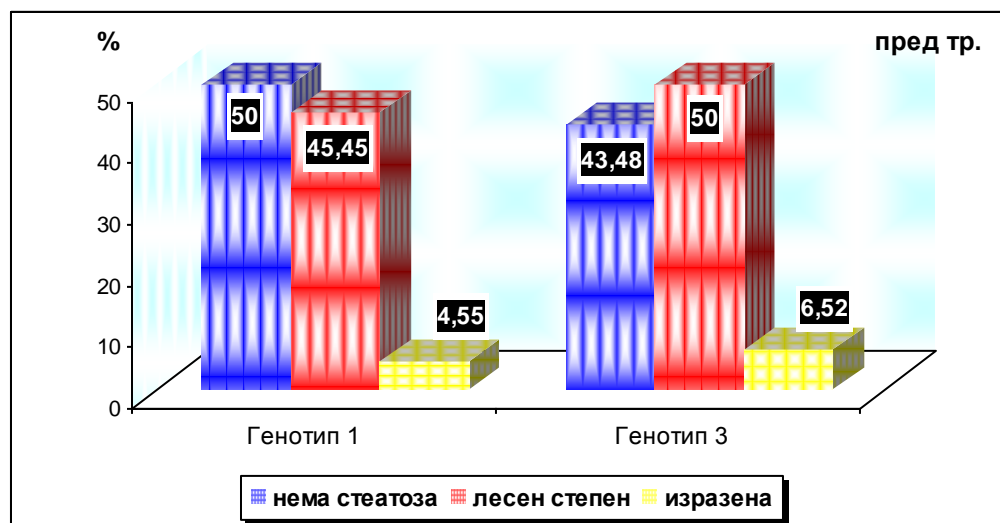
По третман, процентот на пациенти со лесен степен на стеатоза беше намален и во двете групи и несигнификантно различен меѓу двете групи – 40% со генотип 1 и 48,39% со генотип 3 ($p=0,6$).

Табела 81

варијабла	n (%)	Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
стеатоза пред тр.				
нема	31(45,59)	11 (50)	20 (43,48)	Fisher exact, $p=0,9$
лесен степен	33(48,53)	10 (45,45)	23 (50)	
изразена	4 (5,88)	1 (4,55)	3 (6,52)	
стеатоза по тр.				
нема	25(54,35)	9 (60)	16 (51,61)	$p=0,6$
лесен степен	21(45,65)	6 (40)	15 (48,39)	

p (Chi-square test)

Слика 41



Во табела 82 прикажана е дистрибуцијата на пациентите со HCV генотип 1 во однос на ултрасонографскиот наод за стеатоза пред и по терапевскиот третман.

Резултатите покажуваат дека од 8 пациенти со лесен степен на стеатоза пред третман, по третман кај 4 од нив беше детектиран нормален наод на црн дроб, додека кај едниот пациент со изразена стеатоза пред третман, посттретманскиот наод презентираше лесни стеатотични промени. Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата меѓу предтретманскиот и посттретманскиот наод за стеатоза на црн дроб во групата пациенти со HCV генотип 1.

Табела 82

стеатоза пред третман	стеатоза по третман (Генотип 1)		n (%)
	нема n (%)	лесен степен n (%)	
Нема	5 (83,33)	1 (16,67)	6
лесен степен	4 (50)	4 (50)	8
изразена	0	1 (100)	1

Fisher exact, p=0,29

Во табела 83 прикажана е дистрибуцијата на пациентите со HCV генотип 3 во однос на ултрасонографскиот наод за стеатоза пред и по терапискиот третман.

Резултатите покажуваат дека од 17 пациенти со лесен степен на стеатоза пред третман, по третман кај 7 (41,18%) од нив беше детектиран нормален наод на црн дроб, додека кај еден од 3 пациенти со изразена стеатоза пред третман, посттретманскиот наод презентираше нормален наод. Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата меѓу предтретманскиот и посттретманскиот наод за стеатоза на црн дроб во групата пациенти со HCV генотип 3.

Табела 83

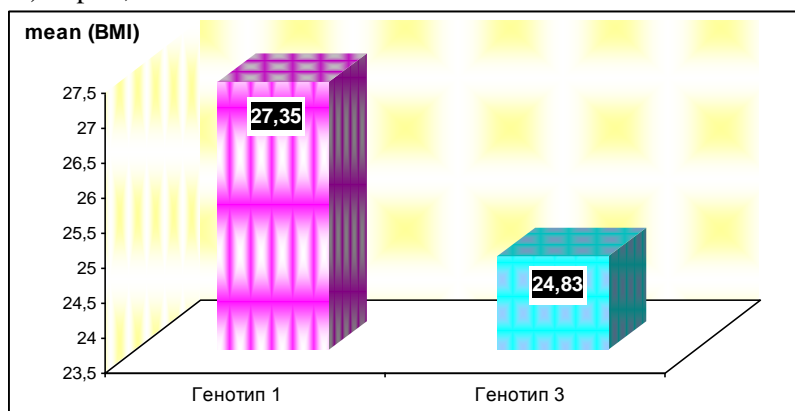
стеатоза пред третман	стеатоза по третман (Генотип 3)		n (%)
	нема n (%)	лесен степен n (%)	
нема	8 (72,73)	3 (27,27)	11
лесен степен	7 (41,18)	10 (58,82)	17
изразена	1 (33,33)	2 (66,67)	3

Fisher exact, p=0,288

Пациентите со генотип 1 имаа сигнификантно повисок ВМІ пред почеток на терапија во споредба со генотип 3 пациентите ($27,35 \pm 5,1$ vs $24,83 \pm 3,8$; p=0,027).

Табела 84

ВМІ	Генотип 1		Генотип 3		p value
	n	mean \pm SD	N	mean \pm SD	
BT	22	$27,35 \pm 5,1$	46	$24,83 \pm 3,8$	0,027*

^a(Student t test) *p<0,0

Слика 42

Статистички сигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на потхранети пациенти, пациенти со нормална тежина, натхранети и обезни пациенти, меѓу групите со HCV генотип 1 и 3 ($p=0,008$).

Во групата од 27 пациенти со нормална телесна тежина пред почетокот на третманот, 5 (18,52%) имаа генотип 1, останатите 22 (81,48%) генотип 3. Во групата пак од 11 обезни пациенти, 8 (72,73%) имаа генотип 1, додека 3 (27,27%) беа со генотип 3.

Табела 85

варијабла	N (%)	Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
ВМI – групи (BT)				
потхранети	2	1 (50)	1 (50)	Fisher exact, $p=0,008^{**}$
нормални	26	4 (15,38)	22 (84,61)	
натхранети	28	8 (28,57)	20 (71,43)	
Обезни	12	9 (75)	3 (25)	

****** $p<0,01$

AST и ALT вредностите беа несигнификантно различни меѓу пациентите со генотип 1 и генотип 3 пред почеток на терапискиот третман ($p=0,16$, $p=0,097$ следствено).

Табела 86

BT	Генотип 1			Генотип 3			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
AST	22	53,54 \pm 28,8	51(37-60)	46	71,02 \pm 48,3	58 (38-85)	0,16
ALT	22	78,32 \pm 48,9	66 (54-94)	46	114,13 \pm 79,0	85 (57-163)	0,097

p (Mann-Whitney test) * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Пациентите со генотип 1 и 3 не се разликуваа сигнификантно во однос на предтретманските вредности на триглицериди ($p=0,73$), холестерол ($p=0,15$) и LDL ($p=0,24$), додека разликата во вредностите на HDL сигнификантно се разликуваа ($p=0,019$). Просечните вредности на HDL пред почеток на третман беа сигнификантно повисоки во групата со генотип 1 споредено со групата со генотип 3 ($1,26\pm 0,3$ vs $1,08\pm 0,3$).

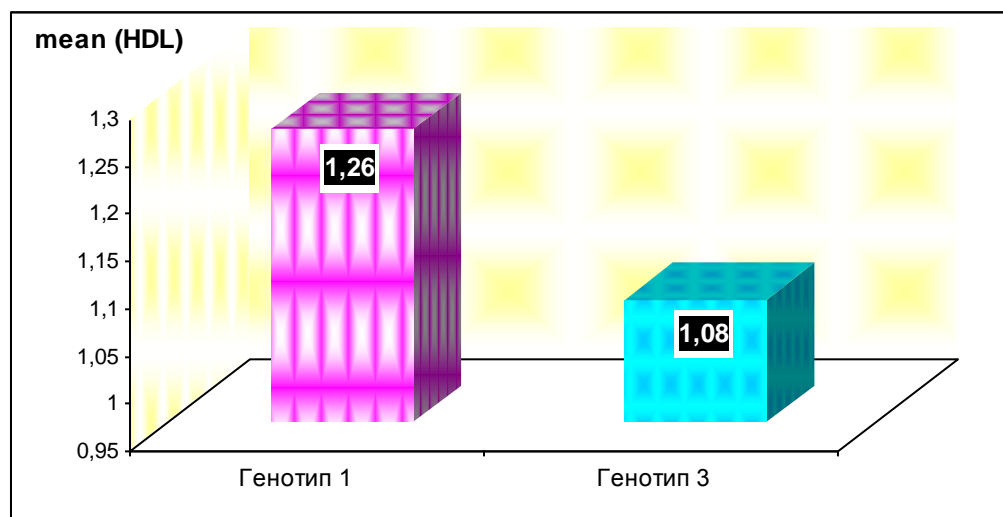
Табела 87

BT	Генотип 1			Генотип 3			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
TG	22	1,14 \pm 0,5	1(0,8-1,3)	46	1,17 \pm 0,6	0,95(0,7-1,3)	^b 0,73
cholesterol	22	4,5 \pm 1,0		46	4,09 \pm 1,1		^a 0,15
HDL	22	1,26 \pm 0,3		46	1,08 \pm 0,3		^a 0,019
LDL	22	2,7 \pm 0,9		46	2,41 \pm 0,96		^a 0,24

^a(Student t test) ^bMann-Whitney test)

* $p<0,05$

Слика 43



На крајот од третманот, вредностите на триглицеридите, холестеролот, HDL и LDL не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите со генотип 1 и 3 ($p=0,71$, $p=0,68$, $p=0,83$, $p=0,24$ консеквентно).

Табела 88

ET	Генотип 1			Генотип 3			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
TG	22	2,02 \pm 2,9	1,25(0,9-2,3)	46	1,35 \pm 0,5	1,2(1-1,7)	^b 0,71
cholesterol	22	4,02 \pm 0,8		46	4,14 \pm 1,2		^a 0,68
HDL	22	1,05 \pm 0,3		46	1,03 \pm 0,3		^a 0,83
LDL	22	2,14 \pm 0,6		46	2,41 \pm 0,9		^a 0,24

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

И по 24 недели од завршениот тераписки третман, вредностите на триглицеридите, холестеролот, HDL и LDL беа несигнификантно различни меѓу пациентите со генотип 1 и 3 ($p=0,12$, $p=0,93$, $p=0,81$, $p=0,69$ консеквентно).

Табела 89

AT	Генотип 1			Генотип 3			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
TG	22	1,54 \pm 0,8	1,41(0,9-2)	46	1,23 \pm 0,6	1,1(0,9-1,3)	^b 0,12
cholesterol	22	4,66 \pm 0,9		46	4,63 \pm 1,3		^a 0,93
HDL	22	1,18 \pm 0,2		22	1,2 \pm 0,3		^a 0,81
LDL	22	2,78 \pm 0,7		22	2,9 \pm 1,3		^a 0,69

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

* $p<0,05$

Покачени триглицериди незначително почесто имаа пациентите со HCV генотип 3 пред почеток на терапија и на крај од терапија, додека 6 месеци по завршеното лекување, покачени триглицериди беа незначително почесто регистрирани во групата пациенти со HCV генотип 1 ($p>0,05$).

Просечните вредности на гликемија пред почеток на терапискиот третман изнесуваа $5,66 \pm 0,8$ во групата со генотип 1 и $5,27 \pm 0,6$ во групата со генотип 3. Разликата од 0,39 статистички се потврди како сигнификантна ($p=0,024$). Пациентите со HCV генотип 1 имаа сигнификантно повисока гликемија од оние со генотип 3.

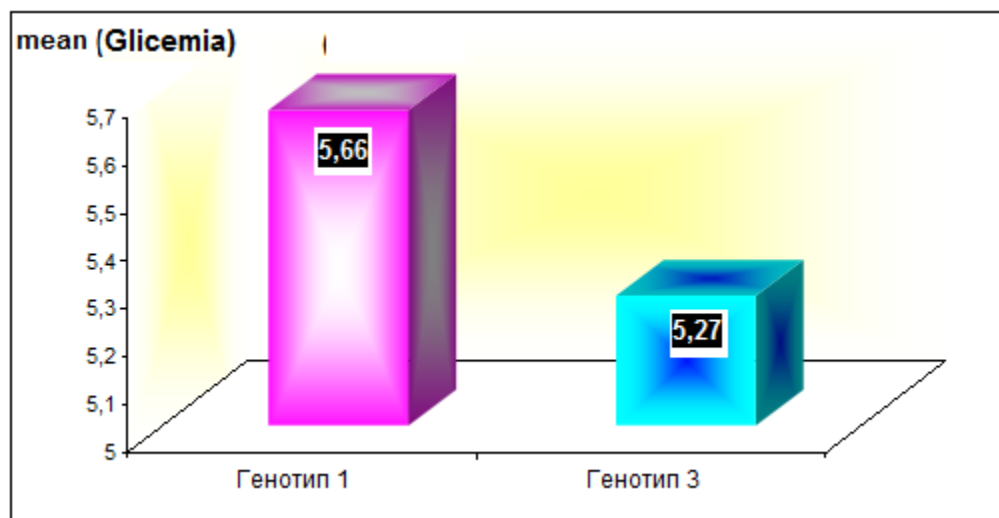
Останатите параметри на гликозниот статус пред третман имаа несигнификантно различни вредности меѓу двата HCV генотипови ($p>0,05$).

Табела 90

BT	Генотип 1			Генотип 3			p value
	n	mean \pm SD	median(IQR)	n	mean \pm SD	median(IQR)	
Glicemia	22	$5,66 \pm 0,8$		46	$5,27 \pm 0,6$		^a 0,024*
Insulinemia	22	$12,04 \pm 9,8$	9,81(5,65-16,98)	40	$12,62 \pm 11,7$	9,99(4,17-14,15)	^b 0,88
НОМА-IR	22	$3,14 \pm 2,9$	2,2(1,26-4,8)	40	$2,86 \pm 2,8$	2,09(1,01-3,51)	^b 0,58
HbA1c	19	$4,94 \pm 0,7$		37	$5,28 \pm 0,5$		^a 0,054

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

Слика 44



НОМА-IR поголем од 2 имаа 32 пациенти од кои 11 (34,38%) со генотип 1 и 21 (65,63%) со генотип 3.

Табела 91

BT		Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
НОМА-IR	<2	10 (34,48)	19 (65,52)	p=0,85
	>2	12 (36,36)	21 (63,64)	

p (Chi-square test)

Вредностите на гликемија, инсулинемија и HbA1c на крајот од терапискиот третман не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите со генотип 1 и 3, додека сигнификантна разлика беше потврдена во вредностите на НОМА-IR ($p=0,03$). Пациентите со HCV генотип 1 имаа значително повисоки вредности на инсулинска резистенција од

пациентите со генотип 3, со медијална вредност од 3,03 (ранг2-5,6) во групата со генотип 1 и 1,6 (ранг1,03-3,2) во групата со генотип 3.

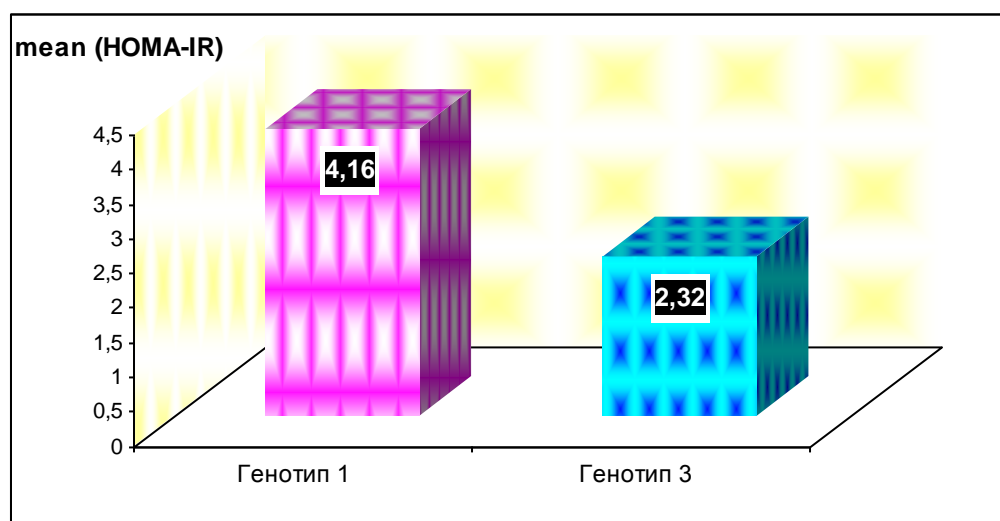
Табела 92

ЕТ	Генотип 1			Генотип 3			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	n	mean ± SD	median(IQR)	
Glicemia	22	5,22 ± 1,0		46	5,05 ± 0,6		^a 0,39
Insulinemia	17	16,42 ± 12,3	14(9,71-21,2)	37	10,89 ± 8,1	8,15(5,13-15,1)	^b 0,056
НОМА-IR	17	4,16 ± 4,2	3,03(2-5,6)	37	2,32 ± 1,9	1,6(1,03-3,2)	^b 0,03*
HbA1c	17	4,59 ± 0,6		38	4,95 ± 0,7		^a 0,07

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

*p<0,05

Слика 45



По 6 месеци од завршеното лекување, во групата пациенти со HCV генотип 1 беше измерена просечна гликемија од $5,51 \pm 0,8$, а сигнификантно помала во групата со генотип 3 ($5,15 \pm 0,6$) ($p=0,045$).

За вредноста на $p=0,0047$ во групата со генотип 1 беше потврдена сигнификантно повисока вредност и за HbA1c ($5,55 \pm 0,7$ vs $5,05 \pm 0,4$).

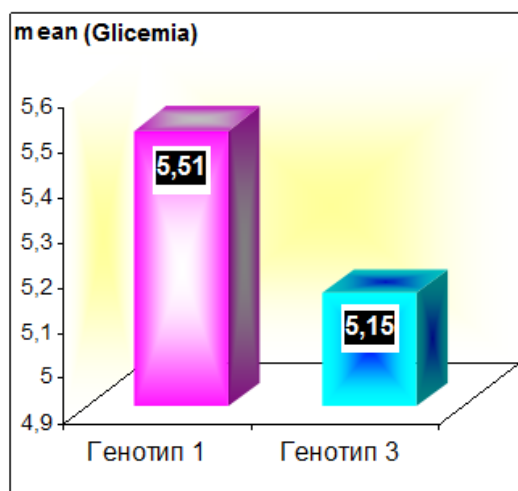
Вредностите на инсулинемија и НОМА-IR по 6 месеци тераписки третман беа незначително различни кај пациентите со генотип 1 и 3.

Табела 93

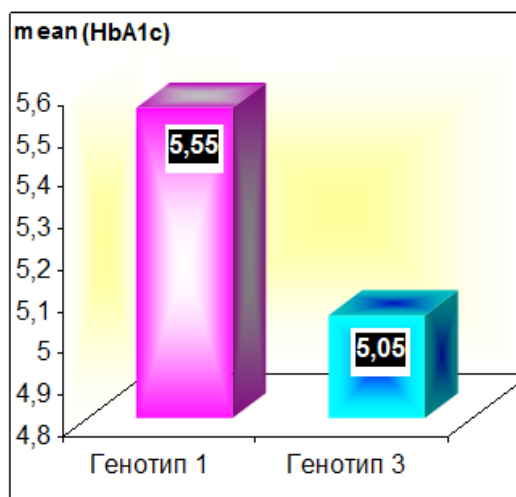
АТ	Генотип 1			Генотип 3			p value
	n	mean ± SD	median(IQR)	n	mean ± SD	median(IQR)	
Glicemia	22	5,51 ± 0,8		46	5,15 ± 0,6		^a 0,045*
Insulinemia	22	15,38 ± 9,6	15,9(8-18,3)	40	11,26 ± 9,3	8,78(4,2-16,4)	^b 0,12
НОМА-IR	13	3,79 ± 2,9	(3,02(1,89-5,02)	31	2,48 ± 2,0	1,84(0,89-3,87)	^b 0,09
HbA1c	14	5,55 ± 0,7		30	5,05 ± 0,4		^a 0,0047**

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test) *p<0,05 **p<0,01

Слика 46



Слика 47



Вредностите на D3-витамините кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција пред почеток на терапискиот третман не зависеа од генотипот на вирусот ($p=0,49$).

Табела 94

BT	Генотип 1		Генотип 3		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
Vit.D3	14	29,38 \pm 16,3	37	26,13 \pm 14,3	0,49

^a(Student t test)

Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на нормални, недоволни и дефицитни вредности на D3-витамин, а во зависност од HCV генотипот ($p=0,8$). Дефицит на овој витамин незначително почесто имаа пациентите со генотип 3 (70%) споредено со пациентите со генотип 1 (30%).

Табела 95

BT		Генотип 1	Генотип 3	p value
		n (%)	n (%)	
Vit.D3	Дефицит	3 (30)	7 (70)	p=0,8
	недоволно	5 (22,73)	17 (77,27)	
	доволно	6 (31,58)	13 (68,42)	

^P(Chi-square test)

Пред терапија, пациентите со генотип 1 имаа несигнификантно пониски вредности на феритин ($p=0,86$) и на серумско железо ($p=0,24$).

Табела 96

BT	Генотип 1		Генотип 3		p value
	n	mean \pm SD	n	mean \pm SD	
feritin	13	142,01 \pm 123,1	31	148,66 \pm 115,6	0,86
Fe	14	17,9 \pm 7,1	35	21,74 \pm 11,2	0,24

^a(Student t test)

Високи вредности на феритин пред терапија имаа 5 пациенти, од кои 2 со HCV генотип 1 и 3 пациенти со генотип 3.

Серумското железо пред терапија беше зголемено кај 14 пациенти, од кои 12(85,71%) со генотип 3.

Опишаните разлики во дистрибуцијата на нормални и зголемени вредности на феритин, како и на нормални, ниски и зголемени вредности на серумско железо, а во зависност од HCV генотипот беа статистички несигнификантни ($p > 0,05$).

Табела 97

BT		Генотип 1 n (%)	Генотип 3 n (%)	p value
feritin	нормално	11 (28,21)	28 (71,79)	Fisher exact p=0,62
	high	2 (40)	3 (60)	
Fe	low	0	3 (100)	Fisher exact p=0,19
	нормално	12 (37,5)	20 (62,5)	
	high	2 (14,29)	12 (85,71)	

p (Chi-square test)

4.5. АСОЦИРАНОСТ НА МЕТАБОЛИЧКИТЕ АБНОРМАЛНОСТИ СО СТЕПЕНОТ НА СТЕАТОТИЧНИ, НЕКРОИНФЛАМАТОРНИ И ФИБРОТИЧНИ ПРОМЕНИ НА ЦРНИОТ ДРОБ, СО ПОЛОТ, ВОЗРАСТА И СТЕПЕНОТ НА ВИРЕМИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХРОНИЧНА HCV ИНФЕКЦИЈА

4.5.1. Асоцираност на метаболичките алтерации со стеатотични промени на црниот дроб - во овој дел од истражувањето анализирани се метаболичките промени кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција во зависност од ехотомографскиот наод за стеатоза на црн дроб.

Резултатите од истражувањето покажаа дека пред почеток на третман, пациентите без стеатоза и оние со лесна и изразена стеатоза имаа сигнификантно различни вредности за BMI ($p=0,0016$).

Пациентите со изразена стеатоза имаа значително повисоки вредности за BMI ($31,82 \pm 2,5$), споредено со оние без стеатоза ($24,41 \pm 4,8$) и со лесно изразена стеатоза ($26,17 \pm 3,6$).

Табела 98

варијабла	стеатоза пред третман	n	mean \pm SD	p value
BMI	нема	32	24,41 \pm 4,8	p=0,0016** post hoc нема/изразена p=0,002** лесна /изразена p=0,027*
	лесна	34	26,17 \pm 3,6	
	изразена	4	31,82 \pm 2,5	

p (Analysis of Variance) post hoc (Tukey HSD test)

**p<0,01

Сите анализирани липидни параметри пред почеток на терапија имаа несигнификантно различни вредности кај пациентите без стеатоза, со лесна и изразена стеатоза.

Пациентите со лесен степен на стеатоза имаа повисока просечна вредност на триглицериди во однос на оние без и со изразена стеатоза ($1,19 \pm 0,6$ vs $1,12 \pm 0,6$ vs $1,08 \pm 0,6$), повисок холестерол во просек ($4,29 \pm 1,2$ vs $4,27 \pm 1,1$ vs $3,99 \pm 1,5$) и повисоки просечни вредности за LDL ($2,65 \pm 0,9$ vs $2,47 \pm 0,9$ vs $2,23 \pm 0,9$). Пациентите без стеатоза имаа повисоки вредности на HDL во однос на оние со лесна и изразена стеатоза ($4,27 \pm 1,1$ vs $1,13 \pm 0,4$ vs $0,95 \pm 0,3$).

Табела 99

варијабла	стеатоза	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
TG (mmol/L)	нема	32	$1,12 \pm 0,6$	1 (0,75-1,3)	^d p=0,93
	лесна	34	$1,19 \pm 0,6$	1 (0,7-1,7)	
	изразена	4	$1,08 \pm 0,6$	0,92 (0,72-1,45)	
cholesterol (mmol/L)	нема	32	$4,27 \pm 1,1$		^c p=0,88
	лесна	34	$4,29 \pm 1,2$		
	изразена	4	$3,99 \pm 1,5$		
HDL (mmol/L)	нема	32	$1,19 \pm 0,3$		^c p=0,29
	лесна	34	$1,13 \pm 0,4$		
	изразена	4	$0,95 \pm 0,3$		
LDL (mmol/L)	нема	32	$2,47 \pm 0,9$	2,25 (2,1-2,85)	^d p=0,93
	лесна	34	$2,65 \pm 0,9$	2,55 (1,9-2,9)	
	изразена	4	$2,23 \pm 0,9$	2,05 (1,5-2,95)	

^cp (Analysis of Variance) ^dp (Kruskal-Wallis ANOVA test)

Вредностите на гликемија пред третман не се разликуваа сигнификантно во зависност од наодот за присутна стеатоза на црн дроб и степенот на присутната стеатоза ($p=0,72$).

Испитаниците без стеатоза и оние со лесна и изразена стеатоза, имаа сигнификантно различни базични вредности за инсулинемија ($p=0,029$). Сигнификантната разлика се должи на значително пониска инсулинемија во групата пациенти без стеатоза во однос на оние со изразена стеатоза на црн дроб ($p=0,015$). Медијаната на вредностите на инсулинемија во групата без и со изразена стеатоза изнесуваше 6,62 (ранг 2,93-11,45) и 27,85 (ранг 10,04-45,7) консеквентно.

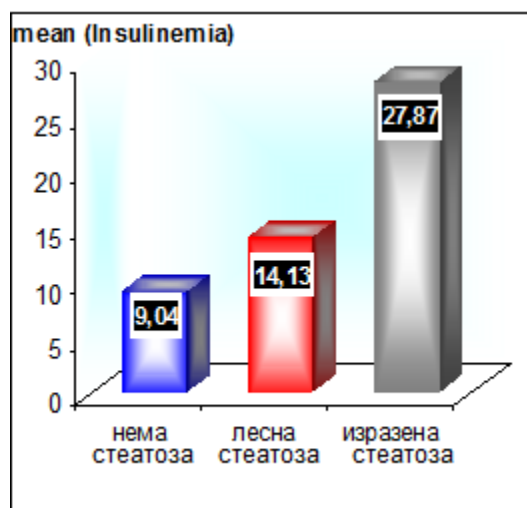
НОМА-IR индексот имаше пред почеток на терапија сигнификантно различни вредности во зависност од наодот за стеатоза на црн дроб и нејзиниот степен на изразеност ($p=0,0058$). Пациентите без стеатоза имаа значајно понизок НОМА-IR индекс споредено со оние со изразена стеатоза ($p=0,015$), со медијални вредности од 1,46 (ранг 0,64-2,71) во групата без стеатоза и 6,14 (ранг 2,01-11,5) во групата со изразени стеаточни промени во црн дроб.

Табела 100

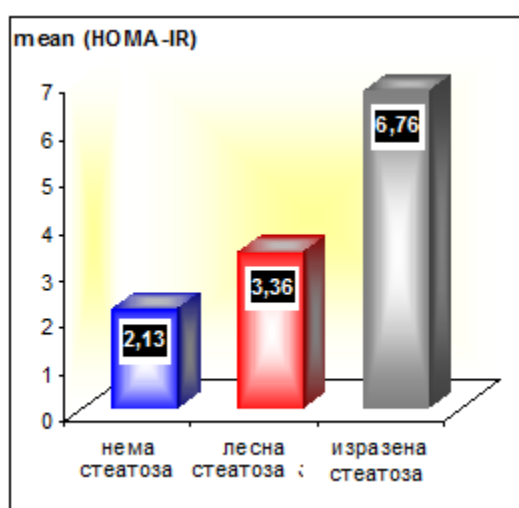
варијабла	стеатоза	n	mean ± SD	median(IQR)	p value
Glicemia (mmol/L)	нема	32	5,34 ± 0,7	5,3 (4,82-5,65)	p=0,72
	лесна	34	5,39 ± 0,7	5,43 (5-5,7)	
	изразена	4	5,58 ± 0,7	5,475 (5,025-6,13)	
Insulinemia (μIU/ml)	нема	32	9,04 ± 8,8	6,62 (2,93-11,45)	p=0,029* нема / изразена sig. 0,008
	лесна	28	14,13 ± 9,2	12,8 (7,97-17,74)	
	изразена	4	27,87 ± 20,6	27,85 (10,04-45,7)	
НОМА-IR	нема	32	2,13 ± 2,2	1,46 (0,64-2,71)	p=0,0058* нема / изразена sig. 0,015
	лесна	28	3,36 ± 2,4	3,01 (1,73-4,44)	
	изразена	4	6,76 ± 5,6	6,14 (2,01-11,5)	

p (Kruskal-Wallis ANOVA test)

Слика 48



Слика 49



Вредностите на D3-витамин пред терапија не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите без стеатоза, со лесна стеатоза и со изразена стеатоза (p=0,72).

Најниски вредности на D3-витамин во просек беа регистрирани кај пациентите со наод на силно изразени стеатотични промени во црн дроб (17,58±7,8).

Табела 101

варијабла	стеатоза	N	mean ± SD	median(IQR)	p value
Vit.D3	нема	22	27,5 ± 16,2	27,15 (12,7 – 38,9)	p=0,72
	лесна	27	27,87 ± 14,1	27,42 (16,3-36,5)	
	изразена	4	17,58 ± 7,8	16,6 (11,9-23,25)	

p (Kruskal-Wallis ANOVA test)

Статистички несигнификантни беа вредностите на феритин и серумско железо меѓу групите пациенти без стеатоза, со лесна стеатоза и изразена стеатоза ($p=0,18$, $p=0,07$ следствено).

Во групата пациенти со изразена стеатоза беа измерени во просек највисоки вредности на феритин ($220,42 \pm 134,6$) и на серумско железо ($26,37 \pm 7,4$).

Табела 102

варијабла	стеатоза	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
ferritin	нема	19	117,98 \pm 112,3	87,06 (32-135)	$p=0,18$
	лесна	23	147,03 \pm 115,6	137,7 (51,9-220)	
	изразена	4	220,42 \pm 134,6	202,75 (116-324,85)	
Fe ($\mu\text{mol/L}$)	нема	18	16,14 \pm 6,9	14,65 (12,4-20,2)	$p=0,07$
	лесна	29	22,08 \pm 11,5	19,9 (11,6-29,4)	
	изразена	4	26,37 \pm 7,4	29,15 (22,05-30,7)	

p (Kruskal-Wallis ANOVA test)

4.5.2. Асоцираност на метаболичките алтерации со степенот на некроинфламаторни промени на црниот дроб

Во табела 103 прикажана е дистрибуцијата на резултатите од Knodell индексот кај пациентите без стеатоза, со лесна и изразена стеатоза.

Табела 103

Knodell score (NAI)	стеатоза пред терапија		
	нема n (%)	лесен степен n (%)	изразена стеатоза n (%)
1	8 (26,67)	4 (12,12)	0
2	9 (30)	12 (36,36)	1 (25)
3	6 (20)	7 (21,21)	0
4	4 (13,33)	6 (18,18)	1 (25)
5	0	3 (9,09)	1 (25)
6	1 (3,33)	0	0
7	0	0	1 (25)
9	1 (3,33)	0	0
11	1 (3,33)	0	0
18	0	1 (3,03)	0

Во нашето истражување ја анализиравме поврзаноста на Knodell индексот со BMI, со параметрите на липидниот статус, гликозниот статус, D3-витамин, феритин и серумско железо.

Вредностите на Спирмановиот коефициент и p вредностите покажаа дека Knodell индексот сигнификантно корелираше со HDL ($p=0,0085$), гликемија ($p=0,022$), инсулинемија ($p=0,011$), HOMA-IR индексот ($p=0,0073$), феритин ($p=0,002$) и серумско железо ($p=0,027$).

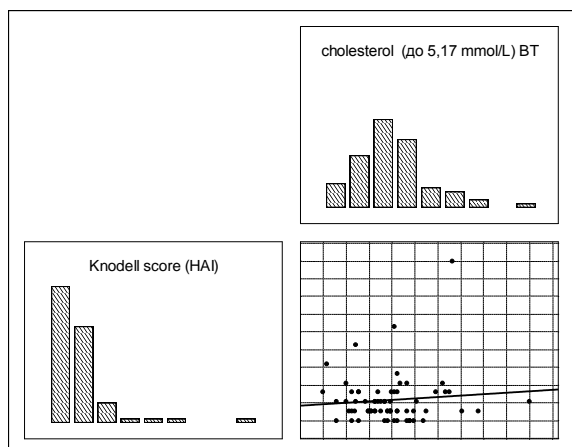
Корелацијата меѓу Knodell индексот и HDL беше негативна, односно индиректна ($R = -0,319$), што сугерира на заклучок дека Knodell индексот и HDL имаа спротивна насока на промени, со зголемување на вредностите на HDL, вредностите на Knodell индексот се намалуваа и обратно.

Сите останати сигнификантни корелации беа позитивни, односно директни. Knodell индексот позитивно корелираше со гликемија ($R=0,279$), инсулинемија ($R=0,323$), HOMA-IR индексот ($R=0,4$), феритин ($R=0,453$), и серумско железо ($R=0,315$), односно вредностите на овој индекс растеа со зголемување на вредностите на овие параметри и обратно. Притоа, најсилна поврзаност беше регистрирана меѓу Knodell индексот со феритин и HOMA-IR ($R=0,453$, $R=0,4$ консеквентно).

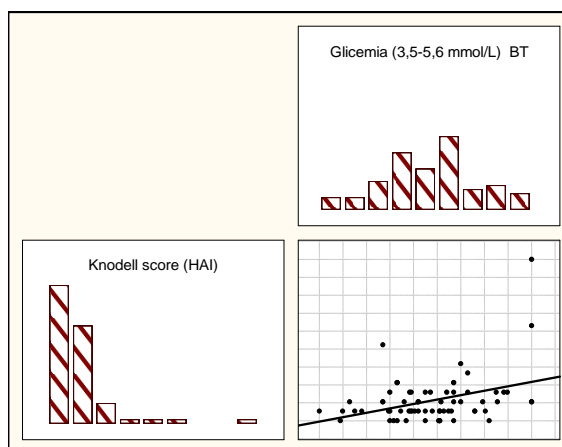
Табела 104

Корелација Knodell score со:	Spearman rank order correlation R	p
BMI	= 0,02	p = 0,86
TG (mmol/L)	= -0,096	p = 0,44
Cholesterol (mmol/L)	= -0,036	p = 0,77
HDL (mmol/L)	= -0,319	p = 0,0085
LDL (mmol/L)	= 0,136	p = 0,27
Glicemia (mmol/L)	= 0,279	p = 0,022
Insulinemia (μ IU/ml)	= 0,323	p = 0,011
HOMA-IR	= 0,4	p = 0,0073
Vit.D3	= 0,025	p = 0,86
Vit.B12	= 0,274	p = 0,083
Feritin	= 0,453	p = 0,002
Fe (μ mol/L)	= 0,315	p = 0,027

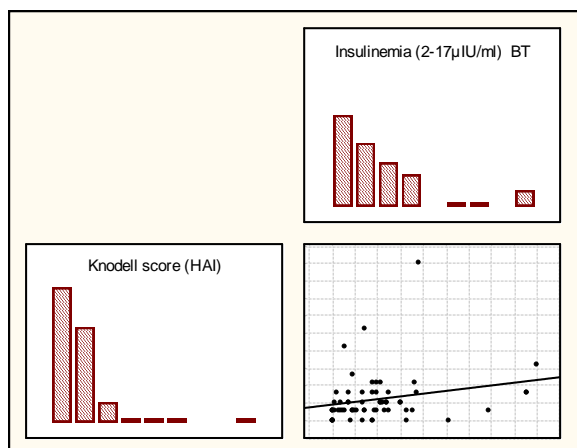
Слика 50



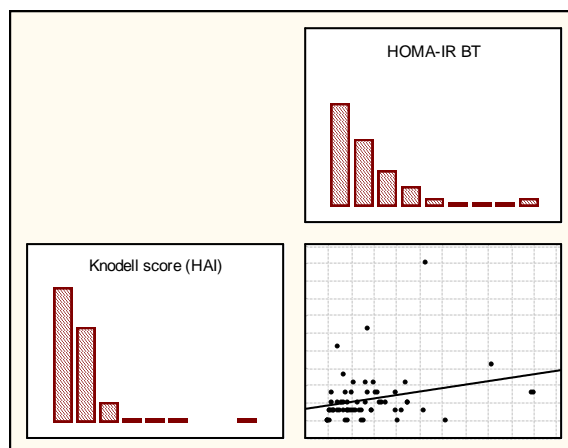
Слика 51



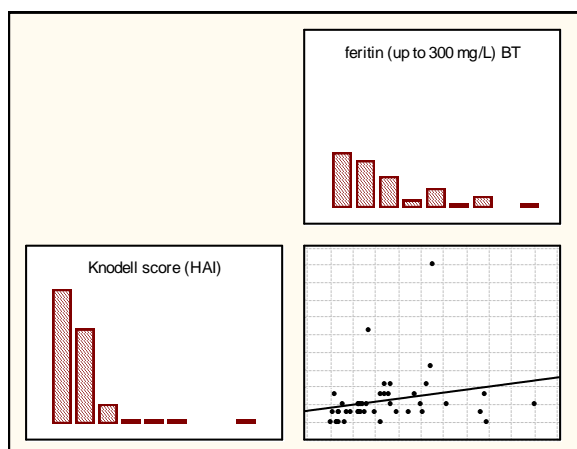
Слика 52



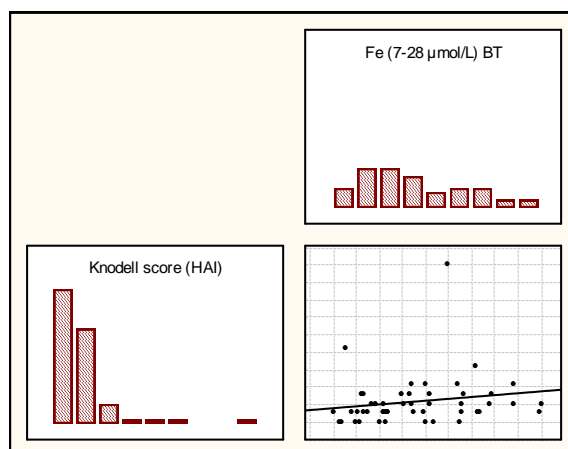
Слика 53



Слика 54



Слика 55



4.5.3. Асоцираност на метаболичките алтерации со фибротични промени на црниот дроб

Во овој дел од истражувањето анализирани се метаболичките промени кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција, во зависност од застапеноста на фиброзни и циротични промени во црниот дроб.

Пациентите со фиброза имаа во просек највисока вредност за ВМІ ($26,29 \pm 22,6$), следено од пациентите без ваков наод на црн дроб ($25,56 \pm 22,3$) и оние со циротични промени ($24,48 \pm 5,6$).

Табела 105

варијабла	фиброза	n	mean \pm SD	p value
ВМІ	нема	50	$25,56 \pm 22,3$	p=0,64
	има	17	$26,29 \pm 22,6$	
	цироза	3	$24,48 \pm 5,6$	

p (Kruskal-Wallis ANOVA)

Табела 106

стеатоза пред терапија	фиброза			p value
	нема n (%)	има n (%)	цироза n (%)	
нема	25 (78,13)	6 (18,75)	1 (3,13)	Fisher exact, p=0,56
лесен степен изразена стеатоза	23 (67,65)	9 (26,47)	2 (5,88)	
	2 (50)	2 (50)	0	

Пациентите без фиброза, со фиброза и со циротични промени на црниот дроб, имаа несигнификантно различни базични вредности на триглицериди ($p=0,74$), холестерол ($p=0,12$) и HDL ($p=0,19$), а сигнификантно различни базични вредности на LDL ($p=0,037$). Пред третман, значително повисоки беа LDL вредностите во групата пациенти со цироза наспроти пациентите без промени на црн дроб ($p=0,047$). Медијаната на LDL вредностите изнесуваше 4,4 (ранг 2,8-4,5) во групата пациенти со циротични промени на црниот дроб наспроти 2,25 (ранг 1,9-2,7) во групата пациенти без фиброза.

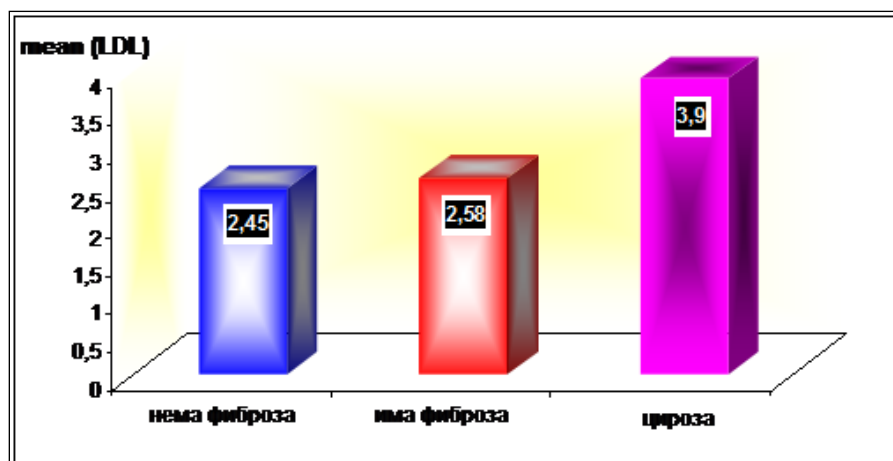
Табела 107

варијабла	фиброза	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
TG (mmol/L)	нема	50	1,17 \pm 0,6	1 (0,7-1,3)	^c p=0,74
	има	17	1,07 \pm 0,6	0,9 (0,8-1)	
	цироза	3	1,27 \pm 0,8	0,9 (0,7-2,2)	
cholesterol (mmol/L)	нема	50	4,23 \pm 1,1		^d p=0,12
	има	17	4,14 \pm 1,1		
	цироза	3	5,57 \pm 1,0		
HDL (mmol/L)	нема	50	1,19 \pm 0,3		^d p=0,19
	има	17	1,04 \pm 0,3		
	цироза	3	1,03 \pm 0,3		
LDL (mmol/L)	нема	50	2,45 \pm 0,9	2,25 (1,9-2,7)	^c p=0,037* нема / има цироза sig.
	има	17	2,58 \pm 0,8	2,7 (1,8-3)	
	цироза	3	3,9 \pm 0,9	4,4 (2,8-4,5)	

^cp(Kruskal-Wallis ANOVA test) ^dp (Analysis of Variance)

*p<0,05

Слика 56



Пред почеток на терапискиот третман, вредностите на гликемија беа сигнификантно различни меѓу пациентите без фиброза, со фиброза и со цироза ($p=0,025$). Оваа добиена сигнификантност се должеше на значително поголеми вредности на гликемија кај пациентите со циротични промени во црниот дроб наспроти оние без патолошки наод ($p=0,026$).

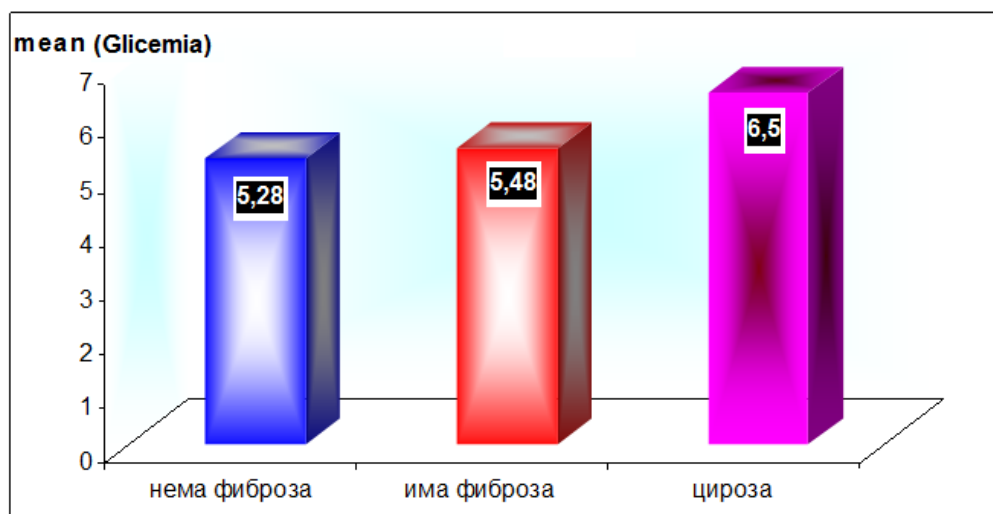
Инсулинемија и HOMA-IR вредностите не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите без фиброза, со фиброза и со цироза ($p=0,18$, $p=0,125$).

Табела 108

варијабла	фиброза	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
Glicemia (mmol/L)	нема	50	5,28 \pm 0,6	5,3 (4,88-5,67)	^c $p=0,025^*$ нема / има цироза sig.
	има	17	5,48 \pm 0,6	5,37 (5,1-5,7)	
	цироза	3	6,5 \pm 0,5	6,8 (5,9-6,8)	
Insulinemia (μ IU/ml)	нема	46	11,37 \pm 10,3	8,86 (3,82-13,9)	^c $p=0,18$
	има	15	14,89 \pm 12,8	11,9 (6,55-14,5)	
	цироза	3	16,71 \pm 6,7	20,4 (8,93-20,8)	
HOMA-IR	нема	46	2,6 \pm 2,33	1,91 (0,92-3,56)	^c $p=0,125$
	има	15	3,76 \pm 3,8	2,67 (1,4-3,33)	
	цироза	3	4,48 \pm 1,8	4,44 (2,7-6,29)	

^cp (Kruskal-Wallis ANOVA test) ^dp (Analysis of Variance); * $p<0,05$

Слика 57



Испитаниците со фиброза имаа незначително повисоки вредности на D3 витамин пред терапија, во споредба со испитаниците без фиброза на црн дроб ($p=0,19$)

Табела 109

варијабла	фиброза	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
Vit.D3	нема	37	25,56 \pm 14,6	22,76 (13,2-36,22)	$p=0,19$
	има	15	31,46 \pm 14,4	30,1 (20,4-38,52)	
	цироза	1	10,5	10,5	

P (Mann-Whitney test) во статистичката анализа не беше вклучен пациентот со цироза.

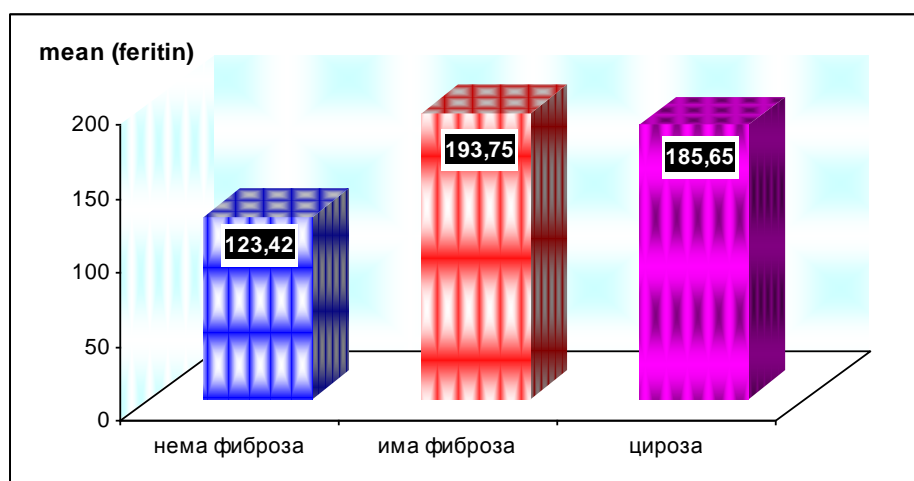
За вредноста на $p=0,049$, беше потврдена сигнификантна разлика во базичните вредности на феритин меѓу пациентите без и со фиброза на црн дроб. Медијаната на вредностите на феритин имаше вредност од 83,45 (ранг 45,1-163,4) во групата без наод на фибротичен црн дроб и 160,2 (ранг 145,8-251) во групата со фиброза.

Во групата со фиброза беше регистрирано повисоко ниво на серумско железо во споредба со групата без фиброза, но без докажана статистичка сигнификантност ($p=0,2$).

Табела 110

варијабла	фиброза	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
ferritin	нема	34	123,42 \pm 118,4	83,45 (45,1-163,4)	$p=0,049^*$
	има	10	193,75 \pm 102,2	160,2 (145,8-251)	
	цироза	2	185,65 \pm 112,2	185,6 (106,3-265)	
Fe ($\mu\text{mol/L}$)	нема	37	19,1 \pm 10,1	15,1 (11,7-24,1)	$p=0,2$
	има	13	23,31 \pm 10,5	22,4 (17,9-29,7)	
	цироза	1	26,6	26,6	

p (Mann-Whitney test) $*p<0,05$ (во статистичката анализа не беа вклучени пациентите со цирроза)

Слика 58

4.5.4. Асоцираност на метаболичките алтерации со полот

Во овој дел од истражувањето анализирани се метаболичките промени кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција во зависност од полот на пациентите.

Машките и женски пациенти пред почеток на третман не се разликуваа сигнификантно во однос на ВМІ ($p=0,3$).

Табела 111

варијабла	Пол	n	mean \pm SD	p value
ВМІ	Машки	50	25,9 \pm 3,8	$p=0,3$
	Женски	20	25,15 \pm 5,8	

p (Student t test)

Наодот на стеатотични промени на црн дроб пред почеток на терапија не беше сигнификантно асоциран со полот на пациентите ($p=0,28$). Кај машките пациенти, почесто од женските беа дијагностицирани лесни (54%, 35% консеквентно) и изразени стеатотични промени на црн дроб (6%, 5% консеквентно).

Табела 112

стеатоза пред терапија	Пол		p value
	машки n (%)	женски n (%)	
нема	20 (62,5)	12 (37,5)	Fisher exact, $p=0,28$
лесен степен	27 (79,41)	7 (20,59)	
изразена стеатоза	3 (7,5)	1 (2,5)	

Резултатите од истражувањето покажаа дека полот на пациентите немаше сигнификантно влијание на параметрите на липидниот статус пред почеток на терапијата.

Машките пациентите со хепатитис С инфекција пред терапија имаа незначително повисоки просечни вредности на триглицериди ($1,12 \pm 0,6$ vs $0,99 \pm 0,4$), холестерол ($4,34 \pm 1,2$ vs $4,08 \pm 1,0$) и LDL ($2,6 \pm 1,0$ vs $2,39 \pm 0,8$), а незначително пониски просечни вредности на HDL во однос на женските пациенти ($1,11 \pm 0,3$ vs $1,24 \pm 0,4$).

Табела 113

варијабла	пол	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
TG (mmol/L)	машки	50	$1,22 \pm 0,6$	1 (0,8-1,7)	^b $p=0,6$
	женски	20	$0,99 \pm 0,4$	0,85 (0,7-1,2)	
cholesterol (mmol/L)	машки	50	$4,34 \pm 1,2$		^a $p=0,38$
	женски	20	$4,08 \pm 1,0$		
HDL (mmol/L)	машки	50	$1,11 \pm 0,3$		^a $p=0,17$
	женски	20	$1,24 \pm 0,4$		
LDL (mmol/L)	машки	50	$2,6 \pm 1,0$	2,5 (1,9-3)	^b $p=0,6$
	женски	20	$2,39 \pm 0,8$	2,25 (1,95-2,6)	

^a(Student t test) ^b(Mann-Whitney test)

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во дистрибуција на нормални и покачени триглицериди во зависност од полот на пациентите ($p=0,32$), нормални и покачени вредности на холестерол во зависност од полот на пациентите ($p=1,0$), нормални и намалени вредности на HDL во зависност од полот на пациентите ($p=0,53$), нормални и покачени вредности на LDL во зависност од полот на пациентите ($p=0,7$).

Табела 114

BT		машки n (%)	женски n (%)	p value
TG	нормални вредности	39 (68,42)	18 (31,58)	Fisher exact, p=0,32
	покачени	11 (84,62)	2 (15,38)	
cholesterol	нормални вредности	42 (71,19)	17 (28,81)	Fisher exact, p=1,0
	покачени	8 (72,73)	3 (27,27)	
HDL	нормални вредности	31 (68,89)	14 (31,11)	p=0,53
	намалени	19 (76)	6 (24)	
LDL	нормални вредности	24 (75)	8 (25)	Fisher exact, p=0,7
	намалени	19 (67,86)	9 (32,14)	
	покачени	7 (70)	3 (30)	

p(Chi-square test) *p<0,05 **p<0,01

Вредностите на гликемија пред почеток на терапија сигнификантно зависеа од полот на испитаниците (p=0,048), со значително повисоки вредности кај машките пациенти. Просечните измерени вредности на гликемија пред терапија беа 5,47±0,6 во групата машки пациенти, 5,175±0,8 во групата пациенти од женски пол.

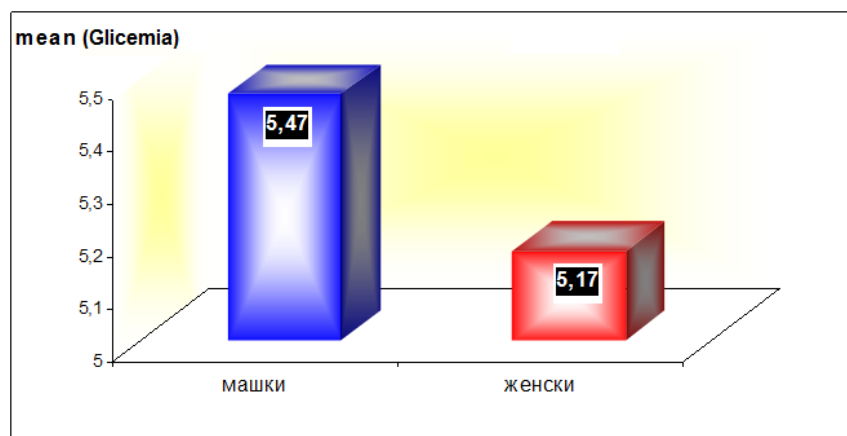
Машките и женски пациенти со хроничен хепатитис С несигнификантно се разликуваа во однос на предтерапевските вредности на инсулинемија (p=0,67) и инсулинската резистентност (p=0,46).

Табела 115

варијабла	Пол	n	mean ± SD	median(IQR)	p value
Glicemia (mmol/L)	машки	50	5,47 ± 0,6	5,49 (5,1-5,8)	p=0,048*
	женски	20	5,175 ± 0,8	5 (4,75-5,56)	
Insulinemia (μIU/ml)	машки	45	12,52 ± 10,5	10,8 (5,65-13,9)	p=0,67
	женски	19	12,26 ± 11,8	8,74 (3,43-16,98)	
НОМА-IR	машки	45	3,08 ± 2,9	2,44 (1,33-3,56)	p=0,46
	женски	19	2,68 ± 2,5	1,56 (0,73-4,44)	

p(Mann-Whitney test) *p<0,05

Слика 59



Разликата во вредностите на HOMA-IR пониски и повисоки од 2 беше статистички несигнификантна меѓу машките и женски пациенти ($p=0,44$).

Табела 116

BT		машки n (%)	женски n (%)	p value
HOMA-IR	<2	19 (65,52)	10 (34,48)	p=0,44
	>2	26 (74,29)	9 (25,71)	

p (Chi-square test)

Базичните вредности на D3-витамин не зависеа сигнификантно од полот на пациентите со хронична хепатитис С инфекција ($p=0,07$), но сепак кај женскиот пол беше забележано пониско ниво на витамин Д3 (средна вредност $21,66 \pm 12,3$), за разлика од машкиот пол (средна вредност $29,44 \pm 15,2$).

Табела 117

варијабла	пол	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
Vit.D3	машки	36	29,44 \pm 15,2	27,7 (16,1-38,3)	p=0,07
	женски	17	21,66 \pm 12,3	20,4 (10,5-32,99)	

p (Mann-Whitney test)

Дефицит и инсуфициентно ниво на D3-витамин почесто имаа женските пациенти (вкупно 70,58%) споредено со машките (вкупно 58,33%), но разликата во дистрибуцијата на испитаници со дефицитно, недоволно и доволно - нормално ниво на D3-витамин, а во зависност од нивниот пол беше статистички несигнификантна ($p=0,19$).

Табела 118

BT		машки n (%)	женски n (%)	p value
Vit.D3	дефицит	5 (13,89)	6 (35,29)	p=0,19
	недоволно	16 (44,44)	6 (35,29)	
	доволно	15 (41,67)	5 (29,41)	

p (Chi-square test)

Машките пациенти пред терапија имаа сигнификантно повисоки вредности на феритин ($p=0,0028$). Медијалните вредности на феритин изнесуваа 145,8 (ранг 81,9-237) кај пациентите од машки пол, а 53,9 (ранг 27-92,2) кај пациентите од женски пол.

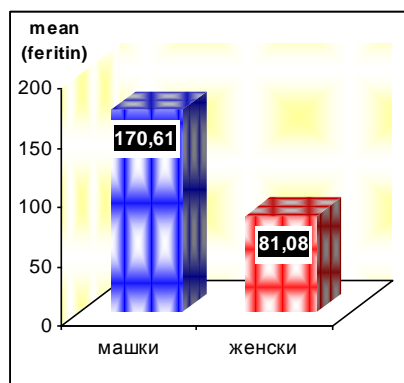
Статистички сигнификантни разлики во однос на пол пред терапија беа регистрирани и во однос на вредностите на серумско железо ($p=0,043$). Медијаната на серумско железо имаше вредност од 22,2 (ранг 14,6-29,2) во групата машки пациенти и 14,2 (ранг 10,4-15,4) во групата женски пациенти.

Табела 119

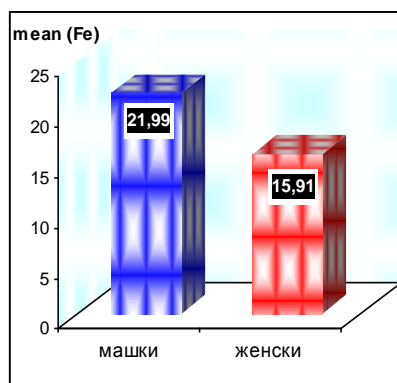
варијабла	пол	n	mean \pm SD	median(IQR)	p value
ferritin	машки	31	170,61 \pm 121,7	145,8(81,9-237)	p=0,0028**
	женски	15	81,08 \pm 78,5	53,9 (27-92,2)	
Fe ($\mu\text{mol/L}$)	машки	37	21,99 \pm 10,2	22,2 (14,6-29,2)	p=0,043*
	женски	14	15,91 \pm 9,1	14,2 (10,4-15,4)	

p (Mann-Whitney test)

Слика 60



Слика 61



Сите 5 испитаници кои имаа зголемени вредности на феритин беа машки пациенти, но разликата меѓу испитаниците од машки и женски пол во однос на застапеноста на нормални и високи вредности на феритин не беше статистички сигнификантна ($p=0,16$).

Несигнификантна беше разликата и во дистрибуцијата на испитаници со ниско, нормално и високо серумско железо, а во зависност од нивниот пол ($p=0,42$).

Табела 120

BT		машки n (%)	женски n (%)	p value
ferritin	нормално	26 (63,41)	15 (36,59)	Fisher exact, $p=0,16$
	high	5 (100)	0	
Fe	low	2 (66,67)	1 (33,33)	Fisher exact, $p=0,42$
	нормално	23 (67,65)	11 (32,35)	
	high	12 (85,71)	2 (14,29)	

p (Chi-square test)

4.5.5. Асоцираност на метаболичките алтерации со возраста

Во овој дел од истражувањето прикажани се анализираниите корелации на возраста со стеатотични промени на црн дроб, BMI, со параметрите на липидниот статус, гликозниот статус, D3-витамин, феритин и серумско железо.

Возраста на пациентите со хронична хепатитис С инфекција беше несигнификантно различна кај пациентите со наод на лесна стеатоза на црн дроб, изразена стеатоза или нормален наод ($p=0,4$). Пациентите со изразена стеатоза беа незначително постари ($39\pm 5,6$) споредено со пациентите без стеатоза ($34,9\pm 8,1$) и пациентите со лесна стеатоза ($37,3\pm 8,8$).

Табела 121

стеатоза пред терапија	n	mean \pm SD	p value
Нема	32	34,87 \pm 8,1	$p=0,402$
лесен степен	34	37,32 \pm 8,8	
изразена стеатоза	4	39,0 \pm 5,6	

p (Analysis of Variance)

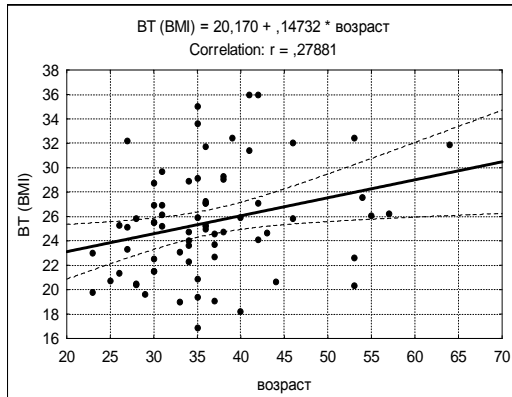
Вредностите на Пирсоновиот коефициент на линеарна корелација и p вредностите покажаа дека возраста сигнификантно корелираше со ВМИ ($p=0,019$), феритин ($p=0,019$) и серумско железо ($p=0,007$).

Корелациите меѓу возраста со ВМИ, феритин и серумско железо беа позитивни, односно директни ($r=0,279$, $r=0,3448$, $r=0,3737$), поточно, со зголемување на возраста се зголемуваа вредностите на овие параметри и обратно.

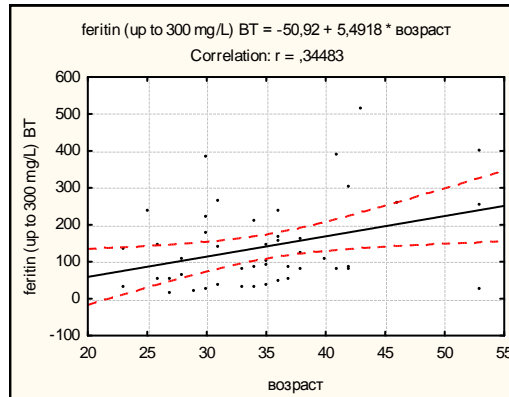
Табела 122

корелација возраст со:	r (Pearson коефициент на линеарна корелација)	p
BMI	$r = 0,279$	$p = 0,019$
TG (mmol/L)	$r = -0,0519$	$p = 0,67$
Cholesterol (mmol/L)	$r = -0,1505$	$p = 0,214$
HDL (mmol/L)	$r = -0,0991$	$p = 0,414$
LDL (mmol/L)	$r = -0,0486$	$p = 0,689$
Glicemia (mmol/L)	$r = 0,1282$	$p = 0,29$
Insulinemia ($\mu\text{IU/ml}$)	$r = 0,156$	$p = 0,22$
HOMA-IR	$r = 0,1514$	$p = 0,232$
Vit.D3	$r = 0,08$	$p = 569$
Feritin	$r = 0,3448$	$p = 0,019$
Fe ($\mu\text{mol/L}$)	$r = 0,3737$	$p = 0,007$

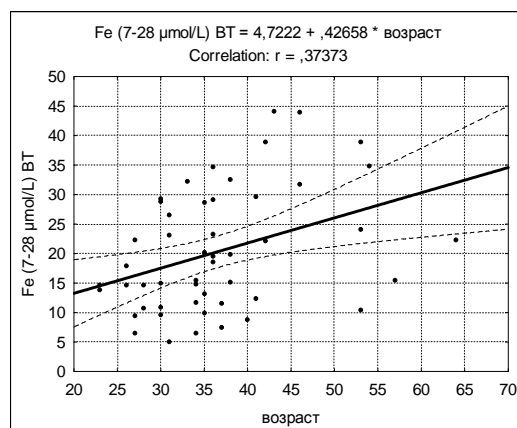
Слика 62



Слика 63



Слика 64



4.5.6. Асоцираност на метаболичките абнормалности со степенот на виремија

Во овој дел од истражувањето анализирани се метаболичките промени кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција во зависност од степенот на виремија.

Пациентите со ниска и висока виремија имаа несигнификантно различен ВМІ пред почеток на третманот ($p=0,57$).

Табела 123

варијабла	виремија	n	mean \pm SD	p value
ВМІ	ниска	37	25,8 \pm 4,8	p=0,57
	висока	33	25,56 \pm 4,1	

p (Student t test)

Наод на стеатотични промени на црн дроб пред терапија сигнификантно почесто имаа пациентите со висок степен на виремија ($p=0,032$).

Во групата од 34 пациенти со лесна стеатоза, 41,18% имаа ниска виремија, 58,82% висока виремија, додека 3/4 пациенти со изразена стеатоза имаа висок степен на виремија.

Табела 124

стеатоза пред терапија	виремија		p value
	ниска n (%)	висока n (%)	
нема	22 (68,75)	10 (31,25)	Fisher exact, p=0,032*
лесен степен	14 (41,18)	20 (58,82)	
изразена стеноза	1 (25)	3 (75)	

* $p<0,05$

Резултатите од истражувањето покажаа дека пациентите со ниска и висока виремија не се разликуваа сигнификантно во однос на параметрите на липидниот статус пред почеток на терапијата.

Триглицеридите просечно изнесуваа 1,11 \pm 0,5 во групата со ниска виремија, 1,21 \pm 0,7 во групата со висока виремија.

Холестеролот имаше просечна вредност од 4,29 \pm 0,9 во групата со ниска виремија, 4,24 \pm 1,3 во групата со висока виремија.

HDL вредностите просечно изнесуваа 1,19 \pm 0,3 во групата со ниска виремија, 1,09 \pm 0,3 во групата со висока виремија, LDL вредностите пак пред терапија во групата со ниска и висока виремија беа 2,52 \pm 0,7 и 2,57 \pm 1,2 консеквентно.

Табела 125

варијабла	виремија	n	mean ± SD	median(IQR)	p value
TG (mmol/L)	ниска	37	1,11 ± 0,5	1 (0,7-1,3)	^b p=0,9
	висока	33	1,21 ± 0,7	0,9 (0,8- 1,7)	
cholesterol (mmol/L)	ниска	37	4,29 ± 0,9		^a p=0,84
	висока	33	4,24 ± 1,3		
HDL (mmol/L)	ниска	37	1,19 ± 0,3		^a p=0,17
	висока	33	1,09 ± 0,3		
LDL (mmol/L)	ниска	37	2,52 ± 0,7	2,4 (2,1-2,9)	^b p=0,6
	висока	33	2,57 ± 1,2	2,4 (1,8-2,8)	

^a(Student t test) ^bMann-Whitney test)

Параметрите на липидниот статус беа несигнификантно различни кај пациентите со ниска и висока виремија пред почеток на терапија. Пациентите со висока виремија во однос на пациентите со ниска виремија имаа пониски просечни вредности за гликемија (5,36±0,7 vs 5,41±0,7), а повисоки за инсулинемија (14,87±12,5 vs 10,31±8,8) и инсулинска резистенција (3,54±3,3 vs 2,45±2,1).

Табела 126

варијабла	виремија	n	mean ± SD	median(IQR)	p value
Glicemia (mmol/L)	ниска	37	5,41 ± 0,7	5,3 (4,9-5,7)	p=0,93
	висока	33	5,36 ± 0,7	5,5 (4,96-5,7)	
Insulinemia (μIU/ml)	ниска	34	10,31 ± 8,8	8,83 (3,82-13,5)	p=0,1
	висока	30	14,87 ± 12,5	12,2 (6,5-18,5)	
НОМА-IR	ниска	34	2,45 ± 2,1	1,9 (0,89-3,29)	p=0,13
	висока	30	3,54 ± 3,3	2,53 (1,51-4,52)	

p (Mann-Whitney test)

Пред почеток на терапија, пациентите со висока виремија споредено со оние со ниска виремија имаа незначително пониски вредности на D3-витамин (25,63±13,9 vs 28,21±15,6; p=0,93).

Табела 127

Варијабла	виремија	n	mean ± SD	p value
Vit.D3	ниска	27	28,21 ± 15,6	p=0,93
	висока	26	25,63 ± 13,9	

p (Student t test)

Феритин вредностите пред терапија беа несигнификантно различни кај пациентите со ниска и висока виремија (p=0,22).

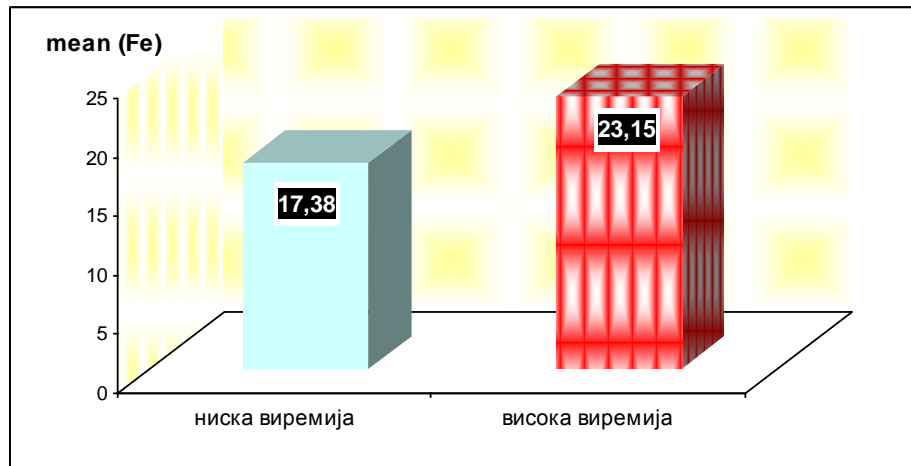
Вредностите на серумско железо просечно изнесуваа пред почеток на терапија 17,38±10,1 во групата пациенти со ниска виремија, а 23,15±9,6 во групата со висока виремија. Па така, статистички како сигнификантни се потврдија повисоките вредности на Fe кај пациентите со висока виремија во однос на оние со ниска виремија (p=0,04).

Табела 128

варијабла	виремија	n	mean \pm SD	p value
ferritin	ниска	24	121,02 \pm 108,6	p=0,22
	висока	22	163,67 \pm 123,3	
Fe ($\mu\text{mol/L}$)	ниска	25	17,38 \pm 10,1	p=0,04*
	висока	26	23,15 \pm 9,6	

p (Student t test) *p<0,05

Слика 65



ГЛАВА 5 ДИСКУСИЈА

Во Република Македонија, како земја која спаѓа во групата на земји во развој, сè уште прва линија на третман на пациентите со хроничен хепатитис С е стандардната терапија со пегилиран интерферон и рибавирин, иако во западните земји на голема врата е влезена новата група на директни антивирусни лекови кои се екстремно скапи. Целта на антивирусната терапија се состои во постигнување на стабилен вирусолошки одговор, со што би се намалила некроинфламаторната активност во црниот дроб, би се спречило прогресирање на болест кон поизразена фиброза, а потоа и цироза, а би се превенирала и појавата на хепатоцелуларен карцином. Со оглед на сево ова, потребна е поширока анализа на влијанието на разни фактори врз постигнување на стабилен вирусолошки одговор.

За таа цел во оваа докторска дисертација се испита влијанието на дополнителен лек кој спаѓа во групата на статини врз вирусолошкиот одговор, а се направи и анализа на многубројни фактори кои влијаат на постигнување на соодветен вирусолошки одговор, меѓу другото на бројни лабораториски параметри кои се знак за пореметување во метаболизмот на маснотиите, шеќерите, железото и D-витаминот. Добиените резултати од овој докторски труд понатаму може да послужат во изготвување на предиктивни модели за третман на пациентите со хепатитис С вирусна инфекција кои ќе овозможат индивидуализиран пристап кон лекување на пациентите.

5.1. Примарната цел од докторскиот труд се однесува на компарација помеѓу двата типа на терапија, првиот тип е комбинација на антилипемик Аторвастатин со стандардна антивирусна терапија (пегилиран интерферон и рибавирин) и вториот тип само стандардна антивирусна терапија, со цел утврдување на влијанието на комбинираната терапија на постигнување на SVR.

Статините кои дозно го инхибираат ензимот на патеката на мевалонат, HMG CoA редуктаза, се покажа дека играат важна улога не само во метаболизмот на масните, туку и во модулација на хепаталната стеатоза и фиброза, а се претпоставува дека може да имаат и важен анти-пролиферативен, антиангиоген и антиоксидантен ефект, со потенцијално заштитна улога против развојот на НСС.

In vitro студиите, како што се на Ikeda и соработниците (114); Aiziki и соработниците (123), јасно покажаа дека статините ја инхибираат репликацијата на вирусната RNA, поверојатно преку инхибиција на геранилгеранилацијата на клеточните протеини, отколку преку инхибиција на синтезата на холестерол со што покажуваат речиси иста ефикасност како најпотентниот клинички третман. Сепак, не сите статини имаат исто влијание. Според нив, аторвастатин, флувастатин и симвастатин имаат посилен анти-HCV активност, ловастатинот умерена активност, а правастатин не поседува таква активност, иако ја инхибира HMG-CoA редуктазата.

In vitro студијата на Ikeda и соработниците исто така покажале дека статините може да се употребуваат како адјувантна терапија на интерферонот, исто како што рибавириновото заедно со интерферонот покажува синергистично антивирусно дејство (124).

In vivo студиите пак, покажаа различни резултати. Монотерапијата со статини не довела до подобрување на вирусолошкиот одговор, веројатно поради синергистичното дејство на статините со интерферонот, како што е покажано во студијата на O'Leary и соработниците (115) и Forde KA и соработниците (125).

Поголемиот број на студии го имаат анализирано ефектот на Флувастатинот врз вирусолошкиот одговор, а помал е бројот на студии кои ги анализирале другите статини. Постојат студии кои го истакнуваат позитивното влијание на Флувастатинот како дополнителна терапија на стандардната антивирусна терапија врз вирусолошкиот одговор, особено за генотип 1, како што се студиите на Selic Kurincic и соработниците (126), потоа на Atsukawa и соработниците (127), каде се нагласува редуција на вирусниот релапс кај пациенти со генотип 1b, како и во студиите на Georgescu и соработниците (128), Sezaki и соработниците (129) и Kondo и соработниците (130). Контрадикторни резултати на овие објавува Shavakhi и соработниците каде дополнителна терапија со Аторвастатин кај пациенти со генотип 1, во период од 12 недели, не доведува до подобар SVR (131). Студијата пак на Malaguagnera и соработниците покажа дека употребата на Росувастатин има сигнификантно влијание на липидниот метаболизам, на инфламаторниот статус и на фиброзата, но исто така незначително го подобрува ефектот на стандардната терапија врз вирусолошкиот одговор (132).

Во својата мета анализа и ревијален труд, авторот Zhu со соработниците заклучи дека дополнителната терапија со статини на претходната стандардна терапија со IFN- α и рибавирин, го подобрува SVR, RVR и EVR без дополнителни негативни настани и на тој начин може да се смета како адјуванс на IFN- α и рибавириот (133). Неговата анализа покажа дека статините исто така, можат да се користат за сите HCV генотипови освен за генотип 1.

Нашите резултати покажаа повисок процент на постигнат стабилен вирусолошки одговор како маркер за успешноста на терапијата во групата со статини (85,71%) наспроти 74,29% постигнат SVR во групата со стандардна терапија. Но, кога дополнително направивме споредба и меѓу генотип 1 и 3 како најчесто застапени генотипови во нашата студија добивме уште повисок процент на постигнат SVR кај генотип 3 и комбинираната терапија, од високи 95,83%, наспроти 83,36% постигнати кај генотип 3 и стандардна антивирусна терапија. Иако не се доби сигнификантна разлика ($p=0,34$), ова претставува извонреден резултат на постигнат стабилен вирусолошки одговор кај пациенти со генотип 3 (практично само еден пациент од вкупно 23 не постигна SVR). Вака висок процент на постигнат вирусолошки одговор се споменува кај новата генерација на лекови (DAA), но за другите генотипови, а не и за генотип 3. Резултатите за генотип 1 исто така покажуваат разлика меѓу двете групи во однос на терапијата, но овде говориме за многу пониска стапка на SVR (60% наспроти 50%, $p=0,7$). Во групата со Аторвастатин пациентите со генотип 3 сигнификантно почесто постигнале стабилен вирусолошки одговор за разлика од генотип 1, $p=0,019$, што се совпаѓа и со заклучокот од метаанализата на Zhu и соработниците дека дополнителната терапија со статини треба да се употребува кај другите генотипови освен генотип 1, како што е во нашиот случај, кај генотип 3.

Анализата на раниот вирусолошки одговор (EVR) и оној на крај на третманот (ETR) исто така покажа дека тие се присутни во поголем процент кај пациентите кои припаѓаат на групата со статини, 95,65% и 89,29%, наспроти 92% и 82,35% кај пациентите кои припаѓаат на групата со стандардна антивирусна терапија, но споредбата меѓу двете групи на пациенти беше статистички незначителна ($p=1,0$ и $p=0,49$, соодветно).

Она што треба да го напоменеме е дека во нашата анализирана група со комбинирана терапија се наоѓаа тројца пациенти кои беа претходно третирани со антивирусна терапија, двајца од нив беа non responders (со генотип 1), а кај третиот се работеше за релапс 24 недели по терапијата (генотип 3). По ретретманот спроведен и со дополнителна терапија со Аторвастатин едниот пациент со генотип 1 и тој со генотип 3 постигнаа стабилен вирусолошки одговор што е исто така исклучителен резултат со оглед на тоа што оваа група на пациенти спаѓа во најтешките за третман пациенти кои веќе еднаш не постигнале соодветен вирусолошки одговор.

Повеќе параметри беа анализирани во нашите две испитувани групи (едната со антилипемик, другата без него), а потоа и споредувани меѓу себе, како што се: полот, возраста, генотипот, присуството на стеатоза, фиброза и инфламација во црниот дроб, индексот на телесна маса, трансминазната активност, но и повеќе лабораториски параметри кои го одразуваат метаболизмот на мастите, шеќерите, на D-витамин и железо за време на антивирусната терапија, односно пред и после терапијата. Разлики меѓу двете групи се воочија во однос на липидниот и глукозниот статус. Поточно, пациентите кои примаа дополнителна антилипемична терапија имаа сигнификантно пониски вредности на вкупен холестерол на крај од терапијата и 6 месеци подоцна во однос на другата група ($p=0,0008$ и $p=0,038$). Сигнификантно пониска вредност имаше и за HDL но само на крај од терапијата ($p=0,02$), а 6 месеци подоцна се забележа повисока средна вредност $2,0 \pm 0,35$ и $p=0,36$, додека за LDL, вредностите беа незначително пониски ($p=0,06$ и $p=0,33$). Со оглед на ваквиот липиден профил можеме да заклучиме дека антивирусната терапија дополнета со Аторвастатин после 6 месеци од завршување на третманот доведува до намалување на вкупниот холестерол и LDL, а до зголемување на HDL кој се смета дека има кардиопротективна улога, така што пациентите кои примале антивирусна терапија ќе имаат помали шанси за појава на кардиоваскуларно заболување.

Во однос на глуцидниот статус се доби статистички сигнификантно пониска вредност на гликемијата, инсулинемијата и HOMA IR индексот на крај од терапијата во групата со Аторвастатин, за $p=0,049$, $p=0,032$ и $p=0,01$ соодветно. Овој резултат ни укажува на тоа дека дополнителната терапијата со статини не доведува до влошување на гликемијата и инсулинската резистенција, како што во некои студии тоа беше опишано, туку напротив до нивно подобрување (134). Ова подобрување на глукозниот профил може да се должи и на постигнатиот стабилен вирусолошки одговор кај 85,71% од лекуваните пациенти со Аторвастатин и стандардна антивирусна терапија, со што се анулира дијабетогениот ефект на вирусот, како што е потврдено и во други студии (135,136). Впрочем, подобрувањето на глукозниот статус значи и намалување на шансата за развој на фиброза и друга понапредната форма на црnodробна болест.

Другите параметри (пол, возраст, генотип, присуство на стеатоза, фиброза, степен на инфламаторна активност, трансминази, D-витамин, серумско железо и феритин) кои се споредуваа меѓу двете групи не покажаа значителни разлики.

Безбедносниот профил на лековите е исто така од особено значење. Несаканите ефекти кои најчесто се јавуваа во двете групи беа намален апетит и намалена телесна тежина, леукопенија, тромбоцитопенија, flu like симптоми, анксиозност, замор и малаксалост, анемија, косопад, тироидни нарушувања и друго. Кај еден пациент поради појава на кожна алергиска реакција, терапијата со peg-IFN $\alpha 2a$ беше прекината и продолжена со peg-IFN $\alpha 2b$ после што немаше несакани ефекти и третманот беше завршен според протоколот за

генотип 3. Кај останатите пациенти несаканите ефекти не беа животно загрозувачки и не беа причина за прекин на терапијата. Можна беше само модификација на дозата на лековите при појава на леукопенија, тромбоцитопенија или анемија според претходно утврдени критериуми. Во нашата студија, статистички сигнификантна разлика меѓу групата пациенти со Аторвастатин и без него, беше потврдена само во однос на зачестеноста на јавување на flu like симптомите ($p=0,023$) и косопад ($p=0,027$). Кај пациентите од првата група значително почесто беше регистрирано појава на flu like симптоми и косопад (34,3%, 20% следствено), споредено со втората група испитаници (11,4%, 2,9% следствено), но овие симптоми беа краткотрајни и реверзибилни, што укажува на тоа дека статините може безбедно да се употребуваат кај пациентите со хроничен хепатитис С. Во својот ревијален труд авторот Verpaalen и соработниците го прикажуваат позитивното влијание на статните во третманот на HCV инфекцијата, но и нивниот одличен безбедносен профил и ниска цена (137), што се совпаѓа и со нашите заклучоци.

Во нашата студија не беше анализирано влијанието на статините врз прогресија на фиброзата, цирозата и појавата на HCC. Но со оглед на тоа дека целта на антивирусната терапија е токму превенирање на појава на цироза и HCC кај оваа група пациенти, не смееме да го потцениме значењето на статините на ова поле. Авторот Simon TG и соработниците во својот ревијален труд укажуваат на асоцираноста на Аторвастатинот и Флувастатинот со дозно зависна редукција на инциденцата на цироза и HCC кај пациенти со HCV инфекција (138). Сево ова треба да го земеме во обзир при планирање на стратегија за третман на пациенти со хроничен хепатитис С.

5.2. Секундарните цели од докторскиот труд се однесуваат на откривање на метаболичките алтерации кај пациенти со хроничен хепатитис С, за кои се смета дека имаат големо влијание на текот и прогнозата на хроничната инфекција, како и на успехот од антивирусната терапија. Како метаболички алтерации се сметаат промените кои настануваат во метаболизмот на масти, шеќери, D-витамин, железо, присуството на стеатоза на црн дроб и зголемената телесна тежина изразена преку индекс на телесна маса. Притоа, го утврдивме влијанието на овие метаболички алтерации врз исходот од антивирусната терапија, со што ги издвоивме факторите кои влијаат на постигнување на стабилен вирусолошки одговор, односно неговите предиктори. Исто така, го посочивме влијанието на антивирусната терапија, односно постигнатиот или отсутен стабилен вирусолошки одговор врз метаболичките абнормалности. Поради големите разлики меѓу двата застапени генотипови во нашата анализирана група (генотип 1 и 3) во однос на постигнатиот стабилен вирусолошки одговор и во однос на нивното влијание врз одредени метаболички манифестации, направивме детална анализа на овие два генотипа. На крај, ја анализиравме асоцираноста на метаболичките алтерации со степенот на стеатотични, некроинфламаторни и фибротични промени на црниот дроб, со полот, возраста и со степенот на виремија, со цел утврдување на нивна меѓусебна корелација.

5.3. Метаболички алтерации кај пациенти со хроничен хепатитис С и нивно влијание на исходот од антивирусната терапија

5.3.1. Алтерации на метаболизмот на масти - секој аспект на животниот циклус на вирусот на хепатитис С е тесно поврзан со липидниот метаболизам на човекот. Не само што самиот вирус циркулира како честичка богата со липиди, тој исто така, ги користи

рецепторите на клеточната површина кои се од суштинско значење за метаболизмот на мастите за да може да навлезе во хепатоцитите. Откако ќе навлезе во внатрешноста на клетката, вирусот посилно ја регулира интрацелуларната синтеза на липиди, ја нарушува нивната деградација, а се намалува и катаболизмот и експортот на липопротеини. Како резултат на тоа, тој предизвикува значителна акумулација на интрацелуларни липиди, како и релативна циркулирачка хипохолестеролемија. Студијата на Lambert и соработниците докажа дека кај HCV инфекцијата липогенезата е засилена, а синтезата на холестерол е нарушена (108). Присуството и степенот на хипохолестеролемија носи важни прогностички импликации кај пациентите со хроничен хепатитис С. Така авторот Harrison со соработниците во својата студија покажаа дека зголеменото ниво на LDL и намаленото ниво на HDL се поврзани со подобра стапка на стабилен вирусолошки одговор (139). Всушност зголемените серумски концентрации на LDL холестеролот може да го намалат бројот на LDL рецепторите лоцирани на хепатоцитите и на тој начин да го намалат влезот на вирусот во клетката и можноста да ја инфицираат, додека пак HDL холестеролот може да го модулираат влезот на вирусот во клетките на црниот дроб. После успешната ерадикација на вирусот со интерферонска терапија се намалува количината на липовиралните честички, а концентрацијата на серумските циркулирачки липиди се зголемува. Слични резултати опишува и Ramcharan и соработниците во својата студија, само тука зборуваме за пониски вредности на TG, а повисоки на LDL кои се независно асоцирани со повисока стапка на SVR (140). Авторот Dai и соработниците говорат за улогата на серумските нивоа на холестерол и TG во идентификација на пациенти со активна HCV инфекција, со што ја потенцираат користа за клиничарите (141). Притоа, опишува дека нивната нормална вредност покажува сигнификантно поголема веројатност за присуство на активна инфекција за разлика од зголемените нивоа во серумот. Jang и соработниците во својот труд дошле до следниве резултати: предтретманските нивоа на тотален холестерол биле слични во групата со постигнат и остутен SVR, истите се намалиле во текот на антивирусната терапија, но 24 недели по завршување на терапијата значително се зголемиле во групата со SVR, но не и во групата NVR (142). Corey и соработниците покажаа дека повисоки нивоа на серумскиот холестерол и LDL на почетокот од третманот може да бидат значаен прогностички показател за исходот од терапијата кај пациенти со хроничен хепатитис С кои примале терапија базирана на IFN (143). Но за разлика од споменатите автори, други автори пак не ја поддржаа оваа теза. Па така Hamamoto и соработниците во нивната студија заклучуваат дека вкупниот холестерол се зголемува за време и после интерферонската терапија, но и дека нивото на холестерол пред третманот не се разликува меѓу групата со SVR и NVR (144). Триглицеридите пак се зголемуваат за време на интерферонската терапија, но се враќаат на нивното базално ниво после терапијата, а и дека пациентите со SVR имаат повисоки нивоа на TG пред третманот.

Концентрацијата на серумските TG се одвива во друга насока за време на третманот со IFN терапија во споредба со серумскиот вкупен холестерол. Концентрацијата на TG останува значително повисока за време на третманот со IFN и се враќа на ниво пред третман по завршувањето на третманот. Оваа промена во нивото на серумските TG е најверојатно предизвикано од самиот третман со IFN. Активноста на хепаталната TG липаза, ензим кој ги деградира серумските TG е инхибирана за време на IFN администрација, а хепатоцелуларната синтеза на TG е стимулирана од IFN третман (145). Затоа, покачените нивоа на TG за време на третманот со IFN може да бидат предизвикани

од страна на IFN-индуцираното намалување на деградацијата на TG, како и зголемување на IFN-индуцираната хепатална синтеза на TG.

Нашите резултати покажаа незначително повисоки базични вредности за TG, вкупен холестерол и LDL кај пациентите со постигнат SVR, како и незначително пониски вредности за HDL. Овие резултати иако незначителни сепак се слични со резултатите на Harrison SA и соработниците, а делумно и со резултатите на Ramcharan D и соработниците.

Во групата со SVR на крај од третманот дојде до сигнификантно зголемување на TG, а ваква значителна разлика во однос на базичните вредности за TG се забележа и 6 месеци по завршување на терапијата ($p=0,01$, $p=0,04$, соодветно). Во групата која не постигна соодветен вирусолошки одговор, ваква сигнификантна разлика не беше забележана. Во однос на холестеролот и LDL, беа забележани сигнификантно повисоки вредности 24 недели по завршување на терапијата од базичните нивоа во групата со SVR, за разлика од групата NVR, што се совпаѓа со резултатите добиени за тотален холестерол во студијата на Jang и соработниците. HDL вредностите во целата група испитаници и во групата со SVR презентираа сигнификантно намалување на крај од третманот, споредено со пред третманот, како и сигнификантно зголемување 24 недели по завршениот третман споредено со крајот на третманот. Во групата NVR статистички сигнификантно зголемување беше потврдено во нивото на HDL 24 недели по завршеното лекување споредено со нивото регистрирано на крајот од лекувањето.

5.3.2. Алтерации на метаболизмот на шеќери и присуство на IR - инсулинската резистенција е дефинирана како состојба во која нормалната концентрација на инсулин не може да индуцира нормални метаболички процеси или состојба во која се потребни супрафизиолошки количини на инсулин за да се предизвика нормален метаболички процес (146). Инсулинската резистенција често пати претставува неоткриена состојба, која најчесто коегзистира со дебелината и метаболичкиот синдром, а може да напредува кон дијабетес мелитус тип 2. HCV-поврзаниот дијабетес мелитус тип 2 може да настане како резултат на комплекс од интеракции помеѓу IR, стеатозата и воспалителните процеси (147). Инсулинската резистенција, а и консекутивно настанатиот дијабетес мелитус тип 2, претставуваат најчести екстрахепатални манифестации на хроничната хепатитис C вирусна инфекција. Раното препознавање на системските ефекти на оваа инфекција обезбедува можност да се залагаме за рано започнување со антивирусна терапија со која ќе овозможиме ерадикација на вирусот и постигнување на стабилен вирусолошки одговор, а со тоа ќе делуваме превентивно на појавата на понатамошните потенцијално перманентни хепатални и екстрахепатални последици од хроничната HCV инфекција (148).

Процентуалната застапеност на IR кај пациентите со хроничен хепатитис C е релативно висока, па така Mousagi и соработниците говорат за присуство на IR кај 35% од пациентите, за разлика од групата со хроничен хепатитис B каде се среќава кај 5% од испитаните (149). Високи 51% од испитаните пациенти во студијата на Kiran и соработниците имаат IR (150), а во нашата претходна студија, Todorovska и соработниците од испитаните 224 пациенти со хроничен хепатитис C, инсулинската резистенција беше присутна кај 43,6% од пациентите (151). Kuo и соработниците во нивната студија покажаа дека пациентите со хронична HCV инфекција имаат повисока преваленција на DM и пониски вредности на серумски холестерол и триглицериди во споредба со здрави индивидуи, односно потврдија сигнификантна асоцијација меѓу HCV инфекцијата и метаболичките абнормалности кои се однесуваат на гликозниот и липидниот метаболизам

(38). IR како важен фактор поврзан со вирусолошкиот одговор, се споменува во повеќе студии. Така, во студијата на Jung и соработниците пониската вредност на НОМА IR е поврзана со повисока стапка на SVR, а групата со IR и постигнат SVR бележат намалување на НОМА IR по терапијата (152). Потоа во студијата на Romero Gomez и соработниците, инсулинската резистенција, напредната фиброза и генотип 1 се независни предиктори на слаб вирусолошки одговор кај пациенти со хроничен хепатитис С третирани со пегилиран интерферон и рибавирин (48). Мета анализата на Laurito и соработниците каде се анализирани 13 студии со инволвирани 2238 пациенти укажува дека инсулинската резистенција е асоцирана со пониска стапка на стабилен вирусолошки одговор независно од генотипот (153).

Нашите резултати покажаа присуство на инсулинска резистенција (IR>2) кај 48,6% од испитаните пациенти. Пациентите кои постигнаа SVR имаа сигнификантно понизок НОМА IR на почетокот на терапијата за разлика од групата која не постигна соодветен вирусолошки одговор ($p=0,028$). Со помош на униваријантна регресиона анализа беше потврдено дека НОМА IR сигнификантно влијае на постигнување на стабилен вирусолошки одговор, а пак, со мултиваријантна регресиона анализа, НОМА IR како индиректен показател на инсулинската резистенција, се покажа дека претставува независен предиктор на стабилен вирусолошки одговор, заедно со возраста и генотипот. Со тоа нашите резултати се совпаѓаат со резултатите на претходно посочените автори, како Jung HJ, Romero Gomez, метаанализата на Laurito MP, со што докажуваме дека инсулинската резистенција претставува важен параметар од кој зависи исходот од антивирусната терапија.

Во однос на сите параметри од глукозниот статус (гликемија, инсулинемија, HbA1c) забележавме варијации во тек на третманот, при што беше забележан пад на овие параметри на крај од терапијата (кои беа сигнификантни за гликемијата и HbA1c), за потоа повторно да се зголемат 24 недели по завршување на терапијата (сигнификантност исто така постоеше за гликемијата и HbA1c).

5.3.3. Алтерации на метаболизмот на D-витамин - при црнодробна оштета на црниот дроб (како што е случајот и со хроничната вирусна инфекција со хепатитис С) може да се сретнат ниски нивоа на 25 (ОН) D кои се резултат на слабата апсорпција на D-витаминот и неговата нарушена синтеза. Меѓутоа, за да се случи сево ова, функцијата на црниот дроб треба да биде сериозно компромитирана (154). Од друга страна, ниското ниво на D-витамин е поврзано со потешки хистолошки промени во црниот дроб (155). Овој ефект може да се објасни со антипролиферативниот и антифибротичен ефект на D-витаминот врз црниот дроб и улогата на D-витамин како имуномодулатор кој го намалува воспалението и го подобрува протективниот имунолошки одговор (156).

Влијанието на серумската концентрација на 25-хидрокси D3-витамин врз терапискиот одговор кај тераписки режим со пегилиран интерферон и рибавирин е споредувано со интерлеукин 28B полиморфизмот, па така Vitetto и соработниците во својата студија покажале дека концентрацијата на D-витаминот е комплементарна на интерлеукин 28B (IL-28B) rs1297860 C/T полиморфизмот и може да послужи во подобрување на предикцијата на SVR кај пациенти со HCV инфекција (157).

Повеќе автори го анализирале влијанието на D-витамин врз фибротичните промени во црниот дроб и врз терапискиот успех после примена на стандардна антивирусна терапија со пегинтерферон и рибавирин. Така Garcia-Alvarez и соработниците говорат за поголема веројатност за постоење на црнодробна фиброза и помала шанса за постигнување на SVR

во услови на ниско ниво на D-витамин (156). Shen и соработниците укажуваат на влијанието на D-витамин на функцијата на Т клетките, која може да биде инхибирана при ниско ниво на D-витамин, со што се намалува можноста за инактивација на вирусот, после што следи зголемена инфламаторна реакција во црниот дроб која прогредира кон фиброза (86). Konstantakis и соработниците (84) и Backstedt и соработниците (91) заклучуваат дека ниското ниво на D-витамин е во корелација со тежината на фиброзата, додека пак Petta и соработниците (83) доаѓаат до истиот заклучок но тој се однесува само на генотип 1. За разлика од нив, Corey и соработниците откриле дека не постои разлика во нивото на D-витаминот помеѓу пациентите со и без прогресија на хронично заболување на црниот дроб поврзано со хепатитис С во текот на скоро 4 години (158). Резултатите не сугерирале никаква протективна улога на супституцијата на D-витамин кај пациенти со напреднат хроничен хепатит С, туку само зголемена можност повисоките нивоа на D-витамин да бидат поврзани со прогресија на болеста. Според Ladero и соработниците дефициенција на D-витамин се среќава често кај пациентите со HCV инфекција, но таа не е поврзана со биохемиските и вирусолошки параметри, ниту со фиброзата и IL28B полиморфизмот (159). Суплементација со D-витамин не влијаела на виремијата кај овие пациенти. Grammatikos и соработниците во нивната студија покажуваат дека нивоата на 25-OH D-витамин варираат во текот на долготрајниот тек на антивирусната терапија, но тие не покажуваат никаква значајна асоцијација со исходот од третманот кај HCV генотип 1 инфицираните пациенти (160).

Нашите резултати покажуваат ниско (инсуфициентно) ниво на D-витамин кај испитаните пациенти, средна вредност кај сите пациенти изнесува $26,94 \pm 14,7$. Бидејќи Република Македонија спаѓа во групата на земји со голем број на сончеви денови, вкупно 280 од 365 годишно, би се очекувало нашето население да не страда од инсуфициенција или дефицит од D-витамин. Исто така во Македонија голем процент од населението припаѓа на белата раса на која и е потребна пократкотрајна изложеност на сонце (3-4 пати помалку од црната раса) за да се создаде истото количество на D-витамин (црната раса има природна заштита од сонце). Но очигледно влијанието на вирусот на хепатитис С е огромно и не дозволува соодветна абсорпција, но и синтеза во организмот на инфицираните пациенти.

Во однос на постигнатиот вирусолошки одговор немаше сигнификантна разлика меѓу групата со и без стабилен вирусолошки одговор. Незначително пониски вредности на D-витамин имаа пациентите кои постигнаа стабилен вирусолошки одговор ($25,56 \pm 14,3$), за разлика од групата NVR ($32,9 \pm 14,9$), за $p=0,15$. Притоа високи 65,1% од пациентите со SVR имаа недоволно (инсуфициентно и дефицитно) ниво на D-витамин, а нешто помал процент од 50% беше присутен кај групата NVR. Исто така не најдовме асоцираност на фиброзата со нивото на D-витамин, со што нашите резултати се совпаѓаат со тие на Grammaticos и Corey.

5.3.4. Алтерации на метаболизмот на железо - црниот дроб игра фундаментална улога во метаболизмот на железото, односно тој е одговорен за синтеза на трансферинот (главниот транспортен протеин) и феритинот (главниот протеин за складирање), но има и голема улога во складирањето на железо, па така, една третина од вкупното железо во организмот е депонирано во хепатоцитите, во порталните гранки, синусоидалните мезенхимални клетки и ретикулоендотелните клетки (161). Студиите покажуваат дека пациентите со хронична HCV инфекција почесто имаат зголемена акумулацијата на железо во црниот дроб и зголемени серумски маркери за железо (феритин, железо и

трансферинската сатурација) кои може да ја потенцираат црнодробната оштета (162). Lange и соработниците во нивната студија ја нагласуваат важноста на серумскиот феритин (зголеменото ниво) како предиктор на тераписки неуспех, но и како фактор кој корелира со степенот на фиброза и стеатоза во црниот дроб, но не и со некроинфламаторната активност (102). Askerman и соработниците во нивниот труд ја следат кинетиката на феритинот во текот на терапијата со Интерферон/Рибавирин, укажувајќи на пораст на нивоата на феритинот истовремено и во групата со и без вирусолошки одговор на крај од третманот кои потоа се намалуваат еден месец по завршување на терапијата и тоа значително повеќе во групата со SVR (163). Тие посочуваат дека мерењето на нивоата на феритинот во текот на терапијата кај пациенти со ран вирусолошки одговор може да помогне во предикцијата на стабилен вирусолошки одговор. Yada и соработниците исто така опишуваат пораст на нивото на феритин во тек на интерферонската терапија, алутирајќи дека повисоките нивоа на феритин за време на терапијата се асоцирани со поволен вирусолошки одговор (164).

Во нашата студија беше потврдена корелација меѓу серумските маркери за железо (железо и феритин) со повеќе параметри, па така нивото на серумското железо корелираше со полот, возраста, степенот на виремија и инфламаторната активност во црниот дроб, додека пак потврдена корелација постоеше меѓу феритинот со полот, возраста, степенот на инфламација и фиброза на црниот дроб. За стеатозата не постоеше сигнификантна значителност, но сепак во групата пациенти со изразена стеатоза беа измерени во просек највисоки вредности на серумско железо ($26,37 \pm 7,4$) и феритин ($220,42 \pm 134,6$).

Машкиот пол статистички почесто имаше зголемени вредности на феритинот ($p=0,0028$) и серумското железо ($p=0,043$). Постоеше позитивен Пирсонов коефициент на линеарна корелација во однос на возраста со железото и феритинот, односно со зголемување на возраста се зголемуваат вредностите на овие параметри.

Пациентите со висока виремија имаа статистички сигнификантно повисоки вредности на Fe во однос на тие со ниска виремија ($p=0,04$).

Knodell индексот сигнификантно корелираше со серумското железо ($p=0,027$) и феритинот ($p=0,002$), односно вредностите на овој индекс растеа со зголемување на вредностите на овие параметри. Освен степенот на инфламација и степенот на фиброзни промени во црниот дроб корелираа со вредностите на феритинот. За вредноста на $p=0,049$, беше потврдена сигнификантна разлика во базичните вредности на феритин меѓу пациентите без и со фиброза на црн дроб. Исто така во групата со фиброза беше регистрирано повисоко ниво на серумско железо во споредба со групата без фиброза, но без докажана статистичка сигнификантност ($p=0,2$). Со ова се потврдува тврдењето и на други автори дека нивоата на серумското железо и феритинот може да претставуваат сурогат маркери за тежината на црнодробната болест, односно за некроинфламаторната активност и присуството на фиброза во црниот дроб (165,166).

Во текот на терапискиот третман беше забележано сигнификантно зголемување на феритинот на крај од третманот споредено со нивото пред почетокот на терапија во групата со SVR, додека 24 недели по завршување на терапискиот третман беше регистрирано сигнификантно намалување на серумското ниво на феритин, споредено со предтретманското ниво и измереното ниво на крај од третманот. Евидентно зголемување на феритинот на крајот од третманот беше забележано и во групата NVR но тука не се доби статистичка значителност, но значителна разлика имаше меѓу нивото на феритинот

на крајот од третманот и 24 недели подоцна. Вакви варијации на вредностите, не беа забележани за серумското железо. Овие резултати речиси се совпаѓаат со многубројните досегашни студии кои исто така укажуваат на скок на вредностите на феритинот во текот на интерферонската терапија.

Во нашата униваријантната и мултиваријантна регресиона анализа, серумските маркери за железо (феритин и железо) не беа посочени како предиктори на вирусолошки одговор, за разлика од студијата на Lange и соработниците.

5.3.5. Стеатоза на црн дроб и ВМІ кај пациенти со HCV инфекција - преваленцата на стеатозата кај пациенти со HCV инфекција изнесува меѓу 42 и 73% (просечно 50%) и е повисока од општата популација (167). Всушност, пациентите со хронична HCV инфекција се изложени на зголемен ризик од развој на хепатална стеатоза, фиброза и кардиоваскуларни болести, вклучувајќи забрзана атеросклероза (168). Потенцијално одговорни за високата стапка на кардиоваскуларни настани кај пациентите со хроничен хепатитис С се директната вирусна инвазија на кардиоваскуларните ткива и системското воспаление предизвикано од HCV инфекцијата (169).

Кај пациенти со HCV генотип 3, стеатозата е главно предизвикана од вирусна инхибиција на МТТР ензимот (вирусна стеатоза) и истата може да се реши со успешна антивирусна терапија. Кај другите HCV генотипови, стеатозата се должи на присутната инсулинска резистенција, на стимулација на синтезата на масни киселини и инхибиција на митохондријалната β -оксидација (метаболичка стеатоза). Метаболичката стеатоза може да биде поврзана со висок ВМІ и централна адипозност, а истите обично не се подобруваат со ерадикација на вирусот (170).

Масното ткиво е важен ендокрин орган, поради ослободување на адипоцитокени, кои го регулираат метаболизмот на липидите и метаболизмот на гликозата. Кога говориме за обезитас, говориме за лесен степен на генерализирана системска инфламација во организмот. Зголемениот ВМІ игра улога во патогенезата на стеатозата, со тоа придонесува и во развој на фиброза кај пациенти со HCV, а претставува и независен ризик фактор за појава на IR.

Клиничкото значење на стеатоза кај пациенти со хроничен хепатитис С се состои во фактот што бројни студии ја идентификуваа акумулацијата на масти во црниот дроб како потенцијален ризик фактор за прогресија кон фиброза, појава на HCC и помала веројатност за постигнување на SVR по антивирусната терапија. Hourigan и соработниците во нивната студија детектирале дека хепаталната стеатоза е поврзана со возраста и ВМІ, а како важен заклучок го потенцираат сигнификантниот однос помеѓу хепаталната фиброза и стеатоза, што укажува на тоа дека кај хроничната HCV инфекција, стеатозата може да игра улога во прогресијата на болеста (171). Nirei и соработниците во нивната тукушто објавена студија откриваат висок процент на присуство на стеатоза (60,3%) кај испитаните пациенти со хепатитис С, кој влијаел на серумските биохемиски параметри, на инфилтрацијата со воспалителните клетки и стадиумот на фиброза во црниот дроб, но и на инциденцата на хепатоцелуларниот карцином која е сигнификантно повисока во групата со стеатоза (68). Сепак, инциденцата на HCC не се разликувала значително помеѓу групите со ВМІ над и под 25, односно ВМІ сам по себе не можел да се користи за да се предвиди појавата на HCC. Bressler и соработниците во нивната студија ја опишуваат дебелината, само кога е дефинирана како ВМІ поголем од $30 \text{ kg} / \text{m}^2$, како независен предиктор (од генотипот и цирозата на црниот дроб) за неуспешен одговор од

интерферонска антивирусната терапија (172). Tarantino и соработниците пак, ги споменуваат обемот на половината, гликозните метаболички нарушувања, индексот на телесна маса, не-генетското преоптоварување со железо, тежината на стеатоза и фиброза и конечно, артериската хипертензија како фактори кои статистички почесто се среќаваат во групата NonResponderi при употреба на терапија со Peg IFN плус рибавирин (173). Притоа зголемувањето на обемот на половината е посочен како силен независен предиктор за терапевтски неуспех. Авторот Westin со соработниците во својата студија го посочуваат степенот на стеатоза, заедно со соодветните метаболички параметри како фактор кој е поврзан со раното исчезнување на вирусот и со конечниот исход од третманот (174). Според нив, присуството на стеатоза ја нарушува раната редукција на виремијата за време на третманот кај пациенти инфицирани со HCV генотип 3 и non-3, а исто така стеатозата негативно влијае на конечниот исход од третманот главно кај пациенти инфицирани со HCV генотип non-3.

Нашите резултати покажаа висок процент на присутна стеатоза кај испитуваните пациенти со хепатитис С инфекција од вкупно 54,3%, од кои 48,6% имаат лесен степен на стеатоза, а 5,7% имаат изразена стеатоза детектирана со ултразвучен преглед на абдомен. Понатамошната анализа на пациентите со постигнат SVR и оние без него, покажа дека стеатозата (лесната + изразената) е присутна во поголем процент кај пациентите кои не постигнале соодветен вирусолошки одговор, 64,2% наспроти 51,8%. Поточно 57,1% од пациентите без SVR имале лесен степен на стеатоза, а 7,1% изразена стеатоза, за разлика од групата со SVR каде 46,4% имале лесна стеатоза, а 5,4% изразена стеатоза, но сепак разликата е незначителна, $p=0,63$. После терапијата, беше забележано незначително подобрување на стеатозата кај двете групи пациенти, кое беше поизразено во групата пациенти со постигнат SVR ($p=0,06$).

Во однос на телесната тежина и пресметаниот индекс на телесна маса, пациентите кои ги поделивме на четири групи во поголем процент припаѓаа на групите со поголема телесна маса (3-та и 4-та група, натхранети и обезни). Па така, вкупно 55,7% од пациентите имаа зголемена телесна тежина, од нив 40% беа натхранети, а 15,7% обезни. Како сигнификантна се покажа разликата меѓу пациентите со постигнат стабилен вирусолошки одговор и со отсутен вирусолошки одговор, односно оние со отсутен одговор имаа значително повисока телесна тежина од останатите, $p=0,014$. Униваријантната регресиона анализа потврди дека BMI сигнификантно влијае на постигнување на стабилен вирусолошки одговор, но сепак со мултиваријантна регресиона анализа, овој фактор не се издвои како независен предиктор на стабилен вирусолошки одговор. Со тоа нашите резултати се совпаѓаат со резултатите од други студии, како таа на Tarantino и соработниците.

5.4. Предиктори на стабилен вирусолошки одговор

Во повеќе студии се опишани факторите кои влијаат на постигнување или на отсуство на соодветен вирусолошки одговор, со што ги детерминираат предикторите на вирусолошкиот одговор. Овие фактори може да се поврзани со вирусот или пак со домаќинот. Генотипот е најчесто споменуван фактор поврзан со вирусот кој влијае на ефектот од антивирусната терапија. При употреба на комбинираната терапија со интерферон и рибавирин, поради пониската стапка на постигнат SVR кај пациенти со генотип 1 и 4, овие генотипи се водат како генотипови тешки за третман, со назнака за

подолготраен третман од 48 недели, за разлика од другите генотипови чија препорака е 24 неделен третман (175,176). За другите фактори говорат голем број на автори во нивните студии, па еве само дел од нив. Резултатите од студијата на Yair-Sabag и соработниците покажуваат дека SVR е асоциран со пониско ниво на гликемија на гладно и со високо ниво на серумски TG, но и дека стеатозата имала тенденција да ја намали стапката на SVR (52). Ramcharan и соработниците пак, ги потенцираат ниските нивоа на TG и повисоките нивоа на LDL како независно асоцирани со повисока стапка на SVR (140). Резултатите на студијата на Patton со соработниците покажаа дека стеатозата, која е важен кофактор на HCV инфекцијата бидејќи е асоциран со степенот на фиброза, ја намалува веројатноста за постигнување на SVR кај пациентите со генотип 1 HCV вирусна инфекција (177). Во студијата на Romero Gomez и соработниците, SVR корелира со IR индексот, BMI, серумските лептин нивоа, возраста и вредноста на GGT (48). Conjeevaram и соработниците покажале дека IR, но и стеатозата се независно поврзани со пониска стапка на SVR (178). Bressler и соработниците го идентификувале зголемениот BMI како независен ризик фактор за отсуство на вирусолошки одговор, односно пациентите со BMI>30 имале сигнификантно помала веројатност да постигнат SVR за разлика од оние со BMI<25 (171). Во претходна наша студија, Todorovska и соработниците, во која се анализирани 226 пациенти, како фактори кои значително придонесуваат на постигнување на стабилен вирусолошки одговор се издвоија возраста, генотип 3 инфекцијата, начинот на трансмисија на вирусот, воспалителните промени во црниот дроб, индексот на телесна маса и IR, а како независни предиктори на стабилен вирусолошки одговор се потврдија само возраста и генотип 3 инфекцијата (179). Roeder и соработниците во својата студија ја анализирале возраста во однос на постигнатиот SVR и заклучиле дека повозрасните пациенти со генотип 1 инфекција имаат пониска стапка на SVR наспроти помладите, но тоа не се однесува за пациентите со генотип 2 и 3 инфекција (180).

Во нашата студија со помош на униваријантната логистичка регресиона анализа како фактори кои се сигнификантно поврзани со постигнување на SVR се посочени: возраста на пациентите, HCV генотип 3 инфекцијата, индексот на телесна маса и НОМА-IR индексот пред почеток на терапија. Како независни сигнификантни предиктори за постигнување на стабилен вирусолошки одговор се издвоија само: возраста ($p=0,023$), HCV генотипот ($p=0,04$) и НОМА-IR ($p=0,05$), потврдени со Мултиваријантната Логистичка Регресиона анализа. Всушност, со зголемување на возраста за 1 година, шансата за постигнување стабилен вирусолошки одговор се намалува за 10,2%. Потоа пациентите со HCV генотип 3 имаат за 8,112 пати поголема шанса за постигнување стабилен вирусолошки одговор, споредено со пациентите со генотип 1 и зголемувањето на вредноста на НОМА-IR индексот пред започнување на терапијата за единица мерка, ја намалува шансата за постигнување стабилен вирусолошки третман за 18,5%. Со тоа и нашите резултати се совпаѓаат со одредени параметри од досега објавените горенаведени користени трудови.

5.5. Влијание на антивирусната терапија врз метаболичките абнормалности

Антивирусната терапија со самото влијание на вирусот на хепатитис С овозможувајќи негова ерадикација, на индиректен начин делува и на многубројните метаболички процеси во организмот. За таа цел ние го проследивме влијанието на оваа терапија врз веќе настанатите метаболички алтерации, односно увидовме дали терапијата ги нормализира или не, претходно настанатите абнормалности на метаболизмот на мастите, шеќерите,

железото, D-витамиот, на стеатозата и на BMI индексот. Дел од резултатите на други автори кои исто така го опишуваат влијанието на антивирусната терапија врз метаболичките абнормалности, ги споменуваме накратко. Според Corey и соработниците хиполипидемијата која е карактеристика за пациентите со хроничен хепатитис С се корегира со успешен антивирусен третман (143). Во студијата на Jang и соработниците нивоата на тотален холестерол се намалиле во текот на антивирусната терапија, но 24 недели по завршување на терапијата значително се зголемиле во групата со SVR, но не и во групата NVR (142). Резултатите од студијата на Yair-Sabag и соработниците покажале дека пациентите кои не постигнале соодветен вирусолошки одговор, во период на следење од 54 ± 13 месеци, имале зголемен ризик за појава на de novo DM тип 2 и IFG (52). Кај оваа група на пациенти, вредностите на триглицеридите после третманот биле сигнификантно пониски отколку во групата со постигнат SVR. Возраста и HCV генотип 3 биле значително различни меѓу оние кои реагирале и оние кои не реагирале на терапијата, а и компонентите на метаболичкиот синдром не биле значително поврзани со SVR. Стеатозата имала тенденција да го ослаби SVR ($p=0,08$). Авторот Thompson и соработниците, дошле до заклучок дека успешна ерадикација на HCV инфекцијата кај пациенти со генотип 1 била асоцирана со намалена инсулинска резистенција (186). Слично на тоа, во студијата на Kawaguchi и соработниците, пациентите со постигнат SVR, 6 месеци после завршениот антивирусен третман имале помала вредност на HOMA IR индексот (49). Метаанализата на Zhang и соработниците сугерирала дека постигнатиот SVR го редуира ризикот од развој на глукозни абнормалности (181). За разлика од нив, Giordanino и соработниците во својата студија каде го следеле влијанието на постигнатиот вирусолошки одговор врз појавата на глукозни абнормалности, но на подолг рок, односно после 8 години, заклучиле дека инциденцата на глукозни абнормалности не се разликува сигнификантно меѓу групите со долготрајно постигнат SVR и NVR (182). Со тоа сугерираат дека клиренсот на HCV сигнификантно не го редуира ризикот од појава на глукозна интолеранција. Askerman и соработниците укажуваат на пораст на нивоата на феритинот на крај од третманот во групата со и без постигнат соодветен вирусолошки одговор, кои по завршување на терапијата се намалуваат, но значително повеќе во групата со SVR (163).

Во нашата студија, при анализа на стеатозата со помош на ултразвучен преглед на абдоменот по завршување на антивирусната терапија, не беше најдена статистички сигнификантна разлика во пост и предтретманскиот наод за стеатоза на црн дроб меѓу групата со постигнат SVR и групата NVR, иако јасно се гледа подобрување на ултразвучниот наод во однос на стеатоза кај пациентите со постигнат SVR по завршување на терапијата ($p=0,06$). Така, во групата со SVR, од 15 пациенти со лесно изразена стеатоза пред третман, кај половината од нив по третманот немаше стеатоза, додека од 3 пациенти со изразена стетоза пред третман, по третман кај еден пациент наодот на црн дроб беше уреден, а кај двајца пациенти беа регистрирани само лесни стеатотични промени.

Терапискиот третман сигнификантно влијаеше на намалување на телесната тежина, па така пациентите со хроничен хепатитис С имаа значително понизок BMI на крај на третманот во однос на почетокот ($p<0,001$), но по завршување на терапијата повторно беше забележан пораст на телесната тежина кој се гледа како сигнификантно повисок BMI 24 недели по завршениот третман во однос на вредноста на крај на третманот ($p<0,001$). Тоа се однесуваше за двете групи, односно и на групата со присутен и со отсутен вирусолошки одговор. Разлика меѓу овие две групи постоеше само пред почетокот на

терапијата, па така групата со SVR имаше сигнификантно понизок BMI во однос на групата NVR ($t=2,5$ $p=0,014$), а на крајот од третманот ($t=1,4$ $p=0,15$) и 24 недели потоа ($t=1,5$ $p=0,13$) постоеше несигнификантна разлика.

Анализата на трансминазите како показатели на некрозата на хепатоцитите беа анализирани за цело времетраење на студијата (во три точки) и при тоа беше регистрирано сигнификантно намалување на AST и ALT нивоата во серум 24 недели по завршување на третманот, споредено со предтретманското ниво и измереното ниво на крај од третманот. Групите со SVR и NVR имаа сигнификантно различни вредности на AST само 24 недели по завршениот третман ($Z=2,1$ $p=0,032$), додека пак за ALT постоеше сигнификантна разлика на крај од третманот ($Z=2,2$ $p=0,029$) и 24 недели по завршениот третман ($Z=3,3$ $p=0,0009$). Со тоа на индиректен начин заклучуваме за позитивното влијание на антивирусната терапија, но и за евентуланата корекција на метаболичките пореметувања при постигнување на SVR, кои исто така влијаат на состојбата на хепатоцитите.

Во однос на липидниот статус, беше забележано сигнификантно зголемување на серумските нивоа на TG, вкупен холестерол и LDL 24 недели по завршување на терапијата за разлика од базичното ниво, во групата со постигнат SVR. Ваква сигнификантна разлика не беше забележана во групата со отсутен вирусолошки одговор.

HDL вредностите во целата група испитаници и во групата со SVR презентираа сигнификантно намалување на крај од третманот, споредено со пред третманот како и сигнификантно зголемување 24 недели по завршениот третман споредено со крајот на третманот. Во групата NVR статистички сигнификантно зголемување беше потврдено во нивото на HDL 24 недели по завршеното лекување споредено со нивото регистрирано на крајот од лекувањето.

Кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција, беше регистрирано сигнификантно намалување на гликемијата на крајот од третманот споредено со предтретманското ниво, а 24 недели по завршување на терапискиот третман вредностите беа нешто повисоки од тие на крај од третманот, но сепак беа пониски од вредностите на почеток на терапијата. Во групата со SVR исто така, беше регистрирана статистички сигнификантна разлика во намаленото ниво на гликемија на крајот од терапискиот третман во однос на предтретманското. Промените во нивото на гликемија во текот на третманот и 24 недели по завршениот третман во групата пациенти кои не постигнаа SVR не беа сигнификантни.

Во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа, промените во нивото на инсулинемија и HOMA-IR во целата група, како и во групата со и без SVR не беа статистички сигнификантни. Групата со SVR имаше сигнификантно пониска вредност на HOMA-IR пред третман за разлика од групата NVR ($Z=2,2$ $p=0,028$), но не постоеше сигнификантна разлика меѓу групите во тек на терапискиот третман и 24 недели по завршениот третман.

HbA1c вредностите во целата група испитаници презентираа сигнификантно намалување на крај од третманот споредено со пред третманот, како и сигнификантно зголемување 24 недели по завршениот третман споредено со крајот на третманот, кое беше забележано и во групата со SVR. Во групата NVR статистички сигнификантна помала вредност на HbA1c беше потврдена на крајот од третманот споредено со почетните вредности .

Групите со SVR и NVR имаа сигнификантно различни вредности на HbA1c на крајот од третманот ($t=2,06$ $p=0,044$), односно групата NVR имаше помали вредности на HbA1c за разлика од групата SVR.

Во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа, промените во серумското ниво на D3-витамин во целата група, како и во групата со и без SVR не беа статистички сигнификантни.

Во текот на антивирусната терапија дојде до сигнификантен пораст на нивоата на феритинот и во целата група на пациенти со хронична хепатитис С инфекција и во групите со постигнат и отсутен вирусолошки одговор. 24 недели по завршување на третманот овие нивоа сигнификантно се намалија во групата со постигнат SVR, но не и во групата NVR. Па затоа групите со SVR и NVR имаа несигнификантно различни вредности на феритин пред третман и на крај од третман, а сигнификантно различни 24 недели по завршениот третман ($Z=2,06$ $p=0,039$).

Во текот на терапискиот третман и 24 недели потоа, промените во серумското железо во целата група, како и во групата со и без SVR не беа статистички сигнификантни.

5.6. Влијание на генотипот врз метаболички абнормалности и врз исходот од антивирусната терапија

Најчесто застапени генотипови во Република Македонија се генотип 1 и 3 (7), што се потврди и во нашата испитувана група на пациенти. Поради значителната разлика во постигнатиот стабилен вирусолошки одговор во групата со генотип 3, а и поради сознанијата за влијанието на различни генотипови во патогенезата на одредени метаболички манифестации, на пример на стеатозата, на хипохолестеролемијата, на инсулинската резистенција (183), направивме споредба меѓу овие два генотипа кај испитуваните пациенти во однос на повеќе параметри. Податоците од литературата говорат за влијанието на генотипот 3 во патогенезата на стеатозата, потоа за директен ефект на типот на вирусот на липидниот метаболизам, односно за поизразена хипохолестеролемија и хипобеталипопротеинемија кај генотип 3 или за генотип специфична асоцијација меѓу инсулинската резистенција и хепатитис С вирусот. Па така, аворите Castera и соработниците (184) и Kumar и соработниците (185) од нивните истражувања откриле дека настанува подобрување на стеатозата кај пациентите со генотип 3 после постигнување на стабилен вирусолошки одговор. Резултатите во студијата на Siagris и соработниците покажуваат дека HCV инфекцијата е поврзана со клинички значително пониски нивоа на холестерол (тотален холестерол, LDL и HDL), повисока времија и почеста застапеност на стеатозата кај пациенти инфицирани со HCV генотип 3а за разлика од другите генотипови (186). Serfaty и соработниците покажаа дека пациентите инфицирани со HCV генотип-3 имаа пониски вредности на серумскиот вкупен холестерол од оние со други генотипови, но и дека хипобеталипопротеинемијата и степенот на стеатозата се сигнификантно асоцирани со генотип 3 инфекцијата (187). HCV генотип 3а има поизразен негативен ефект врз формирањето беталипопротеини во хепатоцитите, кој може да се должи на специфичните HCV јадрени протеини, кои се во состојба да ја инхибираат црнодробната секреција на VLDL и на тој начин да индуцираат стеатоза. Слични резултати прикажаа и Corey со соработниците при што сигнификантно пониски вредности на тотален холестерол и LDL беа забележани кај пациентите со генотип 3 за разлика од другите генотипови, додека пак немаше сигнификантна разлика

меѓу генотиповите во однос на HDL и TG (143). За разлика од нив Dai и соработниците не откриле разлика меѓу генотиповите во однос на серумските нивоа на холестерол и TG (141). Понатаму во студијата на Thompson и соработниците е анализирана поврзаноста на инсулинската резистанција со генотипот, а резултатите покажале дека SVR е поврзано со намалување на НОМА-IR кај пациенти со HCV генотип 1, но не и кај оние со генотип 2 и 3 (188). Притоа авторите заклучиле дека генотипот 1 може да има директно влијание врз развојот на инсулинската резистенција, независно од метаболичките фактори на домаќинот и може делумно да се намали со ерадикација на вирусот.

Нашите резултати покажаа незначителна разлика меѓу двата генотипа во однос на полот и возраста, а во однос на начинот на трансмисија на вирусот доминираат пациентите кои биле поранешни зависници од наркотици во двете групи, со нешто повисока нивна застапеност кај генотип 3 од 60,87%, која исто така е незначителна. Вирусолошкиот одговор, раниот, на крај на третманот и стабилниот, сигнификантно почесто се среќаваат кај пациентите со генотип 3 ($p=0,05$, $p=0,049$ и $p=0,00095$ соодветно). SVR е постигнат кај 91,3% од пациентите со генотип 3, за разлика од генотип 1 каде 54,55% од пациентите постигнале SVR. Немаше значителна разлика во инфламаторната активност и присуството на фиброза меѓу двата генотипа, но сепак фибротични промени на црниот дроб почесто беа регистрирани во групата со генотип 3 споредено со генотип 1 (26,09% наспроти 18,18%). Во однос на стеатозата, стеатотични промени во црниот дроб беа нешто повеќе регистрирани во групата со генотип 3, вкупно 56,52%, од кои 50% имаа лесен степен на стеатоза, а другите 6,52% имаа изразена стеатоза, додека кај генотип 1 тие беа присутни кај 50% од пациентите (со лесен степен беа 45,45%, а со изразена стеатоза 4,55%), $p=0,9$. По завршениот антивирусен третман стеатозата беше намалена кај двата генотипа, така што кај 48,39% од пациентите со генотип 3 беше забележан само лесен степен на стеатоза, а 40% од пациентите со генотип 1 имаа лесен степен на стеатоза, $p=0,6$. Меѓу пациентите со генотип 1 и генотип 3 се појави сигнификантна разлика во однос на индексот на телесна маса, кој значително беше повисок кај пациентите со генотип 1, $p=0,027$ (така високиот процент на пациенти со генотип 1 и стеатоза може да се протолкува токму поради повисокиот BMI, односно присуството на т.н. метаболичка стеатоза што се среќава кај NAFLD). Вредностите на холестеролот и неговите фракции LDL и HDL беа пониски во групата со генотип 3, но сигнификантна разлика се доби само за HDL, $p=0,019$. Триглицеридите пак, незначително беа пониски во групата со генотип 1. Резултатите од анализата на глицидниот статус покажаа сигнификантно повисока вредност на гликемијата кај пациентите со генотип 1, $p=0,024$, додека НОМА IR беше незначително повисок исто така кај генотип 1 (средна вредност 3,14) за разлика од генотип 3 каде средната вредност изнесуваше 2,86, $p=0,58$. Средната вредност на концентрацијата на D-витамин кај пациентите со генотип 3 беше пониска (26,13 ng/ml) од таа кај генотип 1 (29,38 ng/ml), односно поголем број на пациенти со генотип 3 имаа дефицит или инсуфициенција на D-витамин (околу 65%), за разлика од пациентите со генотип 1 (57,1%). Пациентите со генотип 1 имаа несигнификантно пониски вредности на феритин ($p=0,86$) и на серумско железо ($p=0,24$).

Овие резултати се слични со резултатите добиени кај погоре споменатите автори, иако за некои параметри не добивме значителна разлика меѓу генотип 1 и 3.

5.7. Асоцираност на метаболичките абнормалности со степенот на стеатотични, некроинфламаторни и фибротични промени на црниот дроб, со полот, возраста и степенот на виремија кај пациентите со хронична HCV инфекција

Предмет на интерес во овој докторски труд беше меѓу другото и да се утврди асоцираноста на метаболичките алтерации со различни карактеристики, како што се степенот на стеатотични, некроинфламаторни и фибротични промени на црниот дроб, полот, возраста и степенот на виремија кај пациентите со хронична HCV инфекција. Повеќе автори исто така во нивните студии ја анализираат оваа асоцираност, а сега ќе наведеме само дел од тие студии и нивните резултати кои во одредени сегменти се совпаѓаат и со нашите резултати.

Веge CC и соработниците во нивната студија докажуваат дека стеатозата сигнификантно почесто се среќава меѓу пациентите со хронична хепатитис С вирусна инфекција, отколку кај пациентите со хронична хепатитис В вирусна инфекција (189). Притоа нивните резултати покажуваат поизразен степен на инфламаторни и фибротични промени во црниот дроб во групата на пациенти со стеатоза и HCV, за разлика од групата без стеатоза и HCV. Исто така групата со стеатоза има сигнификантно повисоки вредности на вкупен холестерол, HDL, LDL и TG, за разлика од другата група. Во метаанализата на Leandro и соработниците во која се вклучени 3068 пациенти, авторите посочуваат дека стеатозата е независно асоцирана со генотип 3, присуство на хепатална фиброза, DM, степен на инфламација на црниот дроб, алкохолен абзус, зголемен BMI и постара возраст на пациентите, а исто така и дека фиброзата е независно асоцирана со инфламаторната активност на црниот дроб, со присуството на хепатална стеатоза, со машкиот пол и постарата возраст на пациентите (190). Monto и соработниците во својата студија, заклучуваат преку униваријантна анализа дека стеатозата корелира со DM тип 2 и BMI, додека пак со помош на мултиваријантната анализа, BMI и генотип 3a инфекцијата се посочени како независни предиктори на стеатозата, додека пак единствени предиктори на фиброзата се стеатозата и степенот на инфламаторна активност во биоптичниот материјал на црн дроб (191). Авторот Patton и соработниците во нивната студија ја прикажуваат асоцираност на стеатозата со BMI, генотип 3 вирусната инфекција, возраста и времетраењето на инфекцијата (177). Резултатите од студијата на Siagris и соработниците укажуваат дека степенот на инфламација е позитивно корелиран со тоталниот холестерол и LDL (186). Fartoux и соработниците доаѓаат до заклучок дека единствен независен предиктивен фактор на прогресијата на фиброзата претставува стеатозата (65). Авторот Thompson и соработниците опишуваат дека присуството на сигнификантна фиброза кај пациентите со хроничен хепатитис С е независно асоцирана со возраст поголема од 40 години, HOMA IR>3, среден до изразен степен на инфламација и стеатозата, а негативно асоцирана со зголемено ниво на холестерол (188).

Во нашата студија анализираниите метаболички промени кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција во зависност од ехотографскиот наод за стеатоза на црн дроб, покажаа асоцираност на стеатозата со BMI-от, со инсулинемијата и со HOMA IR индексот, што делумно и се совпаѓа со резултатите на другите автори. Пациентите со изразена стеатоза имаа значително повисоки вредности за BMI (31,82±2,5), споредено со оние без стеатоза (24,41±4,8) и со лесно изразена стеатоза (26,17±3,6). Пациентите со лесен степен на стеатоза имаа незначително повисока просечна вредност на триглицериди во однос на оние без и со изразена стеатоза (1,19±0,6 vs 1,12±0,6 vs 1,08±0,6), повисок

холестерол во просек ($4,29 \pm 1,2$ vs $4,27 \pm 1,1$ vs $3,99 \pm 1,5$) и повисоки просечни вредности за LDL ($2,65 \pm 0,9$ vs $2,47 \pm 0,9$ vs $2,23 \pm 0,9$). Пациентите без стеатоза имаа повисоки вредности на HDL во однос на оние со лесна и изразена стеатоза ($4,27 \pm 1,1$ vs $1,13 \pm 0,4$ vs $0,95 \pm 0,3$). Испитаниците без стеатоза имаа сигнификантно пониска инсулинемија во однос на оние со изразена стеатоза на црн дроб ($p=0,015$), а сигнификантна разлика постоеше и меѓу оние со лесна и изразена стеатоза, односно тие со лесна стеатоза имаа пониска инсулинемија од другите ($p=0,029$). Исто така пациентите без стеатоза имаа значително понизок HOMA-IR индекс споредено со оние со изразена стеатоза ($p=0,015$). Најниски вредности на D3-витамин во просек беа регистрирани кај пациентите со наод на силно изразени стеатотични промени во црн дроб ($17,58 \pm 7,8$), без присутна значителна разлика меѓу групите. Во групата пациенти со изразена стеатоза беа измерени во просек највисоки вредности на феритин ($220,42 \pm 134,6$) и на серумско железо ($26,37 \pm 7,4$), иако статистички несигнификантни беа овие вредности меѓу групите пациенти без стеатоза, со лесна стеатоза и изразена стеатоза ($p=0,18$, $p=0,07$ следствено).

Во нашето истражување се покажа дека Knodell индексот сигнификантно корелираше со HDL ($p=0,0085$), гликемија ($p=0,022$), инсулинемија ($p=0,011$), HOMA-IR индексот ($p=0,0073$), феритин ($p=0,002$) и серумско железо ($p=0,027$). Притоа, Knodell индексот позитивно корелираше со гликемијата, инсулинемијата, HOMA-IR индексот, феритинот и серумското железо, односно вредностите на овој индекс растеа со зголемување на вредностите на овие параметри и обратно. За разлика од нив постоеше негативна корелација со инфламаторните промени во црниот дроб и HDL, односно со зголемување на вредностите на HDL, вредностите на Knodell индексот се намалуваа и обратно. Најсилна поврзаност беше регистрирана меѓу Knodell индексот со феритин и HOMA-IR.

Нашите анализирани метаболички промени кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција, во зависност од застапеноста на фиброзни и циротични промени во црниот дроб, покажаа дека присуството на фиброзни промени и цироза на црниот дроб е во корелација со повисоки вредности на LDL, гликемија и феритин. Пациентите со фиброза имаа во просек највисока вредност за BMI ($26,29 \pm 22,6$), следено од пациентите без фиброза на црн дроб ($25,56 \pm 22,3$) и оние со циротични промени ($24,48 \pm 5,6$). Пациентите со фиброза и цироза на црн дроб незначително повеќе имаа присуство на лесен и изразен степен на стеатоза (вкупно 64,7 и 66,67, соодветно), за разлика од оние без фиброза (вкупно 50%). Пред третман, значително повисоки беа LDL вредностите во групата пациенти со цироза наспроти пациентите без фибротични промени во црниот дроб ($p=0,047$). Исто така вредностите на гликемија беа сигнификантно различни меѓу пациентите без фиброза, со фиброза и со цироза ($p=0,025$), односно значително поголеми вредности на гликемија беа забележани кај пациентите со циротични промени во црниот дроб наспроти оние без фибротични промени ($p=0,026$). Иако не се доби сигнификантна разлика во однос на инсулинемијата и HOMA-IR вредностите меѓу пациентите без фиброза, со фиброза и со цироза ($p=0,18$, $p=0,125$), сепак јасно се гледа дека пациентите со фиброза и цироза имаат поголеми вредности на инсулинемијата ($14,89 \mu\text{IU/ml}$ и $16,71 \mu\text{IU/ml}$, соодветно) и на HOMA IR ($3,76$ и $4,48$ соодветно), за разлика од оние без фиброза ($11,37 \mu\text{IU/ml}$ за инсулинемија и $2,6$ за HOMA IR). Повисоки вредности на феритин имаа пациентите со фиброза и цироза на црн дроб, со потврдена сигнификантна разлика меѓу пациентите без и со фиброза на црн дроб, за вредноста на $p=0,049$. Во групата со фиброза и цироза беше регистрирано повисоко ниво на серумско железо во споредба со групата без фиброза, но без докажана статистичка сигнификантност ($p=0,2$). Овие резултати не се

разликуваат драматично од резултатите на другите автори, но сепак за некои параметри не добивме сигнификантна разлика, иако таа разлика е очигледна, веројатно поради малата бројка на пациенти со цироза (само 3 пациенти).

Во однос на асоцираноста на метаболичките промени со полот кај пациентите со хронична хепатитис С инфекција, добивме сигнификантна асоцираност на полот со нивото на гликемија, феритин и серумско железо. Притоа, беа забележани значително повисоки вредности на гликемијата, серумското железо и феритинот пред почеток на терапијата кај машките пациенти. Присуство на стеатоза исто така почесто се среќаваше кај мажите (кај 60%, од кои 54% имаа лесен степен на стеатоза, а 6% изразена стеатоза), за разлика од жените (присутна кај 40%, од кои 35% имаа лесен степен на стеатоза, а 5% изразена стеатоза), но сепак оваа разлика не беше значителна. Машките пациенти со хронична хепатитис С вирусна инфекција пред терапија имаа незначително повисоки просечни вредности на триглицериди, холестерол и LDL, а незначително пониски просечни вредности на HDL во однос на женските пациенти. Исто така НОМА IR индексот поголем од 2 кој укажуваше на постоење на инсулинска резистенција беше присутен кај високи 57,78% од машките пациенти, за разлика од женскиот пол каде беше присутен кај 47,37% од пациентите, без постоење на значителна разлика. Вредностите на D3-витамиот беа повисоки кај машката популација (29,44), за разлика од женската (21,66), но и тука разликата не беше сигнификантна ($p=0,07$).

Анализираните корелации на возраста со метаболичките параметри (стеатотични промени на црн дроб, BMI, со параметрите на липидниот статус, гликозниот статус, D3-витамин, феритин и серумско железо) покажаа дека возраста сигнификантно корелираше со BMI, феритинот и серумското железо. Притоа корелациите беа позитивни односно, со зголемување на возраста се зголемуваа вредностите на овие параметри. Освен тоа, пациентите со изразена стеатоза беа незначително постари ($39\pm 5,6$) споредено со пациентите без стеатоза ($34,9\pm 8,1$) и пациентите со лесна стеатоза ($37,3\pm 8,8$).

Степенот на виремија е позитивно корелиран со степенот на стеатоза и со серумското ниво на железо пред терапијата. Наод на стеатотични промени на црн дроб пред терапија сигнификантно почесто имаа пациентите со висок степен на виремија ($p=0,032$). Незначително повисоки вредности на триглицеридите и LDL, како и незначително пониски вредности на HDL се среќаваа во групата со висока виремија. Пациентите со висока виремија имаа незначително повисоки просечни вредности за инсулинемија и НОМА IR во однос на пациентите со ниска виремија. Пред почеток на терапија, пациентите со висока виремија споредено со оние со ниска виремија имаа незначително пониски вредности на D3-витамин. Статистички како сигнификантни се потврдија повисоките вредности на Fe кај пациентите со висока виремија во однос на оние со ниска виремија ($p=0,04$).

Сите досега посочени резултати во нашата студија покажуваат дека хроничната хепатитис С вирусна инфекција претставува комплексна состојба во која се испреплетени многубројни механизми поврзани со метаболичките процеси во организмот на заболениот. Токму поради тоа треба да се стремиме кон индивидуализиран пристап на третман на пациентите со хроничен хепатитис С, кој ќе се утврди после сеопфатна анализа на пациентот и во зависност од присутните фактори кои влијаат на постигнување на соодветен вирусолошки одговор. Новата актуелна терапија со директни антивирусни лекови (DAA) кои во западниот свет се употребува последниве 5 години, сепак е

привилегија на земјите кои располагаат со високи буџети и кои има можност за употреба на скапа терапија. Реалноста е дека голем дел од светот, во кој спаѓаат земјите во развој како што е и нашата земја, сè уште ја употребуваат стандардната антивирусна терапија со пегилиран интерферон и рибавирин. Сепак и оваа терапија која повеќе од една деценија се употребуваше ширум светот може да даде добри резултати доколку се употреби кај точно селектирани пациенти каде што очекуваме позитивен терапевтски одговор. Она што беше мотив за изработка на овој докторски труд беше да се најде начин кој ќе го подобри ефектот на терапијата, а притоа да не го обрмени ниту пациентот, ниту буџетот на Фондот за здравствено осигурување. Па така, првиот дел од студијата каде е обработувана примарната цел, јасно покажа дека дополнителната терапија со Аторвастатин на досегашната стандардна антивирусна терапија кај пациентите со генотип 3 доведува до посакувана, висока стапка на стабилен вирусолошки одговор од 95,83%, што е и цел на секоја антивирусна терапија. Аторвастатинот е веќе добро познат лек од групата на статини кој долги години се употребува најчесто во кардиолошката пракса и пред сè е безбеден и евтин лек. Безбедноста ја видовме и во нашата студија, кога се употребува во комбинација со стандардната антивирусна терапија не доведува до појава на несакани ефекти кои би биле причина за прекин на терапијата. Во другиот дел од студијата, каде се обработени секундарните цели, ги анализиравме промените во метаболичките процеси кои настануваат под влијание на вирусот и при тоа откривме дека најзасегнати се метаболизмот на масти и шеќери, но и честото присуство на зголемена телесна тежина како една од компонентите на метаболичкиот синдром. Бидејќи сите овие фактори влијаат на стапката на вирусолошки одговор, потребна е агресивна интервенција и пристап кон модификација на животните навики, а евентуално и дополнителна терапија за третман на компонентите на метаболичкиот синдром со што би се подобрил и одговорот кон антивирусната терапија. Со оглед на често присутната инсулинска резистенција кај пациентите со HCV инфекција, ризикот од појава на DM тип 2 е повисок за разлика од општата популација, па затоа е потребен и редовен скрининг за DM. Она што треба да се нагласи кај овие пациенти е дека соодветната исхрана и вежбањето доведуваат до зголемување на инсулинската чувствителност, па затоа редовно треба да ги применуваат. Кога говориме за животните навики, не треба да го заборавиме и алкохолот кој често се применува особено кај помладата популација, а дополнително може да влијае на развој на потешка форма на фиброза, а понатаму и цироза кои би влијаеле на вирусолошкиот одговор. Во претходно објавената наша студија каде ги анализиравме факторите кои влијаат на постигнување на SVR, откривме дека поранешните зависници од наркотици кои најчесто се носители на HCV генотип 3 инфекција имаат висока стапка од 90% на постигнат SVR. Сево ова треба да се земе во предвид при одредување на стратегија за селекција на пациенти на кои треба да им биде препишана антивирусна терапија. Па така помладите пациенти со генотип 3 кои досега не примале антивирусна терапија и евентуално се поранешни зависници од наркотици треба да се подложат на стандардната антивирусна терапија во комбинација со Аторвастатин, а пациентите со другите генотипови (тука најмногу мислиме на генотип 1) треба добро да се евалуираат во однос на возраста, присуството на IR, телесната тежина, присуството на стеатоза, фиброза или цироза на црн дроб и според тие параметри да се стратифицираат во соодветна група која би била третирана со терапија која ќе даде најдобар терапевтски одговор.

ГЛАВА 6

ЗАКЛУЧОЦИ

1. Комбинираната терапија Аторвастатин + Пегилиран интерферон алфа + Рибавирин доведува до висока стапка на стабилен вирусолошки одговор од 95,83%, кај пациенти со хроничен хепатитис С, генотип 3.
2. Комбинираната терапија доведува до подобрување на липидниот и глукозниот статус по завршување на третманот
3. Несаканите ефекти не се разликуваат меѓу групата со Аторвастатин и групата со стандардна антивирусна терапија, а не доведуваат ниту до појава на сериозен несакан настан кој би бил причина за прекин на терапијата. Затоа статините може безбедно да се употребуваат кај пациентите со хроничен хепатитис С.
4. Пациентите со постигнат SVR имаа незначително повисоки базични вредности за TG, вкупен холестерол и LDL, како и незначително пониски вредности за HDL.
5. Во групата со SVR, на крај од третманот и 6 месеци потоа, беше детектирано сигнификантно зголемување на TG во однос на базичните вредности, додека пак вредностите на вкупниот холестерол и LDL беа сигнификантно повисоки 24 недели по завршување на терапијата од базичните нивоа.
6. HDL вредностите во целата група испитаници, независно од вирусолошкиот одговор презентираа сигнификантно зголемување 24 недели по завршениот третман споредено со крајот на третманот.
7. Во целата испитана група пациенти беше детектирано присуство на инсулинска резистенција ($IR > 2$) кај 48,6%, а пациентите кои постигнаа SVR имаа сигнификантно понизок HOMA IR на почетокот на терапијата за разлика од групата која не постигна соодветен вирусолошки одговор ($p=0,028$).
8. Пациентите со хроничен хепатитис С имаат ниско (инсуфициентно) ниво на D-витамин, но нивото на D-витамин пред терапијата не влијаеше сигнификантно на постигнатиот вирусолошки одговор.
9. Детектиран беше висок процент на стеатоза при ултразвучен преглед на абдомен кај нашите испитувани пациенти со хепатитис С инфекција од вкупно 54,3%, од кои 48,6% имаат лесен степен на стеатоза, а 5,7% имаат изразена стеатоза.
10. Високи 55,7% од пациентите имаа зголемена телесна тежина, од нив 40% беа натхранети, а 15,7% обезни. Пациентите со отсутен вирусолошки одговор имаа сигнификантно повисока телесна тежина од оние со SVR, $p=0,014$.
11. Кај пациентите со SVR беше забележано сигнификантно намалување на феритинот 24 недели по завршениот третман, за разлика од оние кои не постигнале SVR ($Z=2,06$ $p=0,039$).
12. Униваријантната Логистичка Регресиона анализа како фактори кои се сигнификантно поврзани со постигнување на SVR ги потврди: возраста на пациентите, HCV генотип 3, индексот на телесна маса и HOMA-IR индексот пред почеток на терапија.
13. Независни сигнификантни предиктори за постигнување на стабилен вирусолошки одговор се: возраста (со зголемување на возраста за 1 година, шансата за постигнување SVR се намалува за 10,2%), HCV генотипот (пациентите со HCV генотип 3 имаат за 8,112 пати поголема шанса за постигнување SVR, споредено со пациентите со генотип 1) и HOMA-IR индексот (зголемувањето на вредноста на

НОМА-IR индексот пред започнување на терапијата за единица мерка, ја намалува шансата за постигнување SVR за 18,5%), потврдени со Мултиваријантната Логистичка Регресиона анализа.

14. Антивирусната терапија која довела до постигнување на SVR, сигнификантно влијае на зголемување на серумските нивоа на TG, вкупен холестерол и LDL, 24 недели по завршување на терапијата за разлика од нивното базично ниво. Исто така доведува до сигнификантно намалување на феритинот 24 недели по завршениот третман кај пациентите со SVR, за разлика од оние кои не постигнале SVR ($Z=2,06$ $p=0,039$), додека пак, антивирусната терапија незначително ја подобрува стеатоза кај пациентите со постигнат SVR ($p=0,06$).
15. Вирусолошкиот одговор, раниот, на крај на третманот и стабилниот, сигнификантно почесто се среќаваат кај пациентите со генотип 3.
16. Пациентите со генотип 1 имаа сигнификантно повисок индекс на телесна маса, повисока гликемија и несигнификантно повисок НОМА IR, во однос на пациентите со генотип 3, а вредностите на холестеролот и неговите фракции, LDL и HDL беа пониски во групата со генотип 3, со сигнификантна разлика за HDL.
17. Присуството на стеатоза беше асоцирана со BMI-от, со инсулинемијата и со НОМА IR.
18. Постои негативна корелација меѓу инфламаторните промени на црниот дроб и HDL, односно со зголемување на вредностите на HDL, вредностите на Knodell индексот се намалуваа, додека Knodell индексот позитивно корелираше со гликемијата, инсулинемијата, НОМА-IR индексот, феритинот и серумското железо, односно вредностите на овој индекс растеа со зголемување на вредностите на овие параметри.
19. Присуството на фиброзни промени и цироза на црниот дроб е во корелација со повисоки вредности на LDL, гликемија и феритин.
20. Од метаболичките параметри само вредностите на гликемија, серумското железо и феритинот пред почеток на терапија сигнификантно зависеа од полот на испитаниците, со значително повисоки вредности кај машките пациенти.
21. Позитивна корелација се доби меѓу возраста на пациентите со BMI, феритин и серумско железо, односно со зголемување на возраста се зголемуваа вредностите на овие параметри.
22. Степенот на виремија е позитивно корелиран со степенот на стеатоза и со серумското ниво на железо пред терапијата.
23. Потребен е индивидуализиран пристап на третман на пациентите со хронична хепатитис С вирусна инфекција, кој ќе се утврди после сеопфатна анализа на пациентот и во зависност од присутните фактори кои влијаат на постигнување на стабилен вирусолошки одговор.

ГЛАВА 7

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. **Civan J**, Hann HW. Hepatitis C Virus Mediated Hepatocellular Carcinoma: A Focused Review for a Time of Changing Therapeutic Options. *N A J Med Sci*. 2014;7(1):8-16.
2. **Micallef, J.M.**, Kaldor, J.M. and Dore, G.J. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. 2006 *J. Viral Hepatitis*, 13:34–41.
3. **Westbrook RH** and Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* , 2014;61(1 Suppl):S58 - S68.
4. **Tsoufas G**, Goulis I, Giakoustidis D, et al. Hepatitis C and liver transplantation. *Hippokratia*. 2009;13(4):211-215.
5. **Mohd Hanafiah K**, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-1342.
6. **Memon MI**, Memon MA. Hepatitis C: An epidemiological review. *J Viral Hepat*. 2002; 9(2):84-100.
7. **Kiprijanovska S**, Sukarova-Stefanovska E, Novevski P, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in risk groups in the Republic of Macedonia: a 5 years survey. *J Med Virol* 2013;85(12):2072-8.
8. **Choo QL**, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(6):2451-2455
9. **Kolykhalov AA**, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *Journal of Virology*. 1996;70(6):3363-3371
10. **Li HC**, Lo SY. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol* 2015; 7(10): 1377-1389.
11. **Bukh J**. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of Hepatology*, 2016;65:S2 - S21.
12. **Jeulin H**, Velay A, Murray J, Schvoerer E. Clinical impact of hepatitis B and C virus envelope glycoproteins. *World J Gastroenterol* 2013; 19(5): 654-664.
13. **Moradpour D**, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat. Rev. MicroBiol*. 2007,5, 453–463
14. **Jones CT**, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J. Virol*. 2007, 81, 8374–8383
15. **Chevaliez S** and Pawlotsky JM. *Genomes and Molecular Biology*. 2006. Book, Chapter 1
16. **Simmonds P**, Holmes EC, Cha TA. (1993): Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993;74:2391-2399
17. **Smith DB**, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology* 2014;59(1):318-327
18. **Simmonds P**. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:1-15.
19. **Aizawa Y**, Seki N, Nagano T, Abe H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(36):10299-1031.
20. **Vercauteren K**, Mesalam AA, Leroux-Roels G, Meuleman P. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(43):15975-15991.
21. **Kim CW** and Chang KM. HCV virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19:17-25.
22. **McLauchlan J**. Lipid droplets and hepatitis C virus infection. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791: 552 – 559. -12.
23. **Zhu Y-Z**, Qian X-J, Zhao P, Qi Z-T. How hepatitis C virus invades hepatocytes: The mystery of viral entry. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(13):3457-3467.
24. **Felmlee DJ**, Hafirassou ML, Lefevre M, Baumert TF, Schuster C. Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease. *Viruses*. 2013;5(5):1292-1324.
25. **Ploss A**, Evans MJ. Hepatitis C virus host cell entry. *Current Opinion in Virology*. 2012;2(1):14-19.

26. **Syed GH**, Tang H, Khan M, Hassanein T, Liu J, Siddiqui A. Hepatitis C Virus Stimulates Low-Density Lipoprotein Receptor Expression To Facilitate Viral Propagation. Diamond MS, ed. *Journal of Virology*. 2014;88(5):2519-2529.
27. **Sainz B Jr**, Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, et al. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med* 2012;18:281-285.
28. **Lupberger J**, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L, et al. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med* 2011;17:589-595.
29. **Herker E**, Ott M. Unique ties between Hepatitis C Virus replication and intracellular lipids. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2011;22(6):241-248.
30. **Fukasawa M**. Cellular lipid droplets and hepatitis C virus life cycle. *Biol Pharm Bull*. 2010; 33(3):355-9.
31. **Syed GH**, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C Virus Hijacks Host Lipid Metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2010;21(1):33.
32. **Kim KH**, Hong SP, Kim K, Park MJ, Kim KJ, and Cheong J. HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPAR γ . *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;355(4):883–888.
33. **Enjoji M**, Kohjima M, Kotoh K and Nakamura M. Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: Metabolic strategies for antiviral treatments. *International Journal of Hepatology*. 2012, Article ID 264017, 7 pages.
34. **Kapadia SB**, Chisari FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(7):2561-2566
35. **Piodi A**, Chouteau P, Lerat H, Hezode C, Pawlotsky JM. Morphological changes in intracellular lipid droplets induced by different hepatitis C virus genotype core sequences and relationship with steatosis. *Hepatology*. 2008;48(1):16-27.
36. **Bassendine MF**, Sheridan DA, Bridge SH, Felmlee DJ, Neely RGD. Lipids and HCV. *Semin Immunopathol*. 2013; 35: 87-100.
37. **Gopal K**, Johnson TC, Gopal S, Walfish A, Bang CT, Suwanghi P, et al. Correlation between beta-lipoprotein levels and outcome of hepatitis C treatment. *Hepatology* 2006;44(2):335-40
38. **Kuo YH**, Chuang TW, Hung CH, Chen CH, Wang JH, Hu TH, et al. Reversal of Hypolipidemia in Chronic Hepatitis C Patients After Successful Antiviral Therapy *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011, Volume 110, Issue 6, 363 - 371.
39. **Bose SK**, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes* 2014; 5(1): 52-58.
40. **Kawaguchi Y**, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(11):2888-2901
41. **Knobler H**, Malnick S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. *World J Hepatol* 2016; 8(2):131-138.
42. **Younossi Z** and McCullough A. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus: impact on disease progression and treatment response. *Liver International* 2009; 29 (s2): 3–12.
43. **Yu JW**, Sun LJ, Liu W, Zhao YH et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic metabolism disorders through down-regulation of the SIRT1-AMPK signaling pathway. *Int J Infect Dis* 2013; 17(7):e539-45
44. **Dharancy S**, Malapel M, Perlemuter G, Roskams T, Cheng Y, Dubuquoy L, et al. Impaired expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2005; 128:334-342
45. **Durante-Mangoni E**, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor- α in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1349–1357.
46. **Sheikh M** et al. Hepatitis C Virus Infection: Molecular Pathways to Metabolic Syndrome. *Hepatology* 2008;47:2127-2133.
47. **Lewis GF**, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201–29.
48. **Romero-Gomez M**, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
49. **Kawaguchi T**, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570–6.

50. **Kim HJ**, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, et al. Clearance of HCV by Combination Therapy of Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin Improves Insulin Resistance. *Gut Liver* 2009;3:108–115.
51. **Kralj D**, Jukić LV, Stojavljević S, et al. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2016;4(1):66-75.
52. **Yair-Sabag S**, Nussinson E, Ben-Assuli O, Shibli F, Shahbari A, Zelber-Sagi S. Retrospective study of the associations between hepatitis C virus infection and metabolic factors. *World J Hepatol* 2016; 8(30): 1269-1278.
53. **Camma C**, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:64-71
54. **Rubbia-Brandt L**, Fabris P, Paganin S, Leandro G, Male PJ, Giostra E, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53:406-412
55. **Kumar D**, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002;36:1266-1272
56. **Cua I.H.Y** et al. Genotype-Specific Interactions of Insulin Resistance, Steatosis, and Fibrosis in Chronic Hepatitis C *Hepatology* 2008;48:723-731.
57. **Rubbia-Brandt L**, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *Journal of Hepatology*. 2000;Vol 33(1): 106 - 115.
58. **Persico M**, Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(10):1171-1176.
59. **Adinolfi LE**, Rinaldi L, Guerrero B, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):803.
60. **Zubair A**, Jamal S, Mubarik A, Saudi J. Morphometric analysis of hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *Saudi J. Gastroenterol*. 2009;15:11–14.
61. **Negro F**. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. *Gut*. 2010;59(9):1279-87.
62. **Adinolfi LE**, Rinaldi L, Guerrero B, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):803.
63. **Mirandola S**, Realdon S, Iqbal J, Gerotto M, Dal Pero F, Bortoletto G, et al. Liver Microsomal Triglyceride Transfer Protein Is Involved in Hepatitis C Liver Steatosis. *Gastroenterology*. 2006; Vol 130(6):1661-1669.
64. **Esfeh JM** and Ansari-Gilani K. Steatosis and hepatitis C. *Gastroenterology Report*. 2016; 4(1):24–29.
65. **Fartoux L**, Chazouillères O, Wendum D, Poupon R and Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:82– 87.
66. **Westin J**, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstål R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37: 837-842.
67. **Tanaka A**, Uegaki S, Kurihara H, et al. Hepatic steatosis as a possible risk factor for the development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus with antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(39):5180-5187.
68. **Nirei K**, Matsumura H, Kumakawa M, Matsumoto N, Nakamura H, Yamagami H, et al. Steatosis influences the clinical profiles and long-term outcomes of interferon-treated chronic hepatitis C and liver cirrhosis patients. *Int. J. Med. Sci*. 2017;14:45-52.
69. **Rubbia-Brandt L**, Giostra E, Mentha G, Quadri R, Negro F. Expression of liver steatosis in hepatitis C virus infection and pattern of response to alpha-interferon. *J Hepatol* 2001; 35:307.
70. **Negro F**. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *Journal of Hepatology Update: Hepatitis C*; 2014: 61, suppl. s69-78.
71. **Lonardo A**, Ballestri S, Guaraldi G, et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(44):9674-9693.
72. **Sheikh M** et al. Hepatitis C Virus Infection: Molecular Pathways to Metabolic Syndrome. *Hepatology* 2008;47:2127-2133.
73. **Schaffler A**, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 449-67.
74. **Hazari S**, Taylor L, Haque S, et al. Reduced expression of Jak-1 and Tyk-2 proteins leads to interferon resistance in hepatitis C virus replicon. *Virology* 2007; 4: 89.
75. **Mccullough AJ**. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 557–9.

76. **Sanyal AJ.** Review article: non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C – risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 2): 48–51.
77. **Tarantino G,** Conca P, Sorrentino P, Ariello M. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1266–8.
78. **Younossi Z,** Mccullough A, Ong J, et al. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 705–9.
79. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
80. **Cholongitas E,** Theocharidou E, Goulis J, et al. Review article: the extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:634–646.
81. **Villar LM,** Del Campo JA, Ranchal I, Lampe E, Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology.* 2013;19(35):5917-5924.
82. **Gutierrez JA,** Parikh N, Branch AD. Classical and emerging roles of vitamin D in hepatitis C virus (HCV) infection. *Semin Liver Dis.* 2011; 31(4):387-398.
83. **Petta S,** Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;51:1158–1167.
84. **Konstantakis C,** Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2016;29(3):297-306.
85. **Han Y-P.** Matrix metalloproteinases, the pros and cons, in liver fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2006;21(Suppl 3):S88-S91.
86. **Shen L.** Vitamin D controls T cell activation: implication for causal association between vitamin D deficiency and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52: 1864.
87. **Lange CM,** Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol.* 2011;54:887–893.
88. **Vosoghinia H,** Esmaeilzadeh A, Ganji A, et al. Vitamin D in standard HCV regimen (PEG-Interferon plus Ribavirin), its effect on the early virologic response rate: a clinical trial. *Razavi Int J Med.* 2016,4(2): e36632
89. **Bitetto D,** Fabris C, Fornasiere E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A, et al. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl Int.* 2011;24:43–50.
90. **Lucaci C,** Acalovschi M. The importance of vitamin D status in liver histological progression and response to antiviral therapy. *HVM Bioflux* 2015;7(3):140-143.
91. **Backstedt D,** Pedersen M, Choi M, Seetharam A. 25-Vitamin D levels in chronic hepatitis C infection: association with cirrhosis and sustained virologic response. *Annals of Gastroenterology,*2017,30:1-5.
92. **Refaat B,** El-Shemi AG, Ashshi A, Azhar E. Vitamin D and chronic hepatitis C: effects on success rate and prevention of side effects associated with pegylated interferon- α and ribavirin. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;8(7):10284-10303.
93. **Eltayeb AA,** Abdou MAA, Abdel-aal AM, Othman MH. Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children. *World Journal of Gastroenterology.* 2015;21(4):1284-1291.
94. **Anderson ER,** Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Comprehensive Physiology.* 2013;3(1):315-330.
95. **Knovich MA,** Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the Clinician. *Blood reviews.* 2009;23(3):95-104.
96. **Shan Y,** Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Association of hepatitis C virus infection with serum iron status: analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 834-841.
97. **Farinati F,** Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E, Burra P, Floreani A, Cecchetto A, Naccarato R. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 449-456.
98. **Georgopoulou U,** Dimitriadis A, Foka P, Karamichali E, Mamalaki A. Hcpidin and the iron enigma in HCV infection. *Virulence.* 2014;5(4):465-476.
99. **Nishina S,** Hino K, Korenaga M, Vecchi C, Pietrangelo A, Mizukami Y, Furutani T, Sakai A, Okuda M, Hidaka I, Okita K, Sakaida I. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008; 134: 226-238.
100. **Ma L,** Zou T, Yuan Y, et al. Duodenal Ferroportin Is Up-Regulated in Patients with Chronic Hepatitis C. *Sekaran SD, ed. PLoS ONE.* 2014;9(10):e110658.

101. **Hino K**, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28 Suppl4:93-8.
102. **Lange CM**, Kutalik Z, Morikawa K, et al. Serum Ferritin Levels Are Associated With a Distinct Phenotype of Chronic Hepatitis C Poorly Responding to Pegylated Interferon-Alpha and Ribavirin Therapy. *Hepatology*, 2012, Vol. 55:1038-1047.
103. **Davies JT**, Delfino SF, Feinberg CE, et al. Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review. *Lipid insights*. 2016;9:13-29.
104. **Liao JK**, Laufs U: Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89–118.
105. **Janicko M**, Drazilova S, Pella D, Fedacko J, Jarcuska P. Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(27):6201-6213.
106. **Simon TG**, Butt AA. Lipid dysregulation in hepatitis C virus, and impact of statin therapy upon clinical outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(27):8293-8303.
107. **Wang C**, Gale M, Keller BC, Huang H, Brown MS, Goldstein JL, Ye J. Identification of FBL2 as a geranylgeranylated cellular protein required for hepatitis C virus RNA replication. *Mol Cell* 2005; 18:425-434.
108. **Lambert J**, Bain V, et al. Elevated lipogenesis and diminished cholesterol synthesis in patients with hepatitis C viral infection compared to healthy humans. *Hepatology* 2013;57:1697-1704
109. **Shavakhi A**, Minakari M, Bighamian A, Sadeghian S, et al. Statin efficiency in the treatment of hepatitis C genotyp I. *J Res Med Sci*. 2014; 19 (Suppl 1): S1–S4.
110. **Vere CC**, Streba CT, Streba L, Rogoveanu I. Statins in the Treatment of Hepatitis C. *Hepatitis Monthly*. 2012;12:369–71.
111. **Delang L**, Paeshuysse J et al. Statins potentiate the in vitro anti-hepatitis C virus activity of selective hepatitis C virus inhibitors and delay or prevent resistance development. *Hepatology* 2009; 50:6-16.
112. **Ikeda M**, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N: Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117–125.
113. **O'Leary JG**, Chan JL, McMahon CM, Chung RT. Atorvastatin does not exhibit antiviral activity against HCV at conventional doses: A pilot clinical trial. *Hepatology*,2007;45:895–8.
114. **Butt AA**, Yan P, Bonilla H, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Simon TG, et al. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: Results from ERCHIVES. *Hepatology* 2015;62(2):365-74.
115. **Mihaila RG**. Statins in Chronic Hepatitis C: Stage result. *Biomed Res* 2014; 25 (4): 463-469.
116. **Rao GA**, Pandya PK. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 144-152.
117. **Trebicka J**, Hennenberg M, Odenthal M, Shir K, Klein S, Granzow M, et al. Atorvastatin attenuates hepatic fibrosis in rats after bile duct ligation via decreased turnover of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2010; 53: 702-712.
118. **Singh S**, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144: 323-332.
119. **Kuoppala J**, Lamminpää A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2122-2132.
120. **Shao JY**, Lee FP, Chang CL, Wu SY. Statin-Based Palliative Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1801.
121. **Simon TG**, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin Use is Associated with a Reduced Risk of Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2015;62(1):18-23.
122. **Davaliieva K**, Kiprijanovska S, Plaseska-Karanfilska D. Fast, reliable and low cost user-developed protocol for detection, quantification and genotyping of hepatitis C virus. *J Virol Methods*, 2014;196:104-12.
123. **Aizaki H**, Lee KJ, Sung VM, Ishiko H, Lai MM. Characterization of the hepatitis C virus RNA replication complex associated with lipid rafts. *Virology*. 2004;324(2):450-61.
124. **Ikeda M**, Kato N. Life style-related diseases of the digestive system: cell culture system for the screening of anti-hepatitis C virus (HCV) reagents: suppression of HCV replication by statins and synergistic action with interferon. *J Pharmacol Sci*. 2007;105(2):145-50.
125. **Forde KA**, Law C, O'Flynn R, Kaplan DE. Do statins reduce hepatitis C RNA titers during routine clinical use? *World J Gastroenterol* 2009;15(40):5020-7.
126. **Selic Kurincic T**, Lesnicar G, Poljak M, Meglic Volkar J, Rajter M, Prah J, et al. Impact of added fluvastatin to standard-of-care treatment on sustained virological response in naïve chronic hepatitis C Patients infected with genotypes 1 and 3. *Intervirolgy*. 2014;57(1):23-3.

127. **Atsukawa M**, Tsubota A, Kondo C, Itokawa N, Narahara Y, Nakatsuka K, et al. Combination of fluvastatin with pegylated interferon/ribavirin therapy reduces viral relapse in chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):51-6.
128. **Georgescu EF**, Streba L, Teodorescu R, Mateescu G, Tataru Abagiu M. Potential enhancement of both early (EVR) and sustained(SVR) virological response by fluvastatin in chronic hepatitis C treated standard PegIFN-ribavirin therapy. A pilot study. *J. Hepatol*. 2011;54 (Suppl. 1), S.
129. **Sezaki H**, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, et al. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology*. 2009; 52(1):43-8.
130. **Kondo C**, Atsukawa M, Tsubota A, Itokawa N, Fukuda T, Matsushita Y, et al. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. *J Viral Hepat* 2012; 19: 615-622.
131. **Shavakhi A**, Minakari M, Bighamian A, et al. Statin efficacy in the treatment of hepatitis C genotype I. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(Suppl 1):S1-S4.
132. **Malaguarnera M**, Vacante M, Russo C, et al. Rosuvastatin reduces nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C treated with α -interferon and ribavirin: Rosuvastatin reduces NAFLD in HCV patients. *Hepatitis Monthly*. 2011;11(2):92-98.
133. **Zhu Q**, Li N, Han Q, Zhang P, Yang C, Zeng X, et al. Statin therapy improves response to interferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Antiviral Res*. 2013;98:373-9
134. **Ganda OP**. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms and implications. *F1000Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1499.
135. **Delgado-Borrego A**, Jordan SH, Negre B, et al. Reduction Of Insulin Resistance With Effective Clearance Of Hepatitis C Infection: Results From The Halt-C Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):458-462.
136. **Romero-Gómez M**, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2008;48(5):721-727.
137. **Verpaalen B**, Neyts J, Delang L. Are statins a viable option for the treatment of infections with the hepatitis C virus? *Antiviral Res*. 2014;105:92-9.
138. **Simon TG**, Bonilla H, Yan P, Chung RT, Butt AA. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: Results from ERCHIVES. *Hepatology*. 2016;64(1):47-57.
139. **Harrison SA**, Rossaro L, Hu LQ, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010; 52: 864-74.
140. **Ramcharran D**, Wahed AS, Conjeevaram HS, et al. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*. 2010;52(3):854-863.
141. **Dai CY**, Chuang WL, Ho CK, Hsieh MY, Huang JF, Lee LP. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: A community-based study. *Journal of Hepatology*. 2008;49(1):9-16.
142. **Jang ES**, Won J-E, Jung JI, Lee S-H, Kim JW, Jeong S-H. The Effect of Antiviral Therapy on Serum Cholesterol Levels in Chronic Hepatitis C. *Gut and Liver*. 2011;5(3):356-362.
143. **Corey KE**, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C Virus Infection and Its Clearance Alter Circulating Lipids: Implications for Long Term Follow-up. *Hepatology*. 2009;50(4):1030-1037
144. **Hamamoto S**, Uchida Y, Wada T, Moritani M, Sato S, Hamamoto N, et al. Changes in serum lipid concentrations in patients with chronic hepatitis C virus positive hepatitis responsive or non-responsive to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:204-208
145. **Shinohara E**, Yamashita S, Kihara S, Hirano K, Ishigami M, Arai T, et al. Interferon alpha induces disorder of lipid metabolism by lowering postheparin lipases and cholesteryl ester transfer protein activities in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;25:1502-1506.
146. **Bugianesi E**, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012;56(Suppl 1):S56-S65.
147. **Desbois A-C**, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(9):1697-1711.
148. **Wong RJ**, Gish RG. Metabolic Manifestations and Complications Associated With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016;12(5):293-299.

149. **Moucari R**, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:416–423.
150. **Kiran Z**, Zuberi BF, Anis D, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients of chronic Hepatitis C. *Pak J Med Sci* 2013;29(1):201-204.
151. **Todorovska B**, Caloska-Ivanova V, Dimitrova-Genadieva M, Curakova E, Joksimovic N. Insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Mak Med Pregled* 2016; 70(2): 94-99.
152. **Jung HJ**, Kim YS, et al. The impact of pegylated interferon and ribavirin combination treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Clin Mol Hepatol*. 2014; 20(1):38-46.
153. **Laurito MP**, Parise ER. Association between insulin resistance and sustained virologic response in hepatitis C treatment, genotypes 1 versus 2 and 3: systematic literature review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(5): 555-563.
154. **Dadabhai AS**, Saberi B, Lobner K, Shinohara RT, Mullin GE. Influence of vitamin D on liver fibrosis in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis of the pooled clinical trials data. *World Journal of Hepatology*. 2017;9(5):278-287
155. **Lim LY**, Chalasani N. Vitamin D deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:67-73.
156. **Garcia-Alvarez M**, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Guzman-Fulgencio M, Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology*. 2014;60(5):1541-50.
157. **Bitetto D**, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falletti E, Fornasiere E, Pasino M, Ieluzzi D, Cussigh A, Cmet S, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53:1118–1126.
158. **Corey KE**, Zheng H, Mendez-Navarro J, et al. Serum Vitamin D Levels Are Not Predictive of the Progression of Chronic Liver Disease in Hepatitis C Patients with Advanced Fibrosis. Wang F-S, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e27144.
159. **Ladero JM**, Torrejon MJ, Sanchez-Pobre P, Suarez A, Cuenca F, de la Orden V, et al. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):199-204.
160. **Grammatikos G**, Lange C, Susser S, et al. Vitamin D Levels Vary during Antiviral Treatment but Are Unable to Predict Treatment Outcome in HCV Genotype 1 Infected Patients. Pantopoulos K, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87974.
161. **Franchini M**, Targher G, Capra F, Montagnana M, Lippi G. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2008;2(3):335-40.
162. **Vagu C**, Sultana C, Ruta S. Serum Iron Markers in Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Hepatitis Monthly*. 2013;13(10):e13136.
163. **Ackerman Z**, Pappo O and Ben-Dov IZ. The Prognostic Value of Changes in Serum Ferritin Levels During Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Medical Virology*. 2011;83:1262–1268
164. **Yada N**, Kudo M, Chung H, Hayaishi S, Takita M, Ueda T, et al. PEG-IFNalpha/RBV combination therapy for chronic hepatitis C patients increases serum ferritin level while it improves sustained viral response rate. *Intervirolgy*. 2010;53(1):60-5.
165. **Zou DM**, Sun WL. Relationship between Hepatitis C Virus Infection and Iron Overload. *Chin Med J (Engl.)*. 2017;130(7):866-871.
166. **Buyukasik NS**, Nadir I, Akin FE, Cakal B, Kav T, Ersoy O, et al. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: detailed description. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(6):606-11.
167. **Hwang SJ**, Lee SD. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):96-101.
168. **Chang M-L**. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(4):1461-1476.
169. **Boddi M**, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Solazzo V, Soft F, Pratesi G, Pratesi C, Gensini G, Zignego AL. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis* 2007; 39 Suppl 1: S55-S60.
170. **Lonardo A**, Adinolfi LE, Restivo L, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(23):7089-7103.
171. **Hourigan LF**, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219.

172. **Bressler BL**, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:639–44.
173. **Tarantino G**, Conca P, Sorrentino P, Ariello M. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1266–8.
174. **Westin J**, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, et al. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 29-35
175. **Ghany MG**, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335–1374.
176. **Manns MP**, McHutchison JC, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peg interferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
177. **Patton HM**, Patel K, Behling C et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J. Hepatol.* 2004; 40: 484–90.
178. **Conjeevaram HS**, Kleiner DE, Everhart JE, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 80–7.
179. **Todorovska B**, Joksimovic N, Caloska-Ivanova V, Dimitrova-Genadieva M, Trajkovska M, Curakova E, et al. Factors that influence the virological response in patients with Chronic Hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. *Contributions. Sec. Of med. Sci., XXXVIII 1*, 2017.
180. **Roeder C**, Jordan S, Schulze Zur Wiesch J, et al. Age-related differences in response to peginterferon alpha-2a/ribavirin in patients with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10984–10993.
181. **Zhang W**, Rao H-Y, Feng B, Liu F, Wei L. Effects of Interferon-Alpha Treatment on the Incidence of Hyperglycemia in Chronic Hepatitis C Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Villa E, ed. PLoS ONE.* 2012;7(6):e39272.
182. **Giordanino C**, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, Pellicano R, Cassader M, Gambino R, Bo S, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2481–2487.
183. **Gondeau C**, Pageaux GP, Larrey D. Hepatitis C virus infection: Are there still specific problems with genotype 3? *World Journal of Gastroenterology.* 2015;21(42):12101-12113.
184. **Castéra L**, Hézode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004; 53: 420-424.
185. **Kumar D**, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C Virus Genotype 3 Is Cytopathic to Hepatocytes: Reversal of Hepatic Steatosis After Sustained Therapeutic Response. *Hepatology.* 2002;36:1266-1272.
186. **Siagris D**, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A, et al. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat* 2006; 13:56-61.
187. **Serfaty L**, Andreani T, Giral P, et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:428–34.
188. **Thompson AJ**, Patel K, Chuang W-L, et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut.* 2012;61(1):128-134.
189. **Vere CC**, Neagoe D, Streba CT, Prejbeanu I, Ianosi G, Comanescu V, et al. Steatosis and serum lipid patterns in patients with chronic viral hepatitis: differences related to viral etiology. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2010;51(3):509–514.
190. **Leandro G**, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636-1642.
191. **Monto A**, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002; 36:729-736.

Лектор: Хриситина Вељановска-Поњавиќ