

## Long-term health outcome among HCV patients with advanced liver fibrosis treated through HCV elimination program in Georgia

### Review

**Mariam Mgeladze<sup>1</sup>, George Kamkamidze<sup>2</sup>**

University of Georgia, School of Health Sciences  
<sup>1</sup>PhD(s), Public Health; J.S.C. K. Eristavi National Center of Experimental and Clinical Surgery, Manager of Relationships with Insurance Companies, Payment Manager

<sup>2</sup>MD, PhD, MS, Professor, Department of Immunology and Infectious Diseases, University of Georgia. Director, Clinic NeoLab; Head of Research Department, Health Research Union (HRU); Head of Statistical Analysis Department, Data Research Group (DRG); Supervisor.

### Resume

About 71 million people worldwide live with chronic hepatitis C, and most of them are at risk of developing cirrhosis and liver cancer. The World Health Organization (WHO) estimates that in 2016, approximately 399,000 people died of hepatitis C, mostly from cirrhosis and hepatocellular carcinoma (primary liver cancer). [1] Most of the infected live in middle- and low-income countries. [2] According to WHO, the regions most affected by hepatitis C are the Eastern Mediterranean region and the European region of WHO. [1] Chronic hepatitis C is a leading cause of progressive liver disease and related death. Hepatitis C is also a cause of liver cancer and hepatocellular carcinoma, especially in people with the chronic form of the disease. Hepatocellular carcinoma cases in Europe and the United States are set to peak in 2020, with a rate of 78,000 new cases in Europe and 27,000 in the United States.

A 2015 population survey conducted by the Georgian National Center for Disease Control, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) found that the country has a high prevalence of 7.7% and 5.4% of the population is actively infected with hepatitis C. [3] Based on the available research and the global burden of the disease, the Government of Georgia has established a program for the elimination of hepatitis C. It aimed to reduce the prevalence of hepatitis C by 0.5% by 2020 by using prevention and treatment strategies.

საქართველოს ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში ნამკურნალევი, ღვიძლის მაღალი ფიბროზის მქონე პაციენტების შორეული გამოსავალი

### მიმოხილვა

**მარიამ მგელაძე<sup>1</sup>, გიორგი კამკამიძე<sup>2</sup>**

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა

<sup>1</sup>საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორანტი  
<sup>2</sup>ასოცირებული პროფესორი; ინფექციური დაავადებებისა და იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველოს უნივერსიტეტი; დირექტორი, კლინიკა „ნეოლაბი“; კვლევითი დეპარტამენტის ხელმძღვანელი ჯანმრთელობის კვლევით ცენტრში; სტატისტიკური ანალიზირების დეპარტამენტის ხელმძღვანელი მონაცემთა კვლევის ჯგუფში; ხელმძღვანელი.

### რეზიუმე

მსოფლიოში დაახლოებით 71 მილიონი ადამიანი ცხოვრობს ქრონიკული C ჰეპატიტით და მათი უმრავლესობა ციროზისა და ღვიძლის სიმსივნის განვითარების რისკის ქვეშაა. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) შეფასებით, 2016 წელს, დაახლოებით 399 000 ადამიანი გარდაიცვალა C ჰეპატიტით, ძირითადად ციროზისა და ჰეპატოცელულური კარცინომისგან (ღვიძლის პირველადი სიმსივნე) [1]. ინფიცირებულთა უმრავლესობა საშუალო და დაბალი შემოსავლის ქვეყნების წარმომადგენელია [2]. ჯანმო-ს მონაცემებით C ჰეპატიტისგან ყველაზე დაზარალებულად აღმოსავლეთ ხმელთაშუა ზღვისა და ჯანმო-ს ევროპის რეგიონი ითვლება [1].

ქრონიკული C ჰეპატიტი ღვიძლის პროგრესირებადი დაავადებისა და მასთან დაკავშირებული სიკვდილობის ძირითადი გამომწვევი მიზეზია. ასევე, C ჰეპატიტი არის ღვიძლის სიმსივნისა და ჰეპატოცელულური კარცინომის გამომწვევი, განსაკუთრებით ისეთ პირებში, თუ პაციენტი დაავადებულია მისი ქრონიკული ფორმით. დადგენილია, რომ ჰეპატოცელულური კარცინომის შემთხვევები ევროპასა და შეერთებულ შტატებში პიკს 2020 წლისათვის მიაღწევს, როდესაც მისი მაჩვენებელი ევროპაში 78,000 ახალი შემთხვევით და აშშ-ში 27,000-ით განისაზღვრება.

2015 წელს საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი

Given all this, it can be said that hepatitis C is not only a medical but also a significant socio-economic problem. Especially for a country with such low economic opportunities as Georgia.

**Key words:** Hepatitis C, Antiviral Therapy, Sustainable Viral Response, Clinical Outcome, Liver related Death, Liver Fibrosis

## Introduction

Chronic hepatitis C virus (HCV) can lead to liver fibrosis and eventually cirrhosis, putting patients at high risk for developing liver failure, hepatocellular carcinoma (HCC), and liver-related mortality. In addition, HCV has been associated with several non-invasive manifestations that affect quality of life and increase mortality from liver disease. For people with compensated liver disease over the past twenty years, interferon-based antiviral therapy has been a major treatment option. In recent years, this viral disease has gained prominence in medicine in general. This impulse of chronic HCV infection is due to the successful history of antiviral treatment. Nowadays, the development of simple-acting direct antiviral drugs (DAAs) has completely replaced interferon-based therapy (IFN). The Sustainable Viral Response is defined as the negative rate of HCV ribonucleic acid (RNA) in the blood after completion of treatment (12-24 weeks), which reaches approximately 95% when using direct antiviral drugs (DAA). These medicines are quite expensive and their availability remains a matter of political and economic efficiency for all patients. That is why it is very important to understand the relationship between hepatitis C and clinical outcomes.

## Hepatitis C etiology, pathogenesis and treatment

Hepatitis C (HCV) is an infectious disease caused by the hepatitis C virus (ribonucleic acid) virus. It damages the liver and is present in both acute and chronic forms and causes serious health problems for the infected person. Chronic, prolonged course of the virus causes serious damage to liver cells and impairs its function. The current sibling condition poses a high risk of death from cirrhosis of the liver and the development of liver tumors. A total of 6 genotypes of hepatitis C are known. Genotypes are divided into several subtypes, in which the number of subtypes depends on the genotype. The most common genotype in the whole world is 1-3 genotypes,

ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის, აშშ-ის დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრების (CDC) მიერ ჩატარებული სეროპრევალენტობის პოპულაციურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ქვეყანაში მაღალია პრევალენტობა და შეადგენს 7.7%, ხოლო C ჰეპატიტის აქტიური ფორმით მოსახლეობის 5.4%-ია დაავადებული [3]. არსებული კვლევების საფუძველზე და დაავადების გლობალური ტვირთიდან გამომდინარე, საქართველოს მთავრობამ საფუძველი ჩაუყარა C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამას. ის მიზნად ისახავდა პრევენციისა და მკურნალობის სტატეგიების გამოყენებით, 2020 წლისათვის C ჰეპატიტის პრევალენტობის 0.5%-მდე შემცირებას.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ C ჰეპატიტი არა მხოლოდ სამედიცინო, არამედ მნიშვნელოვანი სოციალურ-ეკონომიკური პრობლემაა. განსაკუთრებით, ისეთი დაბალი ეკონომიკური შესაძლებლობების ქვეყნისათვის, როგორც საქართველოა.

**საკვანძო სიტყვები:** C ჰეპატიტი, ანტივირუსული თერაპია, მყარი ვირუსული პასუხი, კლინიკური შედეგი, ღვიძლსთან დაკავშირებული სიკვდილიანობა, ღვიძლის ფიბროზი.

## შესავალი

ქრონიკულმა C ჰეპატიტის ვირუსმა (HCV) შესაძლოა გამოიწვიოს ღვიძლის ფიბროზი და საბოლოოდ ციროზი, რაც პაციენტებს ღვიძლის უკმარისობის, ჰეპატოცელულარული კარცინომის (hepatocellular carcinoma HCC) და ღვიძლთან დაკავშირებული სიკვდილიანობის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ აყენებს. გარდა ამისა, HCV ასოცირდება რამდენიმე ღვიძლთან დაუკავშირებელ მანიფესტაციასთან, რომელიც გავლენას ახდენს ცხოვრების ხარისხზე და ზრდის ღვიძლის დაავადებებთან დაკავშირებულ სიკვდილიანობას. ბოლო ოცწლეულის განმავლობაში, ღვიძლის კომპენსირებული დაავადებით შეპყრობილი ადამიანებისთვის, ინტერფერონზე დაფუძნებული ანტივირუსული თერაპია მკურნალობის ძირითადი ვარიანტი იყო. უკანასკნელ წლებში ამ ვირუსულმა დაავადებამ მოიპოვა პირველხარისხიანი მნიშვნელობა ზოგადად მედიცინაში. ქრონიკული HCV ინფექციის ეს იმპულსი განპირობებულია ანტივირუსული მკურნალობის წარმატებული ისტორიით. დღესდღეისობით, მარტივად

especially 1 genotype. 4-6 genotypes are most common in the Middle East and Egypt. HCV belongs to the genus Hepacivirus and the family Flaviviridae. The virus is small, with a diameter of 30-50 nm. The virus contains approximately 9,600 nucleotides of positively polarized RNA single-stranded RNA and a membrane that contains RNA coated with a lipid supercapsid. Structural and non-structural proteins are encoded in the HCV genome. [4] According to existing studies, the HCV genotype and the natural course of the disease, e.g. the severity of the disease, there is no connection between Genotype is clinically important in determining the potential response to interferon therapy. Genotype 1 and genotype 4 are less sensitive to interferon treatment than other genotypes (2,3,5 and 6) [5]. Infection with one of the genotypes does not give immunity to other genotypes. It is possible to be infected with two strains simultaneously. In many cases, one strain is shed after another. This discovery paves the way for the replacement of non-drug-resistant strains with others that are subject to treatment. [6] Genotype 3 has also been the subject of research. It has been reported that genotype 3 infection can lead to liver steatosis or the pathological accumulation of lipids through direct viral cytopathic effects on hepatocytes. [7-9] Over the years, the picture of the distribution of HCV genotypes in Georgia has changed. Recent studies show that the proportion of the first genotype has decreased (20% -41%) than in the 2000 survey (62%). [10]

According to WHO data, the highest prevalence is observed in the eastern Mediterranean and WHO in European countries, and according to 2015 data, it varies between 1.5% -2.3% among countries. Depending on the country, the hepatitis C virus may be spread to specific groups of the population. For example, 23% of injecting drug users and 33% of deaths from hepatitis C are infected. [1] Hepatitis C virus is transmitted through blood. Most often transmitted Injection drug users, syringe sharing practice, Institutionalization of improperly sterilized medical instruments and other. [11] [12]

In 2009, at the 19th International Conference organized by the Asia-Pacific Liver Study Association, it was stated that “chronic HCV infection is the first and so far the only one of all other chronic infections that has become curable” due

მოქმედი პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული (DAA) მედიკამენტების შექმნამ სრულებით ჩაანაცვლა ინტერფერონზე დაფუძნებული თერაპია (IFN). მყარი ვირუსული პასუხი (Sustainable Viral Respond), განისაზღვრება როგორც HCV-ს რიბონუკლეინმჟავის (რნმ) უარყოფითი მაჩვენებლით სისხლში მკურნალობის დასრულებიდან (12-24 კვირის მანძილზე), რაც პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების (DAA) მედიკამენტების გამოყენებისას დაახლოებით 95% აღწევს. ეს მედიკამენტები საკმაოდ ძვირადღირებულია და მათი ხელმისაწვდომობა ყველა პაციენტისთვის პოლიტიკური და ეკონომიკური ეფექტურობის საკითხად რჩება. სწორედ ამიტომ ძალიან მნიშვნელოვანია იმის გაგება, თუ რა კავშირშია C ჰეპატიტის აღმოფხვრა კლინიკურ შედეგებთან.

### C ჰეპატიტის ეტიოლოგია, პათოგენეზი და მკურნალობა

C ჰეპატიტი (HCV) ინფექციური დაავადებაა, რომლის გამომწვევია C ჰეპატიტის რნმ (რიბონუკლეინის მჟავა) ვირუსი. ის აზიანებს ღვიძლს, მიმდინარეობს როგორც მწვავე, ისე ქრონიკულ ფორმებში და დაინფიცირებულ ადამიანს ჯანმრთელობის სერიოზულ პრობლემებს უქმნის. ვირუსის ქრონიკული, ხანგრძლივი მიმდინარეობა იწვევს ღვიძლის უჯრედების სერიოზულ დაზიანებას და მისი ფუნქციის მოშლას. არსებული ძმომე მდგომარეობა კი იწვევს სიკვდილობის მაღალ რისკს ღვიძლის ციროზისა და ღვიძლის სიმსივნის განვითარების გზით. სულ C ჰეპატიტის 6 გენოტიპია ცნობილი. გენოტიპები იყოფა რამდენიმე ქვეტიპად, რომელშიც ქვეტიპების რაოდენობა დამოკიდებულია გენოტიპზე. მთელს მსოფლიოში ყველაზე მეტად გავრცელებულია 1-3 გენოტიპი, განსაკუთრებით 1 გენოტიპი. 4-6 გენოტიპები ყველაზე ხშირად ახლო აღმოსავლეთსა და ეგვიპტეშია გავრცელებული. HCV მიეკუთვნება Hepacivirus-ების გვარს და Flaviviridae-ს ოჯახს. ვირუსი მცირე ზომისაა, მისი დიამეტრი 30-50- ნმ-ია. იგი შეიცავს დაახლოებით 9 600 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარ დადებითი პოლარობის რნმ-ის ერთმაგ ჯაჭვს და გარსს, რომლის შემადგენლობაში შედის რნმ დაფარულია ლიპიდური სუპერკაფსიდით. HCV-ს გენომში კოდირებულია სტრუქტურული და არასტრუქტურული ცილები [4]. არსებული კვლევების მიხედვით, HCV გენოტიპსა და დაავადების ბუნებრივ მიმდინარეობას, მაგ. დაავადების სიმძიმეს



to direct antiviral drugs. With the appearance that showed the best results against hepatitis C. The main goal of treatment is to prevent disease complications and transmission, which is achieved by achieving a sustained viral response (SRV) as a result of treatment.

Treatment for hepatitis C has gone through many stages. [13] Prior to the introduction of direct antiviral drugs, the simultaneous use of modified interferon and ribavirin was considered to be the most active, active drug in the fight against hepatitis C. Interferon, in turn, was an antiviral, anti-inflammatory drug, and ribavirin inhibited the transcription process. [14] In the WHO 2018 Update Treatment Guidelines, it recommends treatment with Direct Antiviral agents (DAA). Direct antiviral treatment can cure a person with HCV infection and its duration depends on the presence (approximately 12 weeks to 24 weeks) of cirrhosis.

#### **Progression of fibrosis and evaluation by non-invasive methods**

Liver fibrosis is one of the most important indicators of the progression of hepatitis C infection and the severity of the disease. There are both invasive and non-invasive methods of evaluating it. The invasive method includes biopsy, through which it is possible to accurately determine the degree of fibrosis, which is directly related to the risk of developing cirrhosis. In general, there are 4 stages of fibrosis, these are: minimal, insignificant, moderate and pronounced. [15] There are several classifications for interpreting liver biopsy results, with Ishak and Metavir being the most widely used in practice.

Biopsy is a highly traumatic procedure for the patient and in recent years it has been replaced by non-invasive methods that are less traumatic and minimize further complications of manipulation.

#### **Non-invasive methods:**

1. Determination of serological markers of fibrosis and programmatic processing of the obtained indicators. Serological markers in turn are divided into 2 groups:

A) Direct serological markers (extracellular matrix proteins (ECM), hyaluronic acid, alpha-2 macroglobulin).

შორის კავშირი არ არსებობს. გენოტიპი კლინიკურად მნიშვნელოვანია ინტერფერონით ჩატარებული თერაპიისას პოტენციური პასუხის განსაზღვრაში. გენოტიპ 1-სა და გენოტიპ 4-ს ნაკლები მგრძობელობა ახასიათებთ ინტერფერონით მკურნალობის დროს, ვიდრე სხვა გენოტიპებს (2,3,5 და 6) [5]. ერთ-ერთი გენოტიპით ინფიცირება, არ იძლევა იმუნიტეტს სხვა გენოტიპებზე. შესაძლებელია ერთდროულად მოხდეს ორ შტამით ინფიცირება. ხშირ შემთხვევაში, გარკვეულის დროის შემდეგ ერთ-ერთი შტამი აგდებს მეორეს. ეს აღმოჩენა გზას უხსნის მედიკამენტებზე არა რეაგირებადი შტამების შეცვლის მეთოდს სხვებით, რომლებიც ექვემდებარებიან მკურნალობას. [6] გენოტიპი 3-ის კვლევისას ცნობილი გახდა, რომ მის მიერ გამოწვეულ ინფექციას შეუძლია ღვიძლის სტეატოზი ანუ ჰეპატოციტებზე პირდაპირი ვირუსული ციტოპათიური ეფექტების საშუალებით ლიპიდების პათოლოგიური დაგროვება გამოიწვიოს [7-9]. წლების მიხედვით HCV გენოტიპების განაწილების სურათი საქართველოში იცვლებოდა, უკანასკნელ პერიოდში ჩატარებული კვლევებით დგინდება, რომ პირველი გენოტიპის პროპორცია შემცირებულია (20%-41%), ვიდრე 2000 წელს ჩატარებული კვლევის შედეგად (62%) [10].

WHO მონაცემებით ყველაზე მაღალი პრევალენტობა ფიქსირდება ხმელთაშუა ზღვის აღმოსავლეთ ნაწილსა და WHO ევროპის ქვეყნებში, 2015 წლის მონაცემების მიხედვით მერყეობს 1.5%-2.3%-ს შორის. ქვეყნიდან გამომდინარე C ჰეპატიტის ვირუსი შესაძლოა გავრცელებული იყოს მოსახლეობის კონკრეტულ ჯგუფებში. მაგალითად ინექციური ნარკოტიკების მომხმარებლებში ახალი შემთხვევების მაჩვენებელი 23%-ია, ხოლო C ჰეპატიტით გამოწვეული სიკვდილობის 33% [1]. C ჰეპატიტის ვირუსი გადაეცემა სისხლის მეშვეობით. ყველაზე ხშირად გადაეცემა ინექციური ნარკოტიკების მომხმარებლებში, შპრიცის გაზიარების პრაქტიკა, არასათანადოდ გასტერილებული სამედიცინო ინსტრუმენტების გამოყენებით დაწესებულებებში და სხვა [11-12].

2009 წელს, აზია-წყნარი ოკეანის ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაციის მიერ ორგანიზებულ, მე-19 საერთაშორისო კონფერენციაზე ითქვა, რომ “ქრონიკული HCV ინფექცია არის პირველი და ჯერ-ჯერობით ერთადერთი ყველა სხვა ქრონიკულ ინფექციათა შორის, რომელიც

B) Indirect serological markers (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), ALT / AST index, platelet count, prothrombin index and others.

2. Instrumental studies: Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, and most recently the most popular and informative – elastography, which assesses the severity of liver failure, which determines the degree of liver fibrosis. [16]

In general, chronic hepatitis C is characterized by the development of slowly progressive liver fibrosis. However, it is recognized that some patients progress more rapidly. Some studies have examined the factors that influence the progression of fibrosis. [17] [18] These include sex, duration of infection, infection > 40 years later, prolonged and large amounts of alcohol consumption, coinfection, lack of a sustainable viral response, and more. Subsequent studies have shown that the development of fibrosis over time is irregular and progresses rapidly in the later stages. [19] Also, cross-studies have shown that the age of the patient during infection has a positive effect on the progression of fibrosis [18]. Of particular interest is the fact that progressive inflammation is based on the study of nonlinear indicators of fibrosis progression. According to the results of one study, the rate of progression of fibrosis was about 0.12 units per year, it was higher in older people and in patients who had a pronounced necroinflammation in the initial biopsy. [20]

In patients with chronic hepatitis C infection, the appearance of non-invasive methods of determining direct antiviral actings (DAA) and fibrosis levels has dramatically reduced treatment management. Direct antiviral actings (DAAs) are characterized by a much higher level of Sustained viral response (SVR) than interferon-based therapy. The combination of non-invasive measurement of fibrosis with high rates of Sustainable viral response (SVR) has been replaced by hepatitis C infection management paradigm in the era of direct antiviral actings (DAA).

There are studies that confirm that after reaching a solid viral response, the risk of liver-related complications such as liver failure and hepatocellular carcinoma (HCC) is reduced. These studies

განკურნებადი გახდა”, ეს გამოწვეული იყო პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების მედიკამენტების გამოჩენით, რომელმაც საუკეთესო შედეგები აჩვენა C ჰეპატიტთან წინააღმდეგ ბრძოლაში. მკურნალობის მთავარი მიზანია, დაავადებების გართულებებისა და გადაცემის პრევენცია, რაც შესაძლებელია მკურნალობის შედეგად მყარი ვირუსული პასუხის (SRV) მიღწევით.

C ჰეპატიტის მკურნალობამ მრავალი ეტაპი გამოიარა [13]. პირდაპირი ანტივირუსული მედიკამენტების გამოჩენამდე, C ჰეპატიტთან ბრძოლაში ყველაზე აქტიურ, მოქმედ პრეპარატებად ითვლებოდა მოდიფიცირებული ინტერფერონის და რიბავირინის ერთდროული გამოყენება. ინტერფერონი თავის მხრივ წარმოადგენდა ანტივირუსულ, ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატს, ხოლო რიბავირინი ხელს უშლიდა ვირუსის ტრანსკრიპციის პროცესს [14]. ჯანმოს 2018 წლის განახლებული მკურნალობის ინსტრუქციებში, ის რეკომენდაციას უწევს პანგენოტიკური პირდაპირი ანტივირუსული საშუალებებით მკურნალობას (DAA). პირდაპირი ანტივირუსული საშუალებებით მკურნალობას შეუძლია განკურნოს HCV ინფექციით დაავადებული ადამიანი და მისი ხანგრძლივობა დამოკიდებულია (დაახლოებით 12 კვირიდან 24 კვირამდე) ციროზის არსებობაზე.

#### **ფიბროზის პროგრესირება და მისი არაინვაზიური მეთოდებით შეფასება**

ღვიძლის ფიბროზი C ჰეპატიტის ინფექციის პროგრესირებისა და დაავადების სიმძიმის შეფასების ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია. არსებობს მისი შეფასების, როგორც ინვაზიური, ასევე არაინვაზიური მეთოდები. ინვაზიურ მეთოდს მიეკუთვნება ბიოფსია, მისი მეშვეობით შესაძლებელია ზუსტად განისაზღვროს ფიბროზის ხარისხი, რაც პირდაპირ კავშირშია ციროზის განვითარების რისკთან. ზოგადად, დადგენილია ფიბროზის 4 სტადია, ესენია: მინიმალური, უმნიშვნელო, ზომიერი და გამოხატული [15]. ღვიძლის ბიოფსიით მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციისთვის არსებობს რამოდენიმე კლასიფიკაცია, პრაქტიკაში ყველაზე მეტად გამოიყენება Ishak და Metavir კლასიფიკაცია.

ბიოფსია მეტად ტრავმული პროცედურაა პაციენტისთვის და ბოლო წლებში ის ჩაანაცვლა

are probably related to the regression of fibrosis following the elimination of hepatitis C infection. In addition, patients who had cirrhosis or progressive fibrosis prior to treatment are still at risk of developing complications even after reaching SRV. [21] [22] Other concomitant diseases such as obesity, non-alcoholic steatosis, diabetes, excessive alcohol consumption may also provoke liver disease. [23-25] In the era of highly effective direct-acting antiviral medications, which have been shown to be quite effective in treating, identifying and monitoring patients who still have a high risk of complications after a sustained viral response (SVR) remains a critical problem. In the management of hepatitis C infection, several non-invasive methods of determining liver fibrosis can be used. Studies have been conducted to predict the benefits of using non-invasive methods and the risk of complications after a sustainable viral response to assess liver regression. [26]

Several noninvasive serological markers have been developed to diagnose liver fibrosis, such as the APRI test ( $[\text{Ult (ul / l) / upper limit of the AST norm (ul / l)}] / \text{platelet count (109 / l)} * 100$ , FIB-4 index (age) Years) \* AST (ul / l) / platelet count (109 / l) \*  $\sqrt{\text{Alt (ul / l)}}$  and others.

The advent of liver stiffness measures has led some scientists to develop methods to detect complex non-invasive fibrosis. Technologies such as vibration controlled transient elastography (VCTE) and magnetic resonance imaging have revolutionized clinical conditions in monitoring people with liver disease.

Patients with progressive fibrosis and cirrhosis of the liver are at the highest risk of developing liver complications and hepatocellular carcinoma after elimination of hepatitis C infection. A long-term follow-up study found that the risk of developing hepatocellular carcinoma in people with cirrhosis over 5 years was 22.6%, compared with 3.2% in patients without cirrhosis. Some studies claim that after a sustainable viral response, the reversal of cirrhosis is due to the absence of complications associated with the liver, although regression of fibrosis after sustained viral response is variable. [27] It should also be noted that the incidence of developing hepatocellular carcinoma is higher in patients with progressive fibrosis than in patients with regression or stable rates after reaching a sustainable viral response.

არაინვაზიურმა მეთოდებმა, რომელიც ნაკლებ ტრავმულია და მინიმუმამდეა დაყვანილი მანიპულაციის შემდგომი გართულებები.

### არაინვაზიური მეთოდები:

1. ფიბროზის სეროლოგიური მარკერების განსაზღვრა და მიღებული მაჩვენებლების პროგრამული დამუშავება. სეროლოგიური მარკერები თავის მხრივ იყოფა 2 ჯგუფად:

ა) პირდაპირი სეროლოგიური მარკერები (ექსტრაცელულური მატრიცული ცილები (ECM), ჰიალურონის მჟავა, ალფა-2 მაკროგლობულინი).

ბ) არაპირდაპირი სეროლოგიური მარკერები (ალანინამინოტრანსფერაზა (ALT), ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST), ALT/AST ინდექსი, თრომბოციტების რიცხვი, პროთრომბინის ინდექსი და სხვა).

2. ინსტრუმენტული კვლევები: ულტრა-ბგერა, კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტური რეზონანსი და ბოლო დროს ყველაზე პოპულარული და ინფორმატიული – ელასტოგრაფია, რომლის დროსაც ხდება ღვიძლის სიხისტის შეფასება, რომელიც განსაზღვრავს ღვიძლის ფიბროზის ხარისხს [16].

ზოგადად ქრონიკულ C ჰეპატიტს ახასიათებს ნელა პროგრესირებადი ღვიძლის ფიბროზის განვითარება. თუმცა აღიარებულია, რომ ზოგიერთ პაციენტში უფრო სწრაფად პროგრესიებს. გარკვეულ კვლევებს შესწავლილი აქვთ ის ფაქტორები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ფიბროზის პროგრესირებაზე [17] [18]. ესენია სქესი, ინფექციის ხანგრძლივობა, დაინფიცირება >40 წლის ასაკის შემდეგ, ხანგრძლივი და დიდი რაოდენობით ალკოჰოლის მოხმარება, კონფექცია, მყარი ვირუსული პასუხის არ არსებობა და სხვა. შემდგომი კვლევებით გამოვლინდა, რომ დროში ფიბროზის განვითარება არაწრფივია და ბოლო სტადიებზე ის მეტად სწრაფად პროგრესირებს [19]. ასევე, ჯვარედინმა კვლევებმა აჩვენა, რომ დაინფიცირების დროს პაციენტის ასაკი დადებითად მოქმედებს ფიბროზის პროგრესირებაზე [18]. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ის, რომ პროგრესირებადი ანთება საფუძვლად უდევს ფიბროზის პროგრესირებასთან დაკავშირებულ არაწრფივი მაჩვენებლების კვლევას. სწორეთ ერთ-ერთი კვლევის შედეგების მიხედვით, ფიბროზის პროგრესირების სიჩქარე შეადგენდა დაახლოებით 0,12 ერთეულს წელიწადში,



By itself, regression of fibrosis is a slow process. [22] Achieving a sustained viral response is associated with a lower risk of developing liver-related diseases such as liver failure, or the development of hepatocellular carcinoma. However, patients who have high rates of fibrosis and concomitant diseases remain at high risk of developing complications and require constant monitoring, follow up after successful therapy. [28]

High rates of treatment with direct antiviral drugs, along with the development of reliable non-invasive methods for measuring fibrosis, have allowed clinicians to prioritize therapy for a large number of patients. The European Liver Research Association recommends screening for hepatocellular carcinoma in patients who have achieved a strong viral response after successful therapy and have a high rate of fibrosis or cirrhosis. Based on the available evidence, a patient management algorithm was developed after successful HCV therapy. [26] According to the algorithm, people with progressive fibrosis or cirrhosis of the liver should be checked regularly, in particular, an ultrasound examination of the abdomen every 6 months, measurement of non-invasive fibrosis every year and endoscopy of the varicose veins once every 2-3 years.

### **Improving the rate of various liver-related diseases after a sustained viral response to direct antiviral drugs in people with hepatitis C.**

As the age of the infected population with chronic hepatitis C increases and the duration of infection increases, so does the need for liver transplantation for advanced liver disease, including hepatocellular carcinoma (HCC). [29] Interferon-based antiviral therapy was contraindicated for patients on the liver transplantation list during the interferon era. The recent emergence of highly effective direct-action therapy (DAA) revolutionized chronic hepatitis in the treatment paradigm. The change in the paradigm has enabled successful treatment of patients with whom treatment has not been successful before. The researchers were able to investigate the potential benefits of viral clearance, even in patients who have clinical signs of progressive liver disease, which would also allow them to assess changes associated with portal hypertension. [30] [31]

ის ასაკოვან ხალხში უფრო მაღალი იყო და ასევე იმ პაციენტებში, ვისაც გამოხატული ჰქონდა ნეკროინფლაცია საწყის ბიოფსიაში [20].

ქრონიკული ჰეპატიტი C ინფექციით დაავადებულ პაციენტებში, პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების პრეპარატების (DAA) და ფიბროზის დონის განსაზღვრის არაინვაზიური მეთოდების გამოჩენამ, მკვეთრად გააიოლა მკურნალობის მენეჯმენტი. პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების პრეპარატებს (DAA) მყარი ვირუსული პასუხის (SVR) მიღწევის გაცილებით მაღალი დონე ახასიათებთ, ვიდრე ინტერფერონზე დამყარებულ თერაპიას. ფიბროზის არაინვაზიური გაზომვის კომბინაციამ მყარი ვირუსული პასუხის (SVR) მაღალ მაჩვენებლებთან, შეცვალა ჰეპატიტი C ინფექციის მართვის პარადიგმა პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების პრეპარატების (DAA) ეპოქაში.

არსებობს კვლევები, რომლებიც ადასტურებენ, რომ მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევის შემდეგ, იკლებს ღვიძლთან დაკავშირებული გართულებების რისკი, როგორცაა ღვიძლის უკმარისობით და ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC). ეს კვლევები, ალბათ, დაკავშირებულია ფიბროზის რეგრესიასთან, ჰეპატიტი C ინფექციის აღმოფხვრის შემდეგ. ამასთანავე, პაციენტები, რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნებოდათ ციროზი ან პროგრესირებადი ფიბროზი, გართულებების განვითარების რისკი მაინც რჩება SRV მიღწევის შემდეგაც კი [21][22]. სხვა თანხმლები დაავადებები, როგორცაა სიმსუქნე, არაალკოჰოლური სტეატოზი, შაქრიანი დიაბეტი, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, ასევე შესაძლოა იყოს ღვიძლთან დაკავშირებული დაავადებების მაპროვოცირებელი [23-25]. მაღალეფექტური პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული მედიკამენტების ეპოქაში, რომელთა გამოყენებით მკურნალობის საკმაოდ კარგი შედეგი მიიღება, კრიტიკულ პრობლემად რჩება იმ პაციენტების იდენტიფიცირება და მონიტორინგი, რომელთაც მყარი ვირუსული პასუხის შემდეგ (SVR), კვლავ მაღალი აქვთ გართულებების რისკი. ჰეპატიტი C ინფექციის მართვაში, შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ღვიძლის ფიბროზის განსაზღვრის რამდენიმე არაინვაზიური მეთოდი. ღვიძლის ფიბროზის რეგრესიის შესაფასებლად არაინვაზიური მეთოდების გამოყენების სარგებლიანობის და მყარი ვირუსული პასუხის

The study was conducted by Edoardo Gianni and his colleagues. Its goal was to assess liver stiffness, temporary elastography, changes in biochemical and clinical parameters indicating liver dysfunction and portal hypertension, progressive compensated chronic hepatitis in individuals with cochlear implants, antiviral therapy, and liver disease. Then for 1 year they were under constant surveillance. According to the results of the study, at the end, the liver stiffness rate was significantly reduced from 15.2 kPa to 9.3 kPa. The absolute rate of liver stiffness decreased in 45 patients (86.6%). At least one level change with the METAVIR score system was more pronounced in patients with stage F3 (76.0%) than with F4 (44.4%). One study in Europe, based on a list of patients awaiting liver transplantation who had successfully undergone DAA therapy, showed that about one-third and one-fifth of patients, after 60 weeks of observation, could be inactivated or dropped off the list. A study in the United States found that the prevalence of decompensated liver disease in the DAA era was reduced by 30%. [32] [33] Another study conducted in patients with advanced cirrhosis of the liver and portal hypertension showed that receiving a strong viral response in the treatment of direct antiviral drugs determined a significant decrease in hepatic venous pressure gradient, which reduces the development of liver disease and improves prognosis in the future. [34] [35] [36]

A solid viral response is considered to have a long-term status. According to a study by Forman et al., Conducted in 187 patients who achieved a strong viral response using interferon, interferon, and ribavirin medication therapy. [37] None of the patients had relapse, with an average duration of 29 months. Various studies have shown that in patients who received a strong viral response before transplantation, none of the patients had a recurrence of hepatitis during long-term evaluation after transplantation.

Patients with chronic hepatitis C and co-infections, such as human immunodeficiency virus (HIV), have a higher risk of developing liver disease progression, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. One retrospective study found that out of 73 patients, where 32% had co-infection with HIV, 43% received a strong viral response, while in patients with mono-infection (HCV

შემდეგ გართულებების რისკის პროგნოზირებისათვის ჩატარებულ იქნა კვლევები [26].

ღვიძლის ფიბროზის დასადგენად შემუშავებულ იქნა რამდენიმე არაინვაზიური სეროლოგიური მარკერი, როგორცაა APRI ტესტი ( $[\text{ასტ (ul/l)}/\text{ასტ ნორმის ზედა ზღვარი (ul/l)}] / \text{თრომბოციტების რაოდენობა (10<sup>9</sup>/ლ)} * 100$ , FIB-4 ინდექსი ( $\text{ასაკი (წლები)} * \text{ასტ(ულ/ლ)} / \text{თრომბოციტების რაოდენობა (10<sup>9</sup>/ლ)} * \sqrt{\text{ალტ (ულ/ლ)}}$ ) და სხვა.

ღვიძლის სიხისტის გაზომვის საშუალებების გამოჩენამ, მეცნიერთა ნაწილი მიიყვანა იმ გადაწყვეტილებამდე, რომ შეექმნათ რთული არაინვაზიური ფიბროზის გამოვლენის მეთოდები. ისეთმა ტექნოლოგიებმა, როგორცაა ვიბრაცია კონტროლირებადი გარდამავალი ელასტოგრაფია (VCTE) და მაგნიტო-რეზონანსული ელასტოგრაფია, რევოლუცია მოახდინეს კლინიკურ პირობებში, ღვიძლით დაავადებული ადამიანების მონიტორინგში.

პაციენტები, რომლებსაც პროგრესირებადი ფიბროზი და ღვიძლის ციროზი აქვთ, არიან ყველაზე მაღალი რისკის ქვეშ განუვითარდეთ ღვიძლისმიერი გართულებები და ჰეპატოცელულარული კარცინომა, C ჰეპატიტის ინფექციის აღმოფხვრის შემდეგ. გრძელვადიანი შემდგომი კვლევისას დადგინდა, რომ ციროზით დაავადებულ ადამიანებში 5 წლის მანძილზე ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების რისკმა 22,6% შეადგინა, მაშინ როდესაც ციროზის არ მქონე პაციენტებში 3,2%-ია. გარკვეული კვლევები ამტკიცებენ, რომ მყარი ვირუსული პასუხის შემდგომ, ციროზის უკუგანვითარება დაკავშირებულია ღვიძლთან არსებული გართულებების არ არსებობასთან, თუმცა ფიბროზის რეგრესია მყარი ვირუსული პასუხის შემდეგ ცვალებადია [27]. აქვე აღსანიშნია, რომ ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების სიხშირე უფრო მაღალია პროგრესირებადი ფიბროზის მქონე პაციენტებში, ვიდრე რეგრესიის ან სტაბილური მაჩვენებლების მქონდე პაციენტებში, მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევის შემდეგ. თავისთავად, ფიბროზის რეგრესია ნელი პროცესია [22]. მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევა ასოცირდება იმასთან, რომ ნაკლებია ღვიძლთან დაკავშირებული დაავადებების, როგორცაა ღვიძლის უკმარისობა, ან ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების რისკი. თუმცა, პაციენტები, რომლებსაც აქვთ მაღალი ფიბროზის მაჩვენებლები და თანხმლები დაავადებები,



alone), the rate was 46%. [38] Numerous studies have shown that SVR has a positive effect on liver-related mortality, regardless of the stage of liver fibrosis. A meta-analysis conducted by Singal and co-authors quantified the rate of decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver-associated mortality in patients with a solid viral response and those with whom this response was not achieved. [39] Another important outcome of HCV treatment is the development of HCC, and many studies have examined the impact of HCV and SVR therapy on HCC incident. In different years, studies in different countries have shown that the risk of developing hepatocellular carcinoma decreases significantly after years of solid viral response during observation. [40] [41] According to one study, the cumulative developmental effects of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis were 15%, 24.2%, 39.4%, 5.10, and 15 years after the onset of a solid viral response, respectively, and the Fibrosis stage from F0 to F3, the rate of development of hepatocellular carcinoma was 1.00%, 1.68% and 1.68%, after 5.10 and 15 years after reaching a solid viral response. [42]

**Conclusion:**

Analysis of literary sources has determined the urgency and scale of the problem. Long-term effect of solid viral response (SRV) has been shown in people with hepatitis C. It will be much easier to predict and avoid the various complications associated with the liver even with the use of a new generation of direct antiviral drugs.

**References**

1. World Health Organization. Hepatitis C. Key Facts 9 July 2019. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Graham CS, Swan T. A path to eradication of hepatitis C in low- and middle-income countries. *Antiviral Res.* 2015 Jul; 119:89-96. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.01.004. Epub 2015 Jan 20.
3. Gvinjilia L, Nasrullah M, Sergeenko D, Tsertsvadze T, Kamkamidze G, Butashvili M, et al. National Progress Toward Hepatitis C Elimination—Georgia, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65: 1132–1135.
4. Kato N (2000). “Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence

რჩებიან გართულებების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ და საჭიროებენ წარმატებული თერაპიის შემდეგ მუდმივ მეთვალყურეობას [28].

პირდაპირი ანტივირუსული მედიკამენტებით განკურნების მაღალმა მაჩვენებლებმა, ფიბროზის გაზომვის საიმედო არაინვაზიური მეთოდების შემუშავებასთან ერთად, კლინიკისთვის მისცა საშუალება დაენახებინათ დიდი რაოდენობით პაციენტებისთვის თერაპიის პრიორიტეტები. ევროპის ღვიძლის კვლევით ასოციაცია იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჩატარდეს ჰეპატოცელულარული კარცინომის სკრინინგი იმ პაციენტებში, ვისთანაც წარმატებული თერაპიის შემდეგ მიღწეულია მყარი ვირუსული პასუხი და აქვთ ფიბროზის მაღალი მაჩვენებელი ან ციროზი. არსებული მტკიცებულებების საფუძველზე შემუშავდა პაციენტთა მართვის ალგორითმი წარმატებული HCV თერაპიის შემდეგ. [26] ალგორითმის მიხედვით, პროგრესირებადი ფიბროზით ან ღვიძლის ციროზით დაავადებული ადამიანები რეგულარულად უნდა მოწმდებოდნენ, კერძოდ უნდა უტარდებოდეთ 6 თვეში ერთხელ მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი კვლევა, ყოველწლიურად არაინვაზიური ფიბროზის გაზომვა და 2-3 წელიწადში ერთხელ ენდოსკოპია ვარიკოზული ვენების სკრინინგისთვის.

**C ჰეპატიტით დაავადებულ ადამიანებში პირდაპირი ანტივირუსული მედიკამენტების მოქმედების შედეგად მიღებული მყარი ვირუსული პასუხის შემდეგ, ღვიძლთან დაკავშირებული სხვადასხვა დაავადებების მაჩვენებლების გაუმჯობესება.**

იქიდან გამომდინარე, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტით ინფიცირებული პოპულაციის ასაკი და ინფექციის ხანგრძლივობა იმატებს, მატულობს ღვიძლის პროგრესირებადი დაავადებების, მათ შორის ჰეპატოცელულარული კარცინომის (HCC) შემთხვევები, ამიტომ იზრდება ღვიძლის გადანერგვის საჭიროებაც. [29] ინტერფერონის ეპოქაში ღვიძლის ტრანსპლანტაციის სიაში შემავალი პაციენტებისთვის ინტერფერონზე დაფუძნებული ანტივირუსული თერაპია წარმოადგენდა უკუჩვენებას. ძალიან ეფექტური პირდაპირი მოქმედების საწინააღმდეგო თერაპიის ბოლო დროინდელმა გამოჩენამ (DAA) რევოლუცია მოახდინა ქრონიკული ჰეპატიტის მკურნალობის პარადიგმაში. პარადიგმის ცვლილებამ, საშუალება მისცა წარმატებული მკურნალობის საშუალება მისცა იმ პაციენტებს

diversity, and variation”. *Microb. Comp. Genom.* 5 (3): 129–51. doi:10.1089/mcg.2000.5.129. PMID 11252351.

5. Simmonds P; Bukh J; Combet C; Deléage G; Enomoto N; Feinstone S; Halfon P; Inchauspé G; Kuiken C; Maertens G; Mizokami M; Murphy, DG; Okamoto, H; Pawlotsky, JM; Penin, F; Sablou, E; Shin-I, T; Stuyver, LJ; Thiel, HJ; Viazov, S; Weiner, AJ; Widell, A (2005). “Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes”. *Hepatology.* 42 (4): 962–73. doi:10.1002/hep.20819. PMID 16149085.

6. Laskus T, Wang LF, Radkowski M, Vargas H, Nowicki M, Wilkinson J, Rakela J (2001). “Exposure of hepatitis C virus (HCV) RNA-positive recipients to HCV RNA-positive blood donors results in rapid predominance of a single donor strain and exclusion and/or suppression of the recipient strain”. *Journal of Virology.* 75 (5): 2059–66. doi:10.1128/JVI.75.5.2059-2066.2001. PMC 114790. PMID 11160710.

7. Kumar D, Farrell GC, Fung C, et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002;36:1266–72.

8. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358–64.

9. G W McCaughan and J George, et al Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection, *Gut* 2004;53:318-321. PMID: 14960506

10. Karchava M, Sharvadze L, Gatsrelia L, Badridze N, Tsertsvadze T. Prevailing HCV genotypes and subtypes among hiv infected patients in Georgia. *Georgian Med News.* 2009 Dec;(177):51-5.

11. Alter, M. J. (1997b). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*, 26(3 Suppl 1), 62S-65S

12. Stvilia, K., Tsertsvadze, T., Sharvadze, L., Aladashvili, M., del Rio, C., Kuniholm, M. H., et al. (2006). Prevalence of hepatitis C, HIV, and risk behaviors for blood-borne infections: a population-based survey of the adult population of Tbilisi, Republic of Georgia. *J Urban Health*, 83 (2), 289-298

13. Soriano, V., Labarga, P., Barreiro, P., Fernandez Montero, J. V., de Mendoza, C., Esposito, I.,

ვისთანაც მკურნალობა მანამდე უშედეგო იყო. მკვლევრებმა შეძლეს ვირუსული კლირენსის პოტენციური სარგებელი აღმოეჩინათ, თუნდაც იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ღვიძლის პროგრესირებადი დაავადების კლინიკური ნიშნები, რაც საშუალებას მისცემდა ასევე, შეეფასებინათ პორტალურ ჰიპერტენზიასთან დაკავშირებული ცვლილებები [30] [31].

ედოარდო ჯიანისა და მისი კოლეგების მიერ ჩატადა კვლევა, რომლის მიზანი ღვიძლის სიხისტის შეფასება იყო, დროებითი ელასტოგრაფიისა, ბიოქიმიური და კლინიკური პარამეტრების ცვლილებისა, რომელიც მიუთითებს ღვიძლის დისფუნქციასა და პორტალურ ჰიპერტენზიაზე, პროგრესირებადი კომპენსირებული ქრონიკული ჰეპატიტით დაავადებული პირების კოჰორტაში და დაკავშირებული იყო ღვიძლის დაავადებებთან, რომლებმაც მიაღწიეს მყარ ვირუსულ პასუხს პირდაპირი ანტივირუსული მედიკამენტებით მკურნალობის შემდეგ. ასევე, მკურნალობის შემდეგი 1 წლის განმავლობაში იყვნენ უწყვეტი მეთვალყურეობის ქვეშ. კვლევის შედეგების მიხედვით, დასასრულს საკმაოდ შემცირდა ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებელი 15,2 kPa -დან 9,3 kPa-მდე. ღვიძლის სიხისტის აბსოლუტური მაჩვენებელი შემცირდა 45 პაციენტში (86,6%). სულ მცირე, ერთი დონის ცვლილება METAVIR ქულათა სისტემით, უფრო მეტად აღინიშნებოდა F3 (76,0%) სტადიის პაციენტებში, ვიდრე F4 (44,4%).

ევროპაში ჩატარებულმა ერთ-ერთმა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა ღვიძლის ტრანსპლანტაციის მომლოდინე პაციენტების სიაზე დაყრდნობით, რომლებსაც წარმატებით ჩატარდათ DAA თერაპია, აჩვენა რომ დაახლოებით ერთი მესამედი და ერთი მეხუთედი პაციენტებისა, 60 კვირიანი დაკვირვების შემდეგ, შესაბამისად შეიძლება ინაქტივირდნენ ან ამოვარდნენ სიიდან. აშშ-ში ჩატარებულმა კვლევამ კი აჩვენა, რომ ღვიძლის დეკომპენსირებული დაავადების დაშვების მაჩვენებელი DAA ეპოქაში შემცირდა 30%-ით[32][33]. სხვა კვლევამ, რომელიც ჩატარებულ იქნა ღვიძლის მოწინავე ციროზისა და პორტალური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, აჩვენა რომ მყარი ვირუსული პასუხის მიღება პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების მედიკამენტების მკურნალობისას განსაზღვრავს ღვიძლის ვენური წნევის გრადიენტის მნიშვნელოვან კლებას, რაც გულისხმობს ღვიძლის დაავადებების



et al.(2015). Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*,11(3), 333 - 341.

14. Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Rustgi, V. K., Shiffman, M., Reindollar, R., et al. (2001). Peginterferon alfa -2b plus ribavirin compared with interferon alfa - 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 358 (9286), 958 – 965

15. Garcia, G., & Keeffe, E. B. (2001). Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am J Gastroenterol*, 96 (11), 3053 – 3055

16. De Ledinghen, V., Douvin, C., Kettaneh, A., Zioli, M., Roulot, D., Marcellin, P., et al. (2006). Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 41(2), 175-179.

17. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47–56.

18. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–32

19. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334–40.

20. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:97–104.

21. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and metaanalysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*.2015;61(5):730-740.

22. Tachi Y, Hirai T, Miyata A, et al. Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. *Hepatology*. 2015;45(2):238-246.

23. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, et al. Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2014;61(1):67-74.

გართულებების განვითარების შემცირებას და აუმჯობესებს მომავალ პროგნოზს [34-36].

მყარი ვირუსული პასუხი ითვლება ხანგრძლივ სტატუსად. ფორმანისა და სხვათა კვლევის მიხედვით, რომელიც ჩატარდა 187 პაციენტში, რომელთაც მიაღწიეს მყარ ვირუსულ პასუხს ინტერფერონის, ინტერფერონისა და რიბავირინის მედიკამენტების თერაპიის გამოყენებით [37]. არც ერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა რეციდივი, საშუალო ხანგრძლივობით 29 თვის განმავლობაში. სხვადასხვა კვლევებით დგინდება, რომ პაციენტებში, ვინც ტრანსპლანტაციამდე მიაღწია მყარ ვირუსულ პასუხს, არცერთ პაციენტს არ ჰქონდა ჰეპატიტის რეციდივი ტრანსპლანტაციის შემდგომი გრძელვადიანი შეფასებისას.

პაციენტები, ვისაც აქვთ ქრონიკულ C ჰეპატიტთან ერთად თანხმლები კოინფექციები, მაგალითად როგორცაა ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსი (აივ), ღვიძლის დაავადებების პროგრესირების, ციროზის და ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების უფრო მაღალი რისკი აქვთ. ერთ-ერთი რეტროსპექტული კვლევით დადგინდა, რომ 73 პაციენტიდან, სადაც 32% ჰქონდა კოინფექცია აივ-ის სახით, მყარი ვირუსული პასუხი მიიღწია 43%, მაშინ როდესაც პაციენტებში მონოინფექციით (მხოლოდ HCV), ეს მაჩვენებელი 46% იყო [38]. მრავალრიცხოვანმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ SVR დადებითად მოქმედებს ღვიძლთან დაკავშირებულ სიკვდილიანობის შემცირებაზე, ღვიძლის ფიბროზის სტადიის მიუხედავად. სინგალისა და თანავტორების მიერ, ჩატარებულმა მეტაანალიზმა რაოდენობრივად შეაფასა დეკომპენსირებული ციროზის, ჰეპატოცელულარული კარცინომის და ღვიძლთან ასოცირებული სიკვდილობის მაჩვენებელი მყარი ვირუსული პასუხის მქონე პაციენტებსა და მათში ვისთანაც ეს პასუხი არ იყო მიღწეული [39]. მათ მიაკვლიეს, რომ მყარი ვირუსული პასუხის მქონე პაციენტებში გაცილებით იშვიათია ღვიძლთან ასოცირებული სიკვდილობის მაჩვენებელი, ვიდრე პაციენტებში, რომელთაც არ ჰქონდათ რეაქცია ჩატარებულ მკურნალობაზე.

HCV მკურნალობის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი რეზულტატია HCC- ის განვითარება და ბევრმა კვლევამ შეისწავლა HCV და SVR თერაპიის გავლენა HCC- ის ინციდენტობაზე. სხვადასხვა წლებში, სხვადასხვა ქვეყნებში ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ საკმაოდ



24. Wiese M, Fischer J, Löbermann M, et al; East German HCV Study Group. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology*. 2014;59(1):49-57.
25. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, et al; Hepatitis C Clinical Database Monitoring Committee. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology*. 2011;54(5):1547-1558
26. Hirsh D, Trivedi, MD, Steven C. Lin, MD, and Daryl T. Y. Lau, MD, MSc, MPH; Noninvasive Assessment of Fibrosis Regression in Hepatitis C Virus Sustained Virologic Responders. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 13, Issue 10 October 2017
27. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008;149(6):399-403.
28. Tachi Y, Hirai T, Miyata A, et al. Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. *Hepatology*. 2015;45(2):238-246.
29. Kanwal F, Hoang T, Kramer J.R, Asch S.M, Goetz M.B, Zeringue A, et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1182-1188
30. Hézode C, Fontaine H, Dorival Céline, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatology*. 2013;59:434-441
31. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:685-697.
32. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-526.

მცირდება ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების რისკი, მყარი ვირუსული პასუხის შემდეგ, წლების განმავლობაში დაკვირვებისას [40][41]. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, ჰეპატოცელულარული კარცინომის კუმულირებული განვითარების ეფექტი ციროზის მქონე პაციენტებში, მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევის შემდეგ 15%, 24.2%, 39,4% შეადგენდა 5,10, და 15 წლის შემდეგ შესაბამისად, ხოლო ფიბროზის სტადიის F0-დან F3-მდე ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების მაჩვენებელი შეადგენდა 1,00%, 1,68% და 1,68%, მყარი ვირუსული პასუხის მიღებიდან 5,10 და 15 წლის შემდეგ [42].

### დასკვნა

ლიტერატურული წყაროების ანალიზმა, დაადგინა პრობლემის აქტუალურობა და მასშტაბურობა. ნაჩვენებია მყარი ვირუსული პასუხის (SRV) გრძელვადიანი ეფექტი C ჰეპატიტით დაავადებულ ადამიანებში. ღვიძლთან დაკავშირებული სხვადასხვა გართულებების შორეული პროგნოზირება და თავიდან აცილება კი ახალი თაობის პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების მედიკამენტების გამოყენებით გაცილებით მარტივი იქნება.

33. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:27-38.
34. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016;65:524-531
35. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology*. 2017;65:804-812.
36. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;65:692-699.
37. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:507-511.
38. Litwin AH, Harris KA Jr, Nahvi S, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin in a methadone maintenance treatment program. *J Subst Abuse Treat* 2009;37:32-40.
39. Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:280-288, 288 e1
40. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirology* 2007;50:16-23.
41. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007;27:186-191
42. Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, et al. Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. *Intern Med* 2008;47:1637-1643