

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Вінницький національний медичний університет**  
**імені М. І. Пирогова**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Вінницький національний медичний університет**  
**імені М. І. Пирогова**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Бондарук Ірина Юріївна**

УДК: 616.36-002.2:616-003.6-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА**  
**ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С З УРАХУВАННЯМ МАРКЕРІВ**  
**ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ**

14.01.13 - інфекційні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ І. Ю. Бондарук

Науковий керівник: Мороз Лариса Василівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Бондарук Ірина Юріївна.* Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13. «Інфекційні хвороби» (22 – Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2019.

Дисертація присвячена дослідженню предикторів ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХГС) за динамікою прямих та непрямих маркерів фіброзу печінки.

У дисертаційній роботі представлені результати обстеження 66 хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса. Серед основної групи обстежених були пацієнти віком від 22 до 60 років (середній вік становив  $(34,5 \pm 1,12)$  років), серед яких переважали хворі віком 36 - 60 років (69,7%). У статевій структурі хворих переважали жінки (54,5%).

Аналіз отриманих результатів встановив певні чинники невдачі в проведенні потрійної противірусної терапії (ПВТ). Встановлені гендерні особливості, які виражалися в тому, що серед нон-респондерів у 2,0 рази більше було чоловіків, в той же час серед обстежених жінок в 1,70 рази більше було тих, які відповіли на потрійну ПВТ. Виявлено, що середній вік хворих на ХГС, які не досягли стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) був у 1,48 рази вищим, ніж у респондерів та серед них були лише особи 36 - 60 років (другий період зрілого віку).

Встановлено залежність досягнення СВВ від тривалості захворювання: при тривалості хвороби до 10 років пацієнтів, які відповіли на терапію було у 2,15 рази більше, ніж при тривалості більше 10 років.

Встановлено, що у нон-респондерів в 2,1 - 6,63 рази частіше спостерігались скарги на періодичну нудоту та порушення сну.

За результатами дослідження, зафіксовано відсутність СВВ у хворих на ХГС з нижчим у 1,33 рази рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові, вищими в 1,28 та 1,10 рази, відповідно, рівнями гама-глутамілтранспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові, порівняно з хворими, які досягли СВВ.

Встановлено залежність відповіді на терапію у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу від стадії фіброза печінки на початку лікування. У обстежених нами хворих частота досягнення СВВ була в 4,0 рази вищою за наявності фібротичних змін F0 - F2, тоді як виражений фіброз/цироз печінки (F3 - F4) серед нон-респондерів спостерігався у 5,0 разів частіше, ніж серед респондерів.

Проведене нами дослідження виявило підвищення рівня гіалуронової кислоти (ГК) в сироватці крові хворих на ХГС у 2,63 рази порівняно зі здоровими особами. У хворих на ХГС спостерігалось зростання рівня ГК в сироватці крові відповідно до віку: з 2,61 рази у першому періоді зрілого віку (22 - 35 років) і до 2,82 рази - у другому (36 - 60 років). Виявлено також достовірне збільшення середнього віку хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці крові  $> 56,5$ нг/мл. Отримані дані дали можливість встановити сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС та віком ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірне збільшення кількості хворих з високим вірусним навантаженням відповідно до зростання рівня ГК у сироватці крові ( $p < 0,01$ ).

Встановлено залежність рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС від ступеня фіброзу печінки. У хворих з морфологічними ознаками фіброзу печінки (F2) рівень ГК у сироватці крові був в 1,20 рази вищим, ніж у групі пацієнтів з відсутністю або початковим фіброзом (F0 - F1) ( $p < 0,05$ ). При вираженому фіброзі (F3) рівень ГК у сироватці крові був у 1,47 разів вищим, ніж при початкових стадіях фіброзу (F0 - F1) ( $p < 0,05$ ). Найвищий рівень ГК у сироватці крові був нами зафіксований у групі хворих з морфологічними ознаками цирозу печінки

(F4) і становив  $(98,47 \pm 11,68)$  нг/мл, що у 2,06 разів більше у порівнянні з пацієнтами зі стадією фіброзу F0 - F1 ( $p < 0,05$ ).

Виявлено зростання рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС відповідно збільшенню фібротичних змін в тканині печінки в обох вікових групах (у 2,03 – 4,26 рази в групі першого періоду зрілого віку та в 2,15 – 4,83 рази в групі другого періоду зрілого віку).

Нами були також виявлені зміни рівня ГК в сироватці крові у обстежених хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса під час проведення ПВТ та на етапах подальшого спостереження. Встановлено зниженням рівня ГК у сироватці крові у 1,06 рази в кінці лікування та у 1,09 рази після 24 тижнів спостереження. Між значенням рівня ГК (у відповідності до ступеня фіброзу печінки) та етапом проведення потрібної ПВТ виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ).

За результатами дослідження виявлено вплив рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на ефективність проведення потрібної ПВТ. Спостерігалось збільшення кількості нон-респондерів у 4,2 рази серед хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці крові  $> 70$  нг/мл.

У процесі наукового дослідження встановлена найвища діагностична інформативність для методу визначення величини АЛТ у хворих на ХГС лише у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 ( $AUC=0,906$  ( $p < 0,001$ )). Високу діагностичну інформативність методу визначення величини аланінамінотрансферази (АСТ) в сироватці крові хворих на ХГС встановлено для пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 ( $AUC=0,809$ ,  $p=0,042$ ) та F4 ( $AUC=0,817$ ,  $p=0,011$ ). Найвищу діагностичну інформативність методу визначення величини коефіцієнта де Рітиса (dRk) у хворих на ХГС виявлено у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3:  $AUC=0,928$  ( $p = 0,033$ ).

За результатами дослідження визначено, що у хворих на ХГС з відсутністю або початковими ознаками фіброзу печінки (F0 - F2) достовірно вища чутливість та специфічність діагностики фіброзу спостерігалась при визначенні рівня ГК в сироватці крові, в порівнянні з методом фіброеластографії

(ФЕГ) (AUC=0,914 проти AUC=0,817 ( $p<0,05$ )), у той час як у хворих на ХГС з вираженим фіброзом печінки (F3) діагностична інформативність методу ФЕГ була вищою (AUC=0,944 проти AUC=0,720 ( $p<0,01$ )).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Підтверджена висока ефективність потрійної ПВТ із застосуванням препаратів прямої противірусної дії (ПППД) у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса, під час якої СВВ була досягнута у 91% хворих. Виявлені клініко-лабораторні предиктори невдачі потрійної ПВТ. Встановлено, що серед хворих, які не відповіли на потрійну ПВТ у 2,0 рази частіше були чоловіки, та лише особи другого періоду зрілого віку (36 - 60 років).

Доповнені дані про клінічні особливості перебігу ХГС у нон-респондерів на потрійну ПВТ. Встановлено, що серед цієї групи пацієнтів в 2,1 - 6,63 рази частіше спостерігались скарги на періодичну нудоту та порушення сну.

Отримані дані про виражений зв'язок між рівнем ГК в сироватці крові та фіброгенозом у печінці, та про залежність рівня ГК у хворих на ХГС від стадії фіброзу та віку. Встановлений вплив початкового рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС на результати проведення потрійної ПВТ.

Вперше доведено, що непрямі серологічні маркери фіброзу печінки (АЛТ, АСТ та dRk) мають найвищу діагностичну інформативність лише при визначенні вираженої стадії фіброзу печінки (F3 – F4) у хворих на ХГС.

Вперше визначено, що серед прямих маркерів для встановлення відсутності або початкових стадій фіброзу печінки (F0 - F2) діагностична інформативність методу визначення рівня ГК в сироватці крові вища в порівнянні з методом ФЕГ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на етапах проведення потрійної ПВТ в якості прямого маркера фіброзу.

Встановлені межові рівні ГК в сироватці крові, що дозволяють з високою чутливістю та специфічністю визначати стадії фіброзу у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, фіброз печінки, маркери фіброзу, потрійна противірусна терапія, гіалуринова кислота

**Список публікацій здобувача:**

*Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

- 1 Мороз Л.В., Бондарук І.Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуринової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрійної противірусної терапії. Гепатологія. 2018. № 4. Вип. 42. С. 6-11. *(Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*
- 2 Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Гепатологія. 2019. № 2. Вип. 44. С. 28-34. *(Дисертанту належить ідея роботи, узагальнення результатів досліджень).*
- 3 Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Статеві - вікові особливості рівня гіалуринової кислоти у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С при різних ступенях фіброзу печінки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019. № 4. С. 600-604. *(Дисертанту належить оформлення таблиць та рисунків, статистична обробка отриманих результатів дослідження).*
- 4 Moroz L. V., Bondaruk I. Yu. Comparison of diagnostic informative value of the methods for the determination of direct (hyaluronic acid) and indirect (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, de Rithis coefficient) of liver fibrosis markers in patients with chronic viral hepatitis C. Journal of Education, Health and Sport. 2019. No. 9. Issue 5. P. 676-688. *(Дисертанту належить проведення ROC – аналіза, технічне оформлення роботи).*
- 5 Moroz L. V., Bondaruk I. Yu., Popovich A. A. Comparison of the diagnostic efficiency of various noninvasive methods for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C. Journal of Education, Health and Sport. 2019. No. 9. Issue 6. P. 546-555. *(Дисертанту належить ідея роботи,*

*проведення ROC – аналіза отриманих результатів, узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

- 6 Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Визначення рівня гіалуронової кислоти як прямого маркера фіброзу печінки у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С. Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря : Актуальна інфектологія, м. Київ, 04.04.2019 р. Харків, 2019. С. 55-56. *(Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

## ANNOTATION

*Bondaruk I. Yu.* Efficiency of the antiviral therapy of patients with chronic viral hepatitis C based on fibrosis formation. – Qualified scientific work as manuscript copyright.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine Sciences in the field of 14.01.13. «Infectious diseases» (22 – Public Health). – National Medical University named after M.I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine, 2019

Thesis is dedicated towards efficiency predictors' investigation of treatment of sick people with chronic viral hepatitis C (CVH) by means of dynamics of direct and indirect markers of hepatic fibrosis.

In the thesis results of investigation of 66 sick people with viral hepatitis C (CVH) with the 1-st virus genotype are described. Among the main group of people were patients from 22 to 60 years (the average age was  $34,5 \pm 1,12$ ) years), and the dominant age of sick people was from 36 to 60 years (69,7%). In the gender structure of sick people women obtained 54,5%.

Analysis of results determined the certain failure factors of the triple antiviral therapy. Gender characteristics defined that among non-responders there were men in 2,0 times more, and at the same time among women there were in 1,70 times more female patients, who were responsible for the triple antiviral therapy. It was

established that the average age of patients with viral hepatitis C, who did not have the sustained viral response, was in 1,48 times higher than in the responders and among them there were people from 36 to 60 years (middle period of maturity).

The dependence of sustained viral response achievement on the disease length was defined: patients with 10-years-disease length had therapy in 2,15 times more often when with less than 10 years.

It was defined that among non-responders there were complaints about nausea and sleep disorder in 2,1 - 6,63 times more often.

According to the investigation results the absence of sustained viral response was determined in the patients with viral hepatitis C with less than 1,33 times of the level of alanine transaminase (ALT) in the blood serum, higher 1,28 and 1,10 times as for the levels of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in the blood serum in comparison with sick people who obtained sustained viral response.

The dependence of therapy response in the sick people with viral hepatitis C (VHC) with the 1-st virus genotype in the hepatic fibrosis stage at the beginning of treatment was determined. In the patients frequency of sustained viral response achievement was 4,0 times higher with the presence of fibrous changes F0 - F2, but fibrosis / hepatic cirrhosis (F3 - F4) among non-responders was in 5,0 times more often than among responders.

The investigation defined rising of the level of hyaluronic acid in the blood serum of sick people with viral hepatitis C in 2,63 times in comparison with healthy people. Patients with VHC had rising of the level of hyaluronic acid in the blood serum according to the age: from 2,61 times (22-35 years) in the first period of maturity and to 2,82 times – in the second period (36 - 60 years). Increase of the average age of sick people with viral hepatitis C with the level of hyaluronic acid in the blood serum was up to > 56,5 ng/ml. Obtained information helped to establish the direct correlational relationship between the level of hyaluronic acid in the blood serum with VHC and the age ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ).

Increase of the quantity of sick people with high viral load was defined according to the rising of the level of hyaluronic acid in the blood serum ( $p < 0,01$ ).



The dependence of the level of hyaluronic acid in the blood serum of sick people with viral hepatitis C on the hepatic fibrosis stage was determined. In the patients with morphological characteristics of hepatic fibrosis (F2) the level of hyaluronic acid in the blood serum was in 1,2 times higher than in the patients with absence or primary hepatic fibrosis (F0 - F1) ( $p < 0,05$ ). The level of hyaluronic acid (hepatic fibrosis (F3) in the blood serum was in 1,47 times higher than in the primary fibrosis stage (F0 - F1) ( $p < 0,05$ ). The highest level of hyaluronic acid in the blood serum was fixed in the group with sick people with morphological characteristics of hepatic cirrhosis (F4) and was  $(98,47 \pm 11,68)$  ng/ml, that in 2,06 times was higher in comparison with patients with fibrosis stage F0 - F1 ( $p < 0,05$ ).

Rising of the level of hyaluronic acid in the blood serum of sick people with viral hepatitis C was determined according to the enlargement of fibrous changes in the hepatic tissue in both age groups (in 2,03 – 4,26 times in the group of the first period of maturity and in 2,15 – 4,83 times in the group of the second period of maturity).

Changes of the level of hyaluronic acid in the blood serum in the patients with CVH with the 1-st virus genotype was defined during the triple therapy and on the stage of observation. Decrease of the level of hyaluronic acid in the blood serum was in 1,06 times at the end of treatment and in 1,09 times after 24 weeks of observation. Between the value of the level of hyaluronic acid (according to the fibrosis stage) and the stage of the triple therapy the direct strong correlational relationship ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ) was determined.

According to the results of investigation the influence of the level of hyaluronic acid in the blood serum in the patients with VHC on the efficiency of the triple therapy was defined. Increase of the quantity of non-responders was observed in 4,2 times among patients with VHC with the level of hyaluronic acid in the blood serum  $> 70$  ng/ml.

In the course of scientific investigation, the highest diagnostic informativity for the method of defining value ALT in the sick people with VHC only in the patients with the fibrosis stage F3 ( $AUC=0,906$  ( $p < 0,001$ )) was determined. High diagnostic informativity of the method of defining value ALT in the blood serum with VHC was

established for the patients with fibrosis stage F3 (AUC=0,809, p=0,042) and F4 (AUC=0,817, p=0,011). Diagnostically high diagnostic informativity of the method of defining index value (dRk) in the patients with CVH was determined in the patients with fibrosis stage F3: AUC=0,928 (p = 0,033).

According to the investigation results it was defined that in the patients with CVH with absence and primary characteristics of fibrosis stage (F0 - F2) the high sensitivity and specificity of fibrosis diagnostics were determined during estimating the level of hyaluronic acid in the blood serum in comparison with the method of liver elastography (AUC=0,914 against AUC=0,817 (p<0,05)), but at the same time in the patients with CVH with hepatic fibrosis (F3) diagnostic informativity of the method of liver elastography was higher (AUC=0,944 against AUC=0,720 (p<0,01)).

**Scientific novelty of results.** High efficiency of triple antiviral therapy with the usage of direct-acting antiviral drug in the sick people with chronic viral hepatitis C with the 1-st virus genotype was confirmed, during which the sustained viral response was defined in 91% patients. Clinical-laboratorial predictors of failure of triple antiviral therapy was determined. It was established that among sick people, who did not respond to triple antiviral therapy, more often in 2 times there were men and only the second period of maturity (36 – 60 years).

Information as for clinical characteristics of VHC in non-responders to triple antiviral therapy was added. It was defined that among this group of patients in 2 - 6,63 times more often complaints about intermittent nausea and sleep disorder were observed.

Findings as for the evident correlation between the level of hyaluronic acid the blood serum and fibrogenesis in the liver, and as for hyaluronic acid level dependence in the patients on the fibrosis stage and age were analyzed. The influence of the primary level of hyaluronic acid the blood serum in the patients with VHC on the results of triple antiviral therapy was defined.

For the first time it was proved that indirect serological markers of liver fibrosis (alanine aminotransferase, asparagine aminotransferase and dRk) had the highest

diagnostic informativeness only while defining the evident liver fibrosis stage (F3 – F4) in the patients with VHC.

Originally, it was established that among direct markers for defining absence or primary liver fibrosis stages (F0 - F2) the diagnostic efficiency of the method of determining the level of hyaluronic acid the blood serum was higher in comparison with the method of supersonic fibroelastography (FEG).

**Practical importance of results.** Defining of the level of hyaluronic acid in the blood serum in the patients with CVH during the stages of triple antiviral therapy in the function of the direct fibrosis marker was offered.

Levels of hyaluronic acid in the blood serum were determined and they allow with high sensitivity and specificity to define fibrosis stages in the patients with CVH with the 1-st virus genotype.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, hepatic fibrosis, markers of fibrosis, triple therapy, hyaluronic acid.

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1 МОНІТОРИНГ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ЗА ДИНАМІКОЮ ПРЯМИХ ТА НЕПРЯМИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ.....	21
1.1 Хронічний вірусний гепатит С – сучасний стан проблеми.....	21
1.2 Патогенетичні особливості фіброгенезу при хронічному вірусному гепатиті С та маркери його моніторингу.....	22
1.3 Особливості потрійної противірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С .....	34
1.4 Аналіз клінічних та лабораторних особливостей у хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповіли на потрійну противірусну терапію.....	36
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
2.1 Загальна організація дослідження.....	39
2.2 Методи дослідження.....	49
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІДПОВІДІ НА ПОТРІЙНУ ПРОТИВІРУСНУ ТЕРАПІЮ.....	56
РОЗДІЛ 4 ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ ЩОДО ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ В ПЕЧІНЦІ ТА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С.....	72
РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФІЧНОСТІ ТА ЧУТЛИВОСТІ НЕІНВАЗИВНИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С.....	83

5.1	Характеристика діагностичної інформативності непрямих (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, коефіцієнт де Рітіса) маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С.....	84
5.2	Характеристика діагностичної інформативності методу фіброеластографії та методу визначення рівня гіалуронової кислоти в сироватці крові, в якості прямих маркерів фіброзу печінки, у хворих на хронічний вірусний гепатит С.....	88
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	96
	ВИСНОВКИ.....	103
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	105
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	106
	ДОДАТОК А Список публікацій здобувача .....	119
	ДОДАТОК Б Апробація результатів дослідження.....	121
	ДОДАТОК В Реєстраційна карта хворого.....	122
	ДОДАТОК Г Акти впровадження.....	127

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ХГС – хронічний гепатит С

НСV – вірус гепатиту С

ПВТ – протівірусна терапія

СВВ – стійка вірусологічна відповідь

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспаратамінотрансфераза

ГГТ – гама-глутамілтранспептидаза

ЛФ – лужна фосфатаза

dRk – коефіцієнт де Рітіса

ГК – гіалуронова кислота

ФЕГ – фіброеластогафія

ПППД – препарати прямої протівірусної дії

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс

ММП – матриксні металопротеїнази

ТІМП – тканинні інгібітори металопротеїназ

ЖПП – жорсткість паренхіми печінки

ЕХЗ – еластографія хвилі зсуву

РНК-НСV – рибонуклеїнова кислота віруса гепатиту С

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

## ВСТУП

### Актуальність проблеми

За даними статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я епідемічна ситуація по HCV-інфекції має стійку тенденцію до погіршення. Кількість хворих на ХГС та HCV-індукований цироз печінки невідомо зростає та становить у теперішній час близько 150 - 200 млн. людей у світі [70].

Призначення ПВТ залишається єдиним дієвим інструментом в лікуванні хворих на ХГС. Впровадження в сучасну ПВТ ПППД, а саме інгібіторів NS3 – протеази, забезпечує можливість отримання СВВ у 86 – 92 % хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу [66]. За даними реальної клінічної практики, що були отримані вітчизняними дослідниками на малій кількості хворих на ХГС (17 осіб), СВВ була отримана у 100 % хворих, які отримували потрібну інтерферонвмісну терапію із софосбувіром [14]. Автори вказують на відсутність значимості предикторів ефективності стандартної подвійної ПВТ за умови включення в схему лікування ПППД.

Проведення потрібної ПВТ показало високий профіль безпеки для печінки та незначну кількість побічних явищ [65].

На даний час залишається актуальним питання встановлення клініко-лабораторних предикторів ефективності потрібної ПВТ у хворих на ХГС, особливо інфікованих 1-м генотипом вірусу, оскільки в багатьох дослідженнях доведено, що можливим чинником невдачі потрібної ПВТ є інфікування хворих 1в генотипом вірусу гепатиту С. Виявлено зниження частоти досягнення СВВ на 10% у групі наївних хворих на ХГС з 1в генотипом вірусу при потрібній ПВТ із застосуванням софосфувіра у порівнянні з 1а генотипом [29]. Однак, це суперечить даним про те, що частота досягнення СВВ при потрібній терапії із застосуванням інгібітора NS3 - протеази у хворих з 1а генотипом нижче, завдяки меншій противірусній активності препаратів цієї групи відносно даного генотипа

вірусу. За даними EASL, різниця у частоті отримання СВВ між даними генотипами вірусу може пояснюватися варіантом в позиції 316NS5B - полімерази, відповідно до якої штами генотипа 1a стабільні (С316), а штами генотипа 1в поліморфні (С316N/H) [66]. При цьому структурний аналіз вказував на те, що поліморфні штами порушують здатність софосбувіра взаємодіяти з активною ділянкою NS5B - полімерази.

Отож, визначення клінічних та лабораторних предикторів ефективності лікування ПППД у пацієнтів із різним ступенем фіброзу печінки, а також диференціація стадій фіброзу у хворих на ХГС залишається актуальним питанням сучасної гепатології.

Існуючі на сьогоднішній день серологічні маркери дозволяють встановлювати лише стартові стадії фіброзу печінки у хворих на ХГС. В багатьох дослідженнях доведена ефективність застосування комплексних серологічних тестів, до складу яких входить такий прямий маркер як ГК, для визначення стадії фіброзу печінки [83, 51]. ГК - глікозаміноглікан, підвищення рівня якого спостерігається при захворюваннях печінки різної етіології за наявності фіброзу. Відомо, що інтенсивність утворення ГК, а відповідно і її сироваткова концентрація, підвищується при збільшенні синтезу колагену, що відбувається при запальних захворюваннях, у тому числі гепатитах. Елімінація ГК відбувається шляхом вилучення її з циркуляції ендотеліальними клітинами синусоїдів печінки, тому при вираженому фіброзі, що супроводжується порушенням функції ендотеліоцитів, відбувається зниження кліренса ГК.

Результати досліджень рівня ГК з метою диференціації стадій фіброзу печінки неоднозначні. Деякі дослідники вказують, що рівень ГК в сироватці крові суттєво відрізняється за стадіями фіброзу ( $p < 0,05$ ) [73], але, в цілому, вимірювання рівня ГК показало ефективність у диференціації між ступенем фіброзу печінки F0 - F1 та F2 - F4 [85]. Діагностична ефективність методу визначення рівня ГК для ступеня фіброзу печінки F4 виявилася вищою або була подібна методам визначення інших прямих сироваткових маркерів, таких як



амінотермінальний пептид проколагена III типу, колаген IV типу, YKL-40, тканинний інгібітор металопротеїназ - 1 [63, 85, 98].

Залишається відкритим питання моніторингу ефективності потрійної ПВТ, а також взаємозв'язку досягнення СВВ з нормалізацією рівнів серологічних маркерів фіброзу печінки в сироватці крові хворих на ХГС. В доступній літературі обмежені достовірні данні стосовно порівняльної характеристики специфічності та чутливості прямих та непрямих маркерів для визначення різних стадій фіброзу у хворих на ХГС.

Вищенаведене і зумовило актуальність дослідження, його мету і завдання.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи "Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів" (№ держреєстрації 0114U003922) даної кафедри.

**Мета дослідження:** оцінити ефективність лікування хворих на ХГС за динамікою прямих та непрямих маркерів фіброзоутворення.

### **Завдання дослідження:**

- 1 Встановити частоту СВВ у хворих на ХГС в залежності від віку, статі, тривалості захворювання, вірусного навантаження.
- 2 Визначити клініко-лабораторні особливості перебігу ХГС в залежності від відповіді на ПВТ.
- 3 Дослідити діагностичну роль рівня ГК у сироватці крові, як маркера фіброзоутворення в печінці у хворих на ХГС.
- 4 Оцінити ефективність лікування хворих на ХГС за динамікою рівня ГК у сироватці крові.
- 5 Провести порівняльну характеристику специфічності та чутливості лабораторних маркерів фіброзоутворення у хворих на ХГС.

*Об`єкт дослідження:* хронічний вірусний гепатит С.

*Предмет дослідження:* клінічні, лабораторні, серологічні та молекулярно-біологічні (anti-HCV, anti-HCVcor, NS3, NS4, рівень ГК), молекулярно-генетичні (RNA-HCV, генотипування) показники та результати інструментальних методів.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні, серологічні, молекулярно-біологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні методи та методи статистичної обробки матеріалу.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Підтверджена висока ефективність потрійної ПВТ із застосуванням ПППД у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу, під час якої СВВ була досягнута у 91% хворих. Виявлені клініко-лабораторні предиктори невдачі потрійної ПВТ. Встановлено, що серед хворих, які не відповіли на потрійну ПВТ у 2,0 рази частіше були чоловіки, та лише особи другого періоду зрілого віку (36 - 60 років).

Доповнені дані про клінічні особливості перебігу ХГС у нон-респондерів на потрійну ПВТ. Встановлено, що серед цієї групи пацієнтів в 2,1 - 6,63 рази частіше спостерігались скарги на періодичну нудоту та порушення сну.

Отримані дані про виражений зв'язок між рівнем ГК в сироватці крові та фіброгенозом у печінці та про залежність рівня ГК у хворих на ХГС від стадії фіброзу та віку. Встановлений вплив початкового рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС на результати проведення потрійної ПВТ.

Вперше доведено, що непрямі серологічні маркери фіброзу печінки (АЛТ, АСТ та dRk) мають найвищу діагностичну інформативність лише при визначенні вираженої стадії фіброзу печінки (F3 – F4) у хворих на ХГС.

Вперше визначено, що серед прямих маркерів для встановлення відсутності або початкових стадій фіброзу печінки (F0 - F2) діагностична інформативність методу визначення рівня ГК в сироватці крові вища в порівнянні з методом ФЕГ.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на етапах проведення потрійної ПВТ в якості прямого маркера фіброзу.

Встановлені межові рівні ГК в сироватці крові, що дозволяють з високою чутливістю та специфічністю визначати стадії фіброзу у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу.

### **Впровадження результатів дослідження в практику**

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедр інфекційних хвороб з курсом епідеміології та дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, у роботу інфекційних відділень КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» та Вінницької центральної районної клінічної лікарні, гепатологічного відділення Хмельницької інфекційної міської лікарні.

### **Особистий внесок дисертанта**

Дисертація виконана на базі кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України. Під час виконання наукової роботи дисертантом самостійно виконаний патентно-інформаційний пошук, знайдені та опрацьовані вітчизняні та зарубіжні літературні джерела з проблематики, що вивчається. Була розроблена реєстраційна карта хворого на ХГС та практично здорових осіб контрольної групи. Отримані епідеміологічні, клініко-біологічні, серологічні, молекулярно-біологічні та інструментальні показники систематизовано, інтерпретовано, проаналізовано, статистично оброблено. Автором самостійно написані всі розділи дисертації, зроблені висновки і надані практичні рекомендації. Дисертант у повному обсязі оволоділа методиками і брала участь у проведенні клінічних, біохімічних, молекулярно-генетичних та серологічних дослідженнях в рамках даної роботи.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації висвітлені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 2019), XVI Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2019», (м. Вінниця, 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і

пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 2018), XIII міжрегіональній науково-практичній конференції «Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики» (м. Вінниця, 2018); XIV науково-практичному симпозиумі «Сучасна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» (м. Вінниця, 2019); засіданні Вінницької школи лікарів загальної практики – сімейної медицини «Актуальні питання загальної практики – сімейної медицини» (м. Вінниця, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 2019).

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з них 3 статті у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті у зарубіжному фаховому журналі; 1 тези в збірнику матеріалів науково - практичної конференції.

### **Структура та обсяг дисертації**

Роботу виконано за загальноприйнятою формою на 130 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Дизайн, матеріали та методи", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаних джерел викладено на 12 сторінках та включає 76 джерел вітчизняних та 34 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 18 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

# МОНІТОРИНГ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ЗА ДИНАМІКОЮ ПРЯМИХ ТА НЕПРЯМИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

### 1.1 Хронічний вірусний гепатит С – сучасний стан проблеми

ХГС – актуальна проблема сучасної медицини. Медичне і соціальне значення ХГС визначається значним поширенням, інтенсивним зростанням рівня інфікованості, різноманітністю клінічних проявів.

За даними експертних оцінок, у світі вірусом гепатиту С інфіковано від 200 до 700 млн. людей [72]. Близько 71 мільйона інфікованих осіб мають хронічну форму цього захворювання [72].

Найвищий рівень поширеності HCV виявлено в Єгипті, де даний показник становить від 15 до 25 % населення, що пов'язують з проведенням з 1961 по 1986 роки парентеральної антишистосомальної терапії без відповідних санітарно - епідеміологічних норм [20].

Частота інфікування HCV в Європі змінюється від 0,4 % до 3,5 %, в залежності від географічної зони. У Північній Європі відповідний показник складає менше 1 %. Більш високі рівні захворюваності реєструються на півдні та сході [30]. Найнижчий показник поширеності HCV-інфекції зареєстровано у Великобританії та країнах Скандинавії [41].

У США інфіковано близько 4 млн. осіб, а також існує тенденція до зростання даного показника серед осіб першого періоду зрілого віку. Така ж закономірність прослідковується в Австралії та країнах Західної Європи. В Китаї, Японії, Іспанії, Італії та Туреччині переважна більшість серопозитивних осіб належить до другого періоду зрілого віку [41].

За даним Всесвітньої організації охорони здоров'я, Україна належить до країн із середнім рівнем поширеності вірусного гепатиту С: інфіковано від 1 %

до 2,5 % громадян, що становить  $\approx 1$  млн. 170 тис. осіб. Проте, при вибіркового моніторингу груп ризику, встановлено, що рівень інфікування деяких з них сягає 40 - 60 % і значно перевищує середньосвітові показники [42]. Відповідно до результатів спостереження Київського міського центру крові, виявляється тенденція до збільшення кількості донорів, у яких було виявлено маркери HCV [41]. За даними Центру громадського здоров'я України, захворюваність на гострий вірусний гепатит С з 2003 до 2017 року характеризувалась стійкою тенденцією до зниження (з 2,75 до 1,12 на 100 тис. населення відповідно), що пов'язують з поліпшенням нагляду за препаратами крові (наказ №385 від 01.08.2005 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів») та кращою обізнаністю населення відносно шляхів передачі HCV.

## **1.2 Патогенетичні особливості фіброгенезу при хронічному вірусному гепатиті С та маркери його моніторингу**

Достеменно невідомі механізми, які обумовлюють хронізацію вірусного гепатиту С, але серед найімовірніших називають генетично детерміновані чинники, що визначають імунну відповідь на вірус, а також ступінь гетерогенності вірус-специфічних білків [9, 61, 104].

Послідовна трансформація гострого гепатиту у хронічний, з послідуєчим формуванням цирозу печінки та/або гепатоцелюлярної карциноми називається природним перебігом HCV-інфекції [61].

Встановлено залежність трансформації гострого вірусного гепатиту С у хронічний від віку, статі, етнічної приналежності пацієнта та ступеня маніфестації клінічних проявів гострої інфекції [9, 104].

М. Takahashi та співавтори довели, що імовірність трансформації ХГС в цироз печінки залежить від прогнозу гістологічної активності гепатиту та вираженості фіброзу [82].

В основу патогенезу HCV-інфекції закладені механізми формування фіброзу, який розвивається внаслідок порушення балансу між процесами

синтезу і розпаду екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), з домінуванням процесів утворення позаклітинних матричних компонентів. У результаті, змінюється як кількісний, так і якісний (рівень гідроксилювання проліну й лізину, глікопротеїнів (варіації в структурі вуглеводню), протеогліканів (рівень сульфатування бічних ланцюгів глікозаміногліканів)) склад ЕЦМ як біологічно активної, пластичної, спеціалізованої субстанції, що здатна змінювати свій склад у відповідь на дію різних фізіологічних чинників [108]. До складу ЕЦМ входять декілька типів колагену, структурні глікопротеїни, сульфатовані протеоглікани (глікозаміноглікани) і гіалуронат.

Експериментальні дослідження останніх 20 років значно розширили й деталізували знання про структуру й закономірності відкладення ЕЦМ в нормальній і фіброзній тканині печінки, визначено клітинні джерела різних матричних компонентів, досліджено стимуляцію синтезу ЕЦМ (фіброгенезу) цитокінами й факторами росту, а також механізми регуляції матричної деградації (фіролізу).

Фіброз печінки – це процес, що характеризується значним (до 10 разів) збільшенням кількості ЕЦМ, гістологічною перебудовою з відкладенням ЕЦМ переважно в перивенулярній зоні 3 ацинусів у субендотеліальному просторі Діссе, що веде до формування неповноцінної субендотеліальної базальної мембрани, створюючи додатковий бар'єр між гепатоцитами й печінковими синусоїдами (капіляризація синусоїдів) [105].

Швидкість прогресування фіброзу печінки можна розглядати як основний ведучий фактор, що обумовлює прогноз при ХГС. Одним із важливих чинників швидкості прогресування фіброзу печінки є вік пацієнта на момент інфікування. Досліджено, що у пацієнтів, інфікованих до досягнення ними 20 років, ризик прогресування при спостереженні протягом 20 років склав усього 2 %, у той час як для осіб, інфікованих після 50 років, даний показник становив 63 % [93].

У дослідженнях гендерної залежності швидкості прогресування фіброзу печінки відображений більш швидкий розвиток фіброзу у чоловіків, незалежно від віку (у 10 разів швидше, ніж у жінок) [93]. Повільний розвиток фіброзу при

ХГС спостерігається у жінок молодого віку за відсутності таких факторів, як стеатоз печінки, синдром перевантаження залізом, зловживання алкоголем. Літній вік при інфікуванні, чоловіча стать, систематичне вживання алкоголю більше 50 г/добу, наявність ко-інфекції вірусів гепатиту В та/або ВІЛ, надлишкова маса тіла, гетерогенність за геном гемохроматозу сприяють більш швидкому прогресуванню фіброзу. Проте, частка вищенаведених факторів, навіть за умови їх комбінації, в середньому обумовлює близько 30 % прогностичної цінності.

Велика кількість досліджень спрямована на вивчення впливу генетичних факторів на швидкість прогресування фіброзу печінки з подальшим формування цирозу. У пацієнтів, хворих на ХГС, описано декілька одонуклеотидних поліморфізмів, які асоційовані з прогресуванням фіброзу, включаючи одонуклеотидні мутації в генах, що кодують інтерферон- $\gamma$ , фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкін-10, ліпопротеїни низької щільності, фактор Лейдена, білок хемотаксису моноцитів.

Отож, достовірне визначення ступеня фіброзу печінки в якості основного механізму розвитку захворювання, моніторингу його прогресування та змін під впливом ПВТ набуває ще більшого значення.

Сучасний етап розвитку гепатології характеризується поступовим відходом від традиційно прийнятого морфологічного методу дослідження тканини печінки, отриманої в результаті біопсії. Незважаючи на те, що морфологічна оцінка дозволяє оцінити локалізацію і поширеність фібротичного процесу, широке впровадження біопсії печінки в клінічну практику спеціалізованих відділень обмежується наявністю декількох проблем: відсутністю нормативних документів, що регламентують проведення маніпуляції; браком кваліфікованих морфологів, здатних об'єктивно описати і дати кількісну оцінку морфологічним ознакам; інвазивним характером процедури і потенційним ризиком розвитку ускладнень, які безпосередньо пов'язані з досвідом лікаря, що виконує біопсію печінки. Не менш важливою є і проблема морфологічної інтерпретації змін в тканині печінки. Далекі від досконалості запропоновані системи напівкількісної



оцінки індексу гістологічної активності і ступеня фіброзу у хворих із хронічним гепатитом [19].

Сироваткові маркери фіброзу печінки М. Пінцані розподіляє на 4 групи [32]:

- 1) ензими, що беруть участь у синтезі ПКМ (лізіл, пролілгідроксилаза);
- 2) молекули ПКМ (ГК, колаген IV або VI типу, ламінін);
- 3) попередники зрілих форм колагену (амінотермінальний пропептид проколагену III, карбокситермінальний пропептид колагену I типу, пропептид колагену IV типу);
- 4) ензими, що беруть участь у регуляції деградації ПКМ (матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ).

Широкорозповсюдженим є розподіл сироваткових маркерів фіброзу печінки на прямі та непрямі [7].

Одним із непрямих маркерів є АЛТ. Величина АЛТ більшою мірою відображає запалення печінки, проте, висока запальна активність часто супроводжується фіброгенезом. Більше, ніж у 80 % хворих на ХГС з підвищеним рівнем АЛТ при біопсії печінки виявляють морфологічні критерії ХГС, швидкість прогресування фіброзу та ймовірність формування цирозу печінки зростає у хворих з високою активністю АЛТ на момент першої біопсії [69]. У пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ фіброз також прогресує, хоча й повільніше (22,5% проти 43% при підвищеному рівні АЛТ) [47]. Встановлено, що формування вираженого фіброзу/цирозу печінки характерно переважно для хворих із підвищеною активністю АЛТ: його кумулятивна частота складає > 50 % (інтервал між біопсіями 8 років), а також > 70 % (інтервал між біопсіями 10 років) [62].

За результатами дослідження Р. Cales та співавторів, виявлено, що підвищення рівня АЛТ > 2,25 Од/л відображало у 28 % хворих гістологічні зміни, відповідні > A1F1. У той же час, при нормальному рівні АЛТ у 26 % хворих також були наявні гістологічні ознаки > A1F1 [59].

Встановлено, що величина АСТ має більш сильний кореляційний зв'язок з фіброзом печінки, ніж АЛТ, а співвідношення АСТ/АЛТ  $> 1$  є вірогідним показником вираженої стадії фіброзу/цирозу печінки [106]. Зазначено, що величина dRk  $> 1,16$  з чутливістю 81,3 % і специфічністю 55,3 % прогнозує наявність цирозу печінки, який протягом 1 року може призвести до летального наслідку [110]. У результатах дослідження Р. Angulo та співавторів відображено підвищення діагностичної інформативності методу визначення величини dRk при його комбінації з рівнем тромбоцитів, оскільки, як відомо, тромбоцитопенія є непрямим маркером цирозу печінки (табл. 1.1) [106, 109].

Таблиця 1.1 - Діагностичне значення співвідношення АСТ/АЛТ та тромбоцитопенії (Е. Gianinni, 2003)

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %
АСТ/АЛТ $> 1$	77,8	96,9
Тромбоцити $< 130 \times 10^9/\text{л}$	91,1	88,3
АСТ/АЛТ $> 1$ і тромбоцити $< 130 \times 10^9/\text{л}$	96,7	86,4
АСТ/АЛТ $> 1$ або тромбоцити $< 130 \times 10^9/\text{л}$	72,2	98,8

Протромбіновий час та протромбіновий індекс відображають синтетичну функцію печінки і є ранніми маркерами фіброзу/цирозу, що корелюють з наявністю і ступенем варикозно розширених вен стравоходу [3].

В основу класифікації прямих серологічних маркерів фіброзу печінки покладена їх молекулярна структура. Ці речовини безпосередньо залучені в метаболізм ЕЦМ і включають маркери фіброгенезу, фібринолізу і ряд цитокінів (табл. 1.2) [50].

До маркерів фіброгенезу відносять карбокситермінальний пептид проколагену I типу, амінотермінальний пептид проколагену III типу, тканинні

інгібітори металопротеїназ, трансформуючий фактор росту- $\beta$ , колаген IV типу [7].

Маркери деградації ЕЦМ представлені карбокситермінальним та амінотермінальним пептидами проколагену IV типу та матриксними металопротеїназами (ММП) [81]. ГК та хрящовий глікопротеїн YKL-40 більшою мірою відображають фіброгенез, проте є і учасниками фібринолізу, які відображають ремоделювання ЕЦМ [6, 7].

Таблиця 1.2 - Класифікація прямих серологічних маркерів фіброзу печінки (N. H. Afdhal, 2004)

Колаген	Карбокситермінальний пептид проколагену I типу, амінотермінальний пептид проколагену III типу, колаген IV типу та його фрагменти (карбокситермінальний та амінотермінальний пептиди)
Глікопротеїни і полісахариди	ГК, ламінін та його фрагменти, YKL-40
Колагенази та їх інгібітори	Металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ
Цитокіни	Трансформуючий фактор росту- $\beta$ , фактор росту тромбоцитів

До прикладу, сироватковий рівень колагену IV типу та його фрагментів (карбокситермінальний та амінотермінальний домени проколагену IV типу) вірогідно корелює зі ступенем фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит, алкогольну хворобу печінки та гемохроматоз. При ХГС рівень колагену IV типу більше 110 мг/мл свідчить про ступінь фіброзу печінки F2, більше 130 мг/мл — F3, відповідно [3].

Ламінін та пепсин-резистентний фрагмент ламініну - основні неколагенові глікопротеїни, сироватковий рівень яких збільшується при хронічних

захворюваннях печінки незалежно від етіології та відображає наявність перисинусоїдального фіброзу [59].

YKL-40 (хондрекс, хрящовий глікопротеїн) - представник родини хітіназ (18-глікозилгідралаз), є фактором росту фібробластів. Доведена кореляція між даним показником та фіброзом печінки у хворих на ХГС [59]. Недоліком методу визначення рівня YKL-40 є можливість встановлення наявності/відсутності фіброзу печінки взагалі, а не його конкретного ступеня.

Трансформуючий фактор росту- $\beta$  - плейотропний цитокін, який є основним стимулом для продукції ЕЦМ зірчастими клітинами, та зумовлює пригнічення зростання і проліферації гепатоцитів. Дослідження, проведені на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, продемонстрували, що рівень трансформуючого фактора росту- $\beta$  у хворих на ХГС був достовірно підвищений у порівнянні з відповідним значенням в осіб групи контролю у 5 разів, а проведення кореляційного аналізу виявило наявність прямого сильного зв'язку між фіброзом печінки та вмістом у сироватці крові вищезазначеного показника [2].

Процес деградації ЕЦМ опосередковується ММП, антагоністами яких є специфічні тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП). У пацієнтів, хворих на ХГС було показане підвищення ММП-1 і ММП-2 в сироватці крові тільки на стадії цирозу печінки [6]. Підвищення рівня ТІМП-1 спостерігалось на ранніх стадіях фіброзу печінки, при цьому виявлявся чіткий зв'язок з індексом гістологічної активності [32]. Співвідношення ТІМП-1/ММП-1 вважається більш чутливим у діагностиці фіброзу печінки. Загалом дослідження з виявлення кореляції рівнів ММП-1, ММП-2, ММП-9, а також ТІМП-1, ТІМП-2 зі ступенем фіброзу печінки, не завжди демонструють результати, що узгоджуються між собою. Крім того, жоден з них не набув широкого застосування у клінічній практиці [27].

ГК - глікозаміноглікан, підвищення рівня якого спостерігається при захворюваннях печінки різної етіології за наявності фіброзу. Як результат

фіброгенеза слід розглядати підвищення концентрації ГК, яка продукується фібробластами та іншими спеціалізованими клітинами сполучної тканини та відіграє структурну роль в сполучнотканинному матриксі (протеоглікан) і бере участь в різних міжклітинних взаємодіях. Елімінація ГК відбувається шляхом вилучення її з циркуляції ендотеліальними клітинами синусоїдів печінки, тому при вираженому фіброзі, що супроводжується порушенням функції ендотеліоцитів, відбувається зниження кліренса ГК. Рівень ГК підвищується при зниженні функції її видалення печінкою та/або через підвищення її продукції у період запалення [83].

Результати досліджень рівня ГК з метою диференціації стадій фіброзу печінки були неоднозначними, і мало досліджень показало, що даний показник може відрізнити їх. Деякі дослідники вказують, що рівень ГК в сироватці крові суттєво відрізняється за стадіями фіброзу ( $p < 0,05$ ) [73], але в цілому вимірювання рівня ГК показало ефективність у диференціації між ступенем фіброзу печінки F0 - F1 та F2 - F4 [85]. Діагностична ефективність методу визначення рівня ГК для ступеня фіброзу печінки F4 виявилася вищою або була подібна методам визначення інших прямих сироваткових маркерів, таких як амінотермінальний пептид проколагену III типу [63], колаген IV типу, YKL-40 [85], тканинний інгібітор металопротеїназ-1 [98].

У дослідженні, що порівнювало 4 прямих сироваткових маркера (кількість тромбоцитів у крові, колаген IV типу, ГК та остеопонтин у сироватці крові), лише остеопонтин у сироватці крові продемонстрував послідовне збільшення від ступеня фіброзу печінку F0 до F4 зі значною різницею між кожною групою ( $p < 0,001$ ). Відмічена суттєва різниця між рівнем ГК у сироватці крові в групах хворих зі ступенем фіброзу печінки F3 та F4 порівняно з F0, але різниця між F1 та F2 не була суттєвою [101].

Різні групи дослідників вимірювали рівень ГК у сироватці крові під час подвійної противірусної терапії та порівнювали значення у респондерів та нон-респондерів. Виявлено значне зниження рівня ГК в сироватці крові наприкінці

спостереження, порівняно з вихідними значеннями, у пацієнтів, які отримували подвійну ПВТ [85, 91].

При порівнянні діагностичної ефективності тестів APRI, AAR, індекса FIB – 4 та методу визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС, останній виявився найбільш ефективним для діагностики фіброзу (найвищі значення AUC для прогнозування кожної стадії). Зокрема, метод визначення рівня ГК у сироватці крові був єдиним неінвазивним тестом, який міг визначити ступінь фіброзу печінки F2 (значення відсіку при 80,24 нг / мл, AUC = 0,76), F3 (значення відсіку при 88,54 нг/мл, AUC = 0,74). Суттєвої різниці між діагностичною інформативністю відповідних тестів для пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F1 не виявлено (значення точки відсіку для ГК становило 33,46 нг / мл, AUC = 0,73) [57].

З метою поліпшення діагностичної значимості різних лабораторних тестів розроблені діагностичні індекси, засновані на комбінації прямих і непрямих маркерів фіброзу печінки. Проте, роль неінвазивних тестів у моніторингу фіброзу продовжує підлягати дискусії.

Останнім часом особливого значення набули тести на визначення фіброзу печінки, що входять до комплексу FibroMax (FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, NashTest) [86]. У січні 2007 р. Міністерство охорони здоров'я Франції визнало тести реальною альтернативою біопсії печінки, що, у свою чергу, стало приводом для їх одночасного впровадження у США, Канаді, Великобританії, Росії, Україні та інших країнах.

FibroTest є одним із найадаптованіших комерційних тестів до напівкількісних шкал оцінки фіброзу, які використовуються при морфологічному дослідженні пункційних біопсій. Результати FibroTest також відображають активність некро-запального процесу в печінці (ActiTest). З вересня 2002 року ці два тести використовуються у різних країнах як альтернатива біопсії печінки [92]. В одному з досліджень, де автори порівнювали результати оцінки фіброзу печінки, отримані при одномоментному виконанні біопсії та FibroTest серед 537 хворих на ХГС, невідповідність була виявлена у

154 (29 %) хворих, окрім того, помилки, пов'язані з неправильною класифікацією ступеня активності або стадії фіброзу, за результатами FibroTest були виявлені лише у 13 (2,4 %) пацієнтів, і у 97 (18 %) хворих розбіжності були пов'язані з помилками виконання біопсії печінки (у 44 (8,2 %) випадків не вдалось визначити причину невідповідності) [97]. Прогностична цінність FibroTest визначалась у 537 пацієнтів із ХГС, яким була виконана біопсія печінки. При цьому тяжкий фіброз був виявлений у 157 хворих, помірний (F2) мали 137 пацієнтів і F0 - F1 - 243 хворих. Результати дослідження показали, що у 64 пацієнтів із вираженим фіброзом перебіг захворювання без ускладнень і смерті, пов'язаних із HCV, склав 73 % та 85 %, відповідно. При цьому, відсоток виживання був вищим у пацієнтів з помірним фіброзом і склав 100 % у хворих зі стадіями захворювання F0 - F1. Автори дають висновок про однакову 5-річну прогностичну цінність FibroTest і біопсії печінки [48].

Тест FibroMeter - приклад комплексної фіброзної панелі, яку використовують для визначення фіброзу та характеристики запального процесу при трьох основних паталогіях печінки: ХГС, алкогольній та неалкогольній жировій хворобі печінки. Складовими маркерами тесту є вік, стать, вага,  $\alpha$ 2-макроглобулін, ГК, тромбоцити, протромбіновий індекс, АСТ, АЛТ, ГГТ, загальний білірубін, сечовина, феритин, глюкоза. На думку авторів, розроблена ними панель за своєю чутливістю та специфічністю перевершує такі тести, як FibroTest, Fibrospect, APRI та Forns scores [59].

Тест MP3 належить до числа прямих біотестів. Він базується на аналізі співвідношення N-термінального пептиду проколагену РІІІN та ММІІ-1. Показники цього співвідношення дають можливість диференціювати стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR [80].

Групою вчених був досліджений показник співвідношення ГК/ТІМІІ-1 у хворих з HCV/HIV-ко-інфекцією, що успішно диференціювали стан фіброзу печінки F0 - F1 та F2 - F4 за шкалою METAVIR [84].

Тест ELF («підвищений фіброз печінки») враховує такі показники як ГК, термінальний пептид проколагену РІІІН, ТІМІ-1 та вік. Він був розроблений на основі багатоцентрових досліджень пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки різної етіології. Чіткий алгоритм дозволяє діагностувати фіброз з чутливістю у 90 % [99].

Панелі SHASTA index, Hepascore також мають високу диференціальну діагностичну точність у розрізненні помірною та тяжкого фіброзу, цирозу печінки у хворих на ХГС [95].

Результати порівняння панелей FibroTest, FibroMeter, Hepascore та Zeng's виявили таку точність у визначенні вираженості морфологічних змін у печінці: F2 – 71%, 71%, 67%, 70%; F3 – 77%, 81%, 82%, 76% та F4 – 83%, 84%, 88%, 85 % відповідно. Дослідження проводилося у групі хворих з HCV/HIV-ко-інфекцією. Стадію фіброзу печінки підтверджували даними пункційної біопсії [88]. В іншому дослідженні доведено більш високу діагностичну ефективність FibroMeter порівняно з іншими тестами, у тому числі з FibroTest [77]. Відповідно до висновків ще одного незалежного дослідження, дані, отримані за Hepascore, були точніші за аналогічні результати, отримані за FibroTest (68 % проти 62 %, відповідно) [58].

Інші комплексні тести, що застосовуються з метою моніторингу фіброзу, не набули широкого поширення у практичній охороні здоров'я [107]. Однак, у недавньому спеціальному зовнішньому дослідженні було продемонстровано, що такі тести, як APRI, AAR, Fibroindex та Forns'index, все ж таки мають певну інформативність у пацієнтів з HCV-індукованим фіброзом та нормальними значеннями АЛТ [90].

Транзиторна ФЕГ є одним із провідних і визнаних інструментальних методів для оцінки фіброзу печінки. Новатором у вимірюванні жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) став Fibroscan (Echosence, Франція) [60]. Розробники вперше показали тісну кореляцію між ЖПП і стадіями фіброзу печінки за шкалою METAVIR. Принцип методу ФЕГ полягає в оцінюванні ЖПП за



швидкістю поширення в ній хвилі пружного зсуву, породженої механічним поштовхом. Відповідно до метааналізу, у хворих із хронічними гепатитами на стадії цирозу чутливість методу становила 87%, специфічність – 91% [60]. Обмеження щодо застосування методу ФЕГ включають асцит (хвилі зсуву не поширюються в рідині), вузькі міжреберні проміжки (неможливо встановити зонд у міжребер'я), абдомінальне ожиріння. При вираженому абдомінальному ожирінні ймовірність технічної помилки збільшується у 9 разів, а при ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> невдача під час проведення ФЕГ зростає до 88%. Проте, даний метод не завжди дозволяє візуалізувати зону вивчення, що знижує вірогідність результатів у конкретного пацієнта [60].

Компресійна (статична) еластографія, інтегрована у вигляді модуля в ультразвукове обладнання високого рівня, використовує датчик-індуковані або власні (тобто дихальні або серцеві) зміщення в організмі, дає змогу отримувати зображення кольорового картування жорсткості на зрізі печінки. Оскільки сила деформації у цьому методі невідома, можлива лише якісна, відносна, але не кількісна оцінка жорсткості тканини [60].

Еластографія хвилі зсуву (ЕХЗ) у режимі реального часу – відносно новий неінвазивний метод оцінювання фіброзу печінки, який ґрунтується на кількісному визначенні ЖПП. Фірма Supersonic Imaging запропонувала термін методу – Real-Time Shear Wave Elastography™ (SWE™) Imaging [60]. Перевагами ЕХЗ є те, що вона проводиться спільно з рутинним ультразвуковим дослідженням В-методом у реальному масштабі часу, що дозволяє здійснювати візуальну навігацію зони інтересу будь-яких сегментів печінки. ЕХЗ – двовимірний методика, яка надає інформацію як у якісному вигляді (одновимірне кольорове картування за калібрувальною шкалою), так і кількісному (значення жорсткості тканин у кПа калібрувальної шкали) [90].

Близька до ЕХЗ, але є однофокусним методом оцінювання ЖПП, технологія Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI). Принцип методу ґрунтується на тому, що ультразвуковий датчик автоматично виробляє акустичний «поштовх»,

який генерує хвилі зсуву, що поширюються у тканині. Їх швидкість (м/с) відображається на екрані. Швидкість поширення зростає зі збільшенням тяжкості фіброзу [90].

Перевагами відповідних інструментальних методів оцінювання фіброзу печінки є їх неінвазивність, відносно невисока вартість, швидке отримання результатів. Недоліками, у порівнянні з біопсією печінки, є неможливість визначення причини захворювання (тількия Меллорі тощо), оцінки ступеня запальної інфільтрації.

У більшості прведених досліджень відображена прогностична роль сироваткових маркерів лише вираженого фіброзу/цирозу печінки (стадія F3 - F4), а також фіброзу у проміжних стадіях (F1 - F2). Тому важливість встановлення загальноприйнятих порогових концентрацій маркерів для розмежування норми та патології, визначення початкових стадій фіброзу печінки у хворих на ХГС залишається актуальним питанням сучасності.

### **1.3 Особливості потрійної противірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С та предиктори її ефективності**

За даними популяційних досліджень, проведених у США, 25% хворих з HCV-інфекцією мають цироз печінки, і їх кількість до 2020 р. може збільшитися до 37% [66]. Єдиним методом, здатним зупинити прогресування захворювання, розвиток гепатоцелюлярної карциноми і смерть, вважається ПВТ.

Сьогодні доведено, що досягнення СВВ в результаті ПВТ у 99% випадків асоційоване з можливістю повної елімінації вірусу і є кінцевою точкою терапії хворих на ХГС [66]. Під швидкою вірусологічною відповіддю (ШВВ) розуміють зниження рівня РНК-HCV в сироватці крові в кінці 4-го тижня лікування до значень, які нижче порога чутливості методу (як правило, менше 15 - 50 МО/мл). Терміном «рання вірусологічна відповідь» (РВВ) позначають зменшення вірусного навантаження в 100 разів і більше ( $\geq 2 \log_{10}$ ) до 12-го тижня лікування, порівняно з вихідним рівнем. «Повільна вірусологічна відповідь» (ПВВ) – це

зменшення вірусного навантаження в 100 разів і більше ( $\geq 2 \log_{10}$ ) до 12-го тижня лікування у порівнянні з вихідним рівнем (неповна РВВ) і подальше повне його зникнення до 24-го тижня [5, 36, 40]. Таким чином, елімінація HCV відбувається у 99% пацієнтів після завершення курсу ПВТ при досягненні СВВ, яка вважається досягнутою при відсутності РНК-HCV через 12 (СВВ - 12) або 24 (СВВ - 24) тижні після завершення курсу лікування [66].

З 2008 р. золотим стандартом ПВТ стала комбінація пегільованих інтерферонів (пег-ІНФ) і рибавіріну [54]. Проте, ефективність такої терапії не завжди відповідала очікуванням лікарів і пацієнтів. При 2-му та 3-му генотипах HCV СВВ досягалася, в середньому, у 85 - 90% випадків, у той час, як у хворих, інфікованих 1-м генотипом HCV СВВ досягалася не більше, ніж у 45 - 50% пацієнтів, з частими рецидивами у майбутньому [76].

Ретельне вивчення структури HCV дозволило виділити кілька білків, що беруть участь в реплікації потенційних мішеней для впливу нових противірусних препаратів. Найбільшу увагу дослідників привернула протеаза NS3/4A, що бере участь у процесах реплікації віруса, а також руйнує та інактивує білки, відповідальні за формування реакції організму на інтерферон [13].

З впровадженням в клінічну практику ПППД для лікування хворих на ХГС, інфікованих 2-м генотипом віруса, в Європі, починаючи з 2014 р., широкого застосування набули, так звані, безінтерферонові схеми. Для лікування пацієнтів, інфікованих 2-м генотипом HCV, схвалені для застосування наступні ПППД: софосбувір – пангенотипний нуклеотидний аналог, інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5B ВГС (схвалений у січні 2014 р.), даклатасвір – пангенотипний інгібітор білка NS5A ВГС (схвалений у серпні 2014 р.). Застосування комбінації софосбувіра і рибавіріна рекомендовано хворим на ХГС при інфікуванні 2-м генотипом HCV (12 тижнів) або 3-м генотипом HCV (24 тижні). Зазначено, що відповідна комбінація забезпечує СВВ у 80 - 95% випадків навіть при невдачі попереднього лікування пег-ІФН і рибавірином [33].

У 2013 р. дві групи вчених – I. M. Jacobson et al. [104] і E. Lawitz et al. [103] опублікували результати чотирьох клінічних досліджень інгібітора полімерази – софосбувіра у пацієнтів з ХГС. У трьох рандомізованих дослідженнях – FISSION, POSITRON і FUSION дослідники провели аналіз ефективності лікування пацієнтів з 2-м або 3-м генотипами, які не отримували до цього іншої терапії, або відмовилися від терапії інтерферонами у зв'язку з появою важких побічних реакцій, або нон-респондерів на попередню терапію. Результати усіх досліджень мали подібні кінцеві точки: СВВ через 12 тижнів після закінчення терапії.

У дослідженні NEUTRINO відкритого типу E. J. Gane et al. вивчили ефективність застосування софосбувіра у пацієнтів з 1-м, 4-м, 5-м та 6-м генотипами [87]. Проведені дослідження показали низьку частоту розвитку побічних ефектів, відносно короткий період лікування, високий відсоток досягнення СВВ у хворих, інфікованих різними генотипами HCV, при використанні комбінації софосбувіра та рибавірина.

У 2014 р. EASL затвердила нові схеми ПВТ для лікування хворих з 1-м генотипом ХГС. Зазначеним пацієнтам рекомендуються 6 варіантів ПВТ, у тому числі з комбінацією пег-ІФН- $\alpha$ , рибавірина, а також безінтерферонові схеми. Поєднання пег-ІФН- $\alpha$ , рибавірина та софосбувіра (варіант 1) є найбільш ефективною і простою інтерферонвмісною схемою. Частота досягнення СВВ при її використанні становить 80% у пацієнтів з цирозом печінки і 92% у пацієнтів без цирозу [66].

#### **1.4 Аналіз клінічних та лабораторних особливостей у хворих на хронічний вірусний гепатит С, які не відповіли на потрійну противірусну терапію**

Серед індивідуальних особливостей організму пацієнта, що сприяють елімінації вірусу і досягненню СВВ, виділяють: належність до європеїдної раси, молодий вік, низький індекс маси тіла, відсутність алкогольної і/або наркотичної

залежності, психічних захворювань, відсутність або мінімальна вираженість інсулінорезистентності, стеатозу і фіброзу печінки [29].

За результатами огляду досліджень, спрямованих на вивчення предикторів досягнення СВВ у хворих на ХГС, знайдених в базах даних MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Web of Science та Scopus з 2003 р., виділено фактори, що визначають гістологічне прогресування захворювання: стеатоз названий незалежним фактором, асоційованим з подальшим розвитком фіброзу (співвідношення шансів (OR) 4,8 (95% довірчий інтервал (CI) 1,3 – 18,3) до 14,3 (95% CI 2,1– 111,1)). Другим чинником стала початкова стадія фіброзу за шкалою Ishak/METAVIR (OR 1,93 (95% CI 1,3–9,0)). Основним незалежним фактором, що визначає клінічний результат захворювання, було початкова кількість тромбоцитів, яка не перевищує  $140 - 150 \times 10^9/\text{л}$ . Менш значимою була стать, початковий рівень білірубіну, АЛТ, співвідношення рівнів АЛТ/АСТ, рівень альбуміну, креатиніну, альфа-фетопротейну, наявність варикозно розширених вен стравоходу [78].

Hafsa Aziz з співавт. показали, що на досягнення СВВ у пацієнтів з ХГС значною мірою впливає наявність або відсутність у хворих метаболічного синдрому. У дослідження було включено 441 пацієнтів з ХГС, яким призначалася ПВТ (пег-ІНФ- $\alpha$ -2а і рибавірин протягом 6 місяців). Наявність метаболічного синдрому оцінювалася за критеріями International Diabetes Federation. Автори з'ясували, що поширеність метаболічного синдрому серед хворих з хронічною HCV-інфекцією становила 37,9%, а також його частота більша у жінок, ніж у чоловіків (43,9% порівняно з 28,8%, відповідно,  $p = 0,005$ ), частіше у літніх хворих. Встановлено, що досягнення СВВ значно частіше у групі пацієнтів без супутнього метаболічного синдрому (72,2% проти 43,7%, відповідно,  $p < 0,05$ ) [53].

О. О. Хафісова у своїх роботах показала, що інсулінорезистентність характерна для хворих на ХГС, у тому числі з нормальною масою тіла, значно знижує ефективність ПВТ у пацієнтів, інфікованих 2-м та 3-м генотипами HCV [44].

Персоналізація медицини диктує необхідність врахування індивідуальних генетичних факторів при плануванні ПВТ і після її початку. Згідно з результатами досліджень, для прогнозу результатів терапії у пацієнтів з ХГС доцільно досліджувати послідовності на ділянці гена лямбда-інтерферонів III типу (IL28B) в 19-й хромосомі. В залежності від нуклеотидів в цих локусах, виділені алелі С (цитозин), Т (тимін), Г (гуанін) і відповідні генотипи – СС, СТ, ТТ. В ході комплексного аналізу динаміки лікування 1671 пацієнта комбінацією рибавірина, пег-ІНФ-а2b або пег-ІНФ-а2a виявлено зв'язок між поліморфізмом в районі гена IL28B і відповіддю на лікування. Отримані дані, що генотип інтерлейкіна 28B є незалежним і найбільш статистично значимим чинником, що впливає на частоту СВВ при проведенні ПВТ [28, 38].

Отже, оптимізація відбору пацієнтів з урахуванням даних інтегрального аналізу предикторів ефективності ПВТ є важливою умовою індивідуалізації лікування хворих на ХГС і, як результат, підвищення ефективності ПВТ. Сьогодні залишається відкритим питання моніторингу ефективності саме потрійної ПВТ, а також взаємозв'язку досягнення СВВ з нормалізацією рівнів серологічних маркерів фіброзу печінки в сироватці крові хворих на ХГС.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Матеріали досліджень

Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, впродовж 2015 – 2019 рр. на базі інфекційного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» (завідувач відділенням Чорний А. М.), інститута епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України (директор інституту – чл.–кор. НАМН України, д. мед. н., професор Задорожна В. І.), науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (науковий консультант - д. мед. н., професор Заїчко Н. В.), військово-медичного клінічного центру Центрального регіону (керівник - Завроцький О. І.), клініки еферентної терапії, м. Київ та бази лабораторії «СІНЕВО Україна» м. Вінниця, м. Київ.

Для верифікації діагнозу, відповідно до сучасних протоколів, керувалися певними критеріями і скаргами хворих, даними анамнезу, а також даними проведеного клінічного обстеження. Лабораторно діагноз ХГС був підтверджений виявленням в сироватці крові хворих RNA-HCV якісним та кількісним методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для підтвердження хронічної стадії гепатиту С було проведено визначення маркерів HCV (антигени core, NS3, NS4, NS5, антитіла IgG, IgM, генотипування вірусу гепатиту С).

**Критерії включення в дослідження:** вік від 18 років, наявність маркера реплікації RNA-HCV  $\geq$  шести місяців, виключно 1 генотип вірусу гепатита С, фіброз за шкалою METAVIR F0 - F4 без декомпенсації, відсутність неврологічних, психічних та некомпенсованих хвороб внутрішніх органів, пацієнти з нормальним рівнем гормонів щитовидної залози та відсутністю аутоімунного процесу, зі значенням ІМТ  $\leq$  29,9 кг/м<sup>2</sup>.

**Критерії виключення із дослідження:** ко-інфекція з ВІЛ та іншими вірусними гепатитами, трансплантація печінки до початку лікування, цироз печінки в стадії декомпенсації.

З метою вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 66 хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу, які склали основну групу дослідження. Контрольну групу склали здорові особи (n=21), репрезентативні за статтю та віком, зі ступенем фіброзу F0 за METAVIR, з нормальними показниками печінкових проб та відсутністю хвороб печінки в анамнезі. Матеріалом для дослідження слугували медичні карти диспансерного спостереження та медичні карти стаціонарного хворого пацієнтів із ХГС.

Усі особи, які приймали участь у нашому дослідженні підписували інформовану згоду.

Пацієнтам було виконано комплексне обстеження, що включало вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, епідеміологічного анамнезу. При проведенні об'єктивного обстеження досліджено наявність/відсутність жовтяниці, свербіжу шкіри, астеновегетативного, диспептичного та геморагічного синдромів, гепато- та спленомегалії, телеангіектазій, гінекомастії у чоловіків та інших позапечінкових проявів ХГС.

Виконано комплекс лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, імунологічних) та інструментальних досліджень.

Усі отримані дані та результати лабораторних досліджень вносили до спеціально розробленої реєстраційної карти.

Діагноз ХГС був виставлений згідно класифікації МКБ-10 та підтверджений виявленням у крові обстежених сумарних anti-HCV протягом шести місяців, антитіл до структурних та не структурних білків HCV: antiHCVcor, anti-HCVNS3, anti-HCVNS4, anti-HCVNS5, позитивної ПЛР з визначенням наявності RNA-HCV, генотипуванням HCV та дослідженням вірусного навантаження у всіх 66 хворих (100%).

Усі пацієнти з ХГС у період з 2015 по 2019 рр. отримували потрійну ПВТ. Потрійна ПВТ проводилася за наступною схемою (згідно рекомендацій EASL по



лікуванню ХГС від 2015 р.): пег-інтерферон альфа-2α (180 мкг/тиждень) + рибавірин (1000-1200 мг/добу) + софосбувір (400 мг/добу). Тривалість потрійної ПВТ становила 12 тижнів. Лікування хворих на ХГС проводилося у рамках державної програми (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.08.2017р. №1000, у рамках виконання бюджетної програми КПВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру», Державна цільова соціальна програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року у частині «Централізована закупівля медикаментів для хворих на вірусні гепатити В та С», в рамках проекту Альянсу-Україна «Розширення доступу до ефективного лікування на рівні громад для уразливих груп населення в умовах обмежених ресурсів України»).

Пег-інтерферон альфа-2α вводили підшкірно, у дозі 180 мкг, у ділянку стегна або передньої черевної стінки, 1 раз на тиждень. Дозування рибавірину залежало від маси тіла пацієнта. Пацієнтам з вагою < 75 кг призначали 1000 мг рибавірину щоденно перорально, розділяючи на два прийоми (2 таблетки вранці та 3 таблетки ввечері). Пацієнтам з вагою > 75 кг – 1200 мг/добу (3 таблетки вранці та 3 таблетки ввечері). Схема призначення софосбувіра становила 1 таблетку (400 мг) щоденно перорально.

Протипоказами для призначення потрійної ПВТ були: гіперчутливість до будь-якого компоненту препаратів, неконтрольована депресія, гемоглобінопатії (таласемія, серпноклітинна анемія), психоз, епілепсія, аутоімунні захворювання, цироз печінки класу В та С за шкалою Чайлда - П'ю, вагітність та відмова від засобів контрацепції, період лактації, важка супутня патологія (серцева недостатність, важко контрольований цукровий діабет, важко контрольована артеріальна гіпертензія, хронічна обструктивна хвороба легень, гемоглобін < 130 г /л (чоловіки) та <120 г/л (жінки), нейтрофіли < 1500/мл, тромбоцити < 90000/мл.

Клінічно та анамнестично у всіх обстежених були виключені гострі інфекційні захворювання іншої етіології, загострення хронічних запальних

процесів, спадкові, психічні захворювання, зловживання алкоголем та прийом гепатотоксичних ліків, вживання наркотичних препаратів, аутоімунні захворювання.

Серед основної групи обстежених були пацієнти віком від 22 до 60 років (середній вік  $34,5 \pm 1,12$ ). У статевій структурі хворих переважали жінки – 36 (54,5%), чоловіків було 30 (45,5%) (рисунок 2.1).

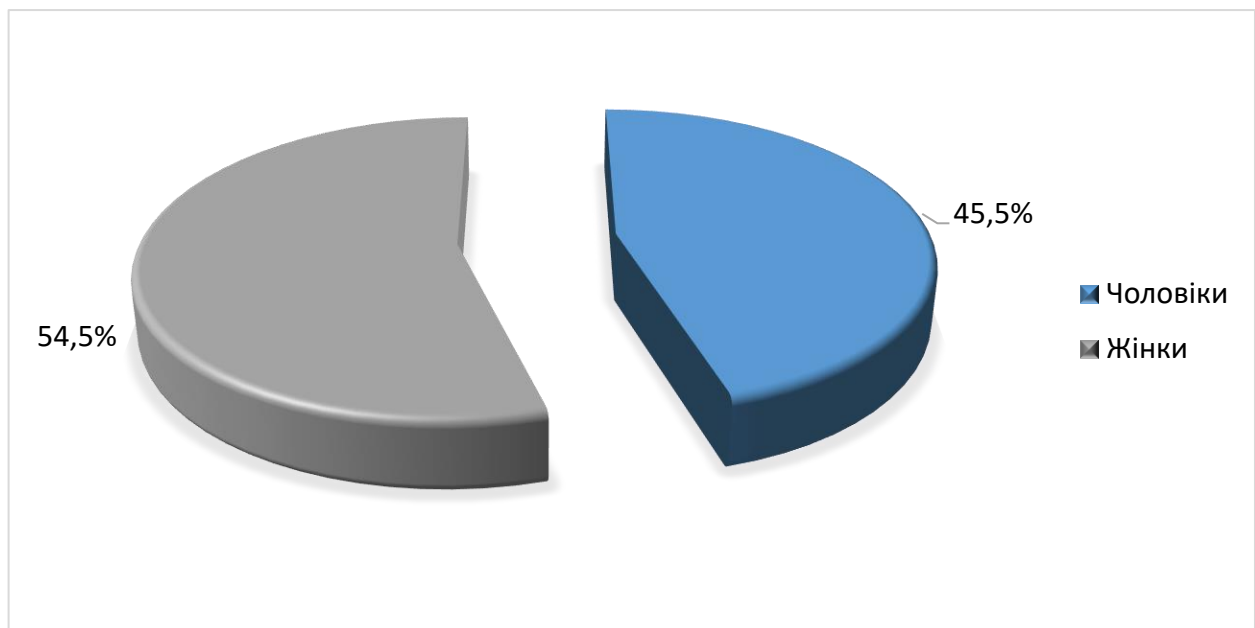


Рисунок 2.1 - Статева структура хворих на ХГС.

Усі обстежені були розподілені за віком на групи (згідно вікової періодизації онтогенезу людини прийнятої на VII Всесоюзній конференції з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії у 1965 році): до першої групи (перший період зрілого віку) увійшли пацієнти 22 - 35 років, у другу (другий період зрілого віку) – 36 - 60 років. Згідно отриманих нами даних більшість обстежених хворих була віком 36 - 60 років ( $n = 46, 69,7\%$ ) (рисунок 2.2).

З метою визначення ймовірних шляхів інфікування HCV та встановлення приблизної тривалості захворювання ми проводили збір та аналіз епідеміологічного анамнезу з урахуванням шляхів і чинників, що сприяють його розповсюдженню. У таблиці 2.1 відображений розподіл хворих за шляхами інфікування.

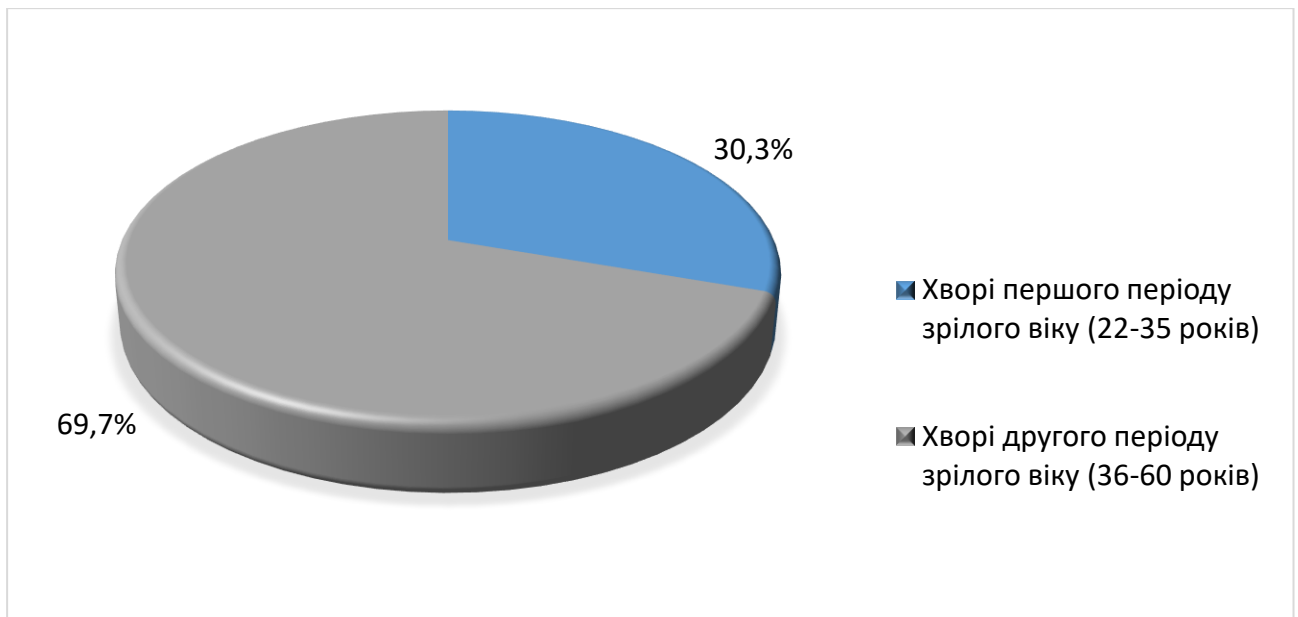


Рисунок 2.2 - Вікова структура хворих на ХГС.

Таблиця 2.1 - Розподіл хворих на ХГС за шляхами інфікування

Шляхи інфікування	Хворі на ХГС		Чоловіки		Жінки	
	n=66		n=30		n=36	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Трансфузія крові, плазми, препаратів крові	19	28,79	8	12,12	11	16,67
Парентеральні медичні маніпуляції	5	7,58	2	3,03	3	4,55
Стоматологічні процедури	15	22,73	8	12,12	7	10,6
Оперативні втручання	17	25,76	9	13,64	8	12,12
Професійний ризик (мед. працівники)	7	10,6	1	1,52	6	9,09
Незахищені статеві контакти	3	4,55	2	3,03	1	0,59

Найчастішим шляхом інфікування виявились гемотрансфузії – у 19 (28,79%) хворих, який серед жінок мав більше значення, ніж серед чоловіків (16,67% і

12,12%, відповідно). Значна кількість хворих вказувала на наявність в анамнезі оперативних втручань – 17 (25,76%) з обстежених, серед яких у 1,13 рази переважали чоловіки – 9 (13,64%), жінок було 8 (12,12%). 15 осіб (22,73%) були інфіковані внаслідок проведення стоматологічних процедур. Незначна кількість хворих була інфікована після проведення парентеральних медичних маніпуляцій – 5 (7,58%) з обстежених. На інфікування під час виконання своїх професійних обов'язків вказало 7 (10,6%) медичних працівників (1,52% і 9,09%, чоловіків і жінок, відповідно). Найменша кількість хворих була інфікована через незахищені статеві контакти – 3 (4,55%) осіб, з яких переважали чоловіки – 2 (3,03%), жінок було 1 (0,59%).

При комплексному клінічному обстеженні хворих встановлено, що провідним, у переважній більшості хворих, був астеновегетативний синдром, який проявлявся підвищеною втомлюваністю після звичайних розумових та фізичних навантажень – у 60 (90,9%) хворих, загальною слабкістю – у 64 (96,97%) осіб, порушенням сну – у 13 осіб (19,7%) та зниженням працездатності – у 59 (89,4%) осіб (табл. 2.2).

На другому за частотою місці був диспепсичний синдром, при якому хворі скаржились переважно на відчуття важкості у правому підребер'ї – 30 (45,45 %) обстежених, на періодичну нудоту, гіркоту в ротовій порожнині та періодичний біль у животі, відповідно, 41 (24,26%), 20 (11,83%) та 16 (9,47%) пацієнтів. 8 (12,12%) пацієнтів скаржились на зниження апетиту.

При об'єктивному огляді прояви жовтяниці у вигляді субіктеричності склер та слизових оболонок спостерігались у 3 (4,55%) хворих. На наявність свербіжу шкіри скаржилось 2 (3,03%) осіб. При огляді шкіри у 6 (9,09%) осіб виявилися телеангіектазії. У 7 (10,6%) хворих на ХГС відмічались прояви геморагічного синдрому у вигляді кровоточивості ясен, крововиливів у місцях ін'єкцій, періодичних носових кровотеч, гіперменореї у жінок.

Відповідно до даних об'єктивного обстеження, гепатомегалія визначалась у 38 (57,58%) та спленомегалія у 11 (16,67%) хворих. Ці ж дані підтверджувалися результатами ультразвукової сонографії органів черевної порожнини.

Таблиця 2.2 - Основні клінічні прояви у хворих на ХГС

Основні клінічні синдроми та симптоми		Хворі на ХГС (абс.)	Хворі на ХГС (%)
Астено-вегетативний синдром	Підвищена втомлюваність	60	90,9
	Загальна слабкість	64	96,97
	Порушення сну	13	19,7
	Зниження працездатності	59	89,4
Диспепсичний синдром	Періодична нудота	24	36,37
	Важкість у правому підребер'ї	30	45,45
	Зниження апетиту	8	12,12
	Гіркота в ротовій порожнині	5	7,58
Жовтяниця		3	4,55
Свербіж шкіри		2	3,03
Пігментація шкіри		0	0
Телеангіектазії		6	9,09
Геморагічний синдром		7	10,6
Гепатомегалія		38	57,58
Спленомегалія		11	16,67

Усім обстеженим було проведене комплексне дослідження біохімічних показників сироватки крові. Визначали такі показники цитолізу як АЛТ, АСТ та АСТ/АЛТ. Результати біохімічного дослідження хворих порівнювали з результатами осіб контрольної групи (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 - Показники синдрому цитолізу у хворих на ХГС та здорових

Показники	Здорові люди	Хворі на ХГС
	n=21	n=66
АЛТ (Од/л)	17,6±2,15	72,41±1,35*
АСТ (Од/л)	23,4±1,13	64,39±1,12*
АСТ/АЛТ (dRk)	1,31±0,38	0,8±0,44*

Примітка. \* -  $p < 0,001$  - між групами хворих на ХГС та здорових.

Оцінка показників холестазу проводилась за вмістом загального білірубину та його фракцій, активністю ЛФ та ГГТ. Показники синдрому холестазу у хворих на ХГС статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялись від таких у здорових людей (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 - Показники синдрому холестазу у хворих на ХГС та здорових

Показники	Здорові люди	Хворі на ХГС
	n=21	n=66
Загальний білірубін (мкмоль/л)	11,46±0,39	20,1±1,79*
Прямий білірубін (мкмоль/л)	2,74±0,15	6,39±1,41*
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	8,57±0,21	13,64±1,11*
ГГТ (Од/л)	24,42±0,84	54,42±6,69*
Лужна фосфатаза (од/л)	74,78±0,62	86,72±12,82*

Примітка. \* -  $p < 0,001$  - між групами хворих на ХГС та здоровими.

Так, загальний білірубін сироватки крові був у 1,75 рази вищий, ніж у здорових людей. Рівень прямого білірубину в дослідній групі у 2,33 рази перевищував рівень у групі здорових осіб. Деяко менша різниця спостерігалась у зростанні рівнів непрямого білірубину, показник якого в групі хворих збільшувався в 1,6 рази та становив (13,64±1,11) мкмоль/л. Значна різниця спостерігалася і відносно рівня ГГТ у сироватці крові, який у групі пацієнтів з

ХГС у 2,23 рази перевищував аналогічний показник у здорових людей. Рівень ЛФ перевищував аналогічний у групі здорових в 1,16 рази ((74,78±0,62) Од/л та (86,72±12,82) Од/л, відповідно). Ці дані підтверджують вираженість холестатичного синдрому серед хворих на ХГС.

Для підтвердження синдрому печінково-клітинної недостатності визначали загальний білок, альбумін, протромбіновий індекс та холестерин. Показники синдрому печінково-клітинної недостатності у хворих на ХГС були дещо меншими та статистично достовірно відрізнялись від показників групи контролю ( $p < 0,001$ ). Найбільш суттєва різниця спостерігалась у рівнях  $\alpha$ -фетопротеїну ( $\alpha$ ФП), який у хворих на ХГС був у 3,01 рази більшим та перевищував аналогічний показник у групі здорових ((1,49 ± 0,17) МО/мл та (4,48±0,82) МО/мл, відповідно) (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 - Показники синдрому печінково-клітинної недостатності у хворих на ХГС та здорових

Показники	Здорові люди	Хворі на ХГС
	n=21	n=66
Загальний білок (г/л)	77,26±0,42	74,73±1,64*
Альбумін (г/л)	42,03±0,36	39,56±0,98*
Протромбіновий індекс (%)	90,79±0,49	84,1±1,47*
Холестерин (ммоль/л)	4,78±0,06	4,13±0,17*
$\alpha$ ФП (МО/мл)	1,49±0,17	4,48±0,82*

Примітка. \* -  $p < 0,001$  - між групами хворих на ХГС та здорових.

Достовірної різниці в показниках розгорнутого загального аналізу крові між групами здорових осіб та хворих на ХГС виявлено не було.

Визначено індекс маси тіла кожного хворого. Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 22,74±0,67. Серед осіб з ХГС переважали хворі з нормальним

ІМТ (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) – 54 (81,82 %) осіб (табл. 2.6). Не було хворих з ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, оскільки це було критерієм виключення з нашого дослідження.

Таблиця 2.6 - Індекс маси тіла у хворих на ХГС

ІМТ	Абс.	%
18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	54	81,82
25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>	12	18,18
>30 кг/м <sup>2</sup>	0	0

Усім хворим на ХГС було оцінене початкове вірусне навантаження. Встановлено, що серед обстежених майже однакова кількість хворих була як з низьким ( $\leq 600 \times 10^3$  IU/ml), так і з високим вірусним навантаженням ( $>600 \times 10^3$  IU/ml): 30 (45,45 %) та 36 (54,55 %) осіб, відповідно (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 - Розподіл хворих на ХГС за вірусним навантаженням

Кількість людей, які увійшли до групи контролю, становила 21. Це практично здорові люди, з них 11 (52,38 %) чоловіків і 10 (47,62 %) жінок віком 22 - 60 років (середній вік:  $(33,51 \pm 1,02)$  роки), мешканців Подільського регіону України, відбір яких проводився спільно зі співробітниками кафедри



інфекційних хвороб на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України. У процесі формування даної групи контингент практично здорових соціально адаптованих осіб проходив попереднє анкетування. Критеріями включення були: відсутність маркерів до вірусних гепатитів у крові та виключення можливості зараження HCV протягом останніх 6 місяців (гемотрансфузії, оперативні втручання, парентеральні маніпуляції, протезування зубів, робота медичними працівниками, пов'язана з контактом із кров'ю та її препаратами, вживання наркотиків, татуаж, пірсинг з використанням неодноразового, невірно продезінфікованого інструментарію). Всі особи були з нормальними клініко-лабораторними (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, відсутність сумарних anti-HCV) та інструментальними результатами досліджень. Були виключені хронічні, спадкові та психічні захворювання. Не виявлено патологічних змін при проведенні УЗД печінки. Усім особам контрольної групи було визначено рівень ГК у сироватці крові. У всіх обстежених отримано письмову згоду на включення в дослідження.

## **2.2 Методи дослідження**

**Епідеміологічні методи дослідження.** З епідеміологічних методів дослідження в роботі застосовували ретроспективний епідеміологічний аналіз. Детальне вивчення епідеміологічного анамнезу дозволило конкретизувати ймовірні шляхи інфікування та фактори ризику HCV-інфекції.

**Клінічні методи дослідження.** У всіх хворих були ретельно зібрані скарги та проведено об'єктивне обстеження за загальноновизнаною методикою. Враховувались наявність чи відсутність астеновегетативного (загальна слабкість, підвищена втомлюваність), диспепсичного (важкість у правому підребер'ї, нудота, зниження апетиту) жовтяничного, холестатичного, геморагічного синдромів, гепато- та спленоменгальї.

**Лабораторні методи дослідження.** Відповідно до клініко-лабораторної класифікації синдромів хронічних гепатитів оцінювали показники основних біохімічних синдромів – цитолізу, холестазу та печінково-клітинної недостатності. Оцінка синдрому цитолізу включала визначення активності трансаміназ – АЛТ, АСТ уніфікованими методами Райтмана - Френкеля та ЛДГ методом Севела - Товарека.

Оцінка синдрому холестазу включала визначення вмісту загального, прямого та непрямого білірубіну уніфікованим методом Єндрасика - Грофа - Клегхорна, ГГТ – за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з глютамілнітроаніліду та ЛФ колориметричним методом з нітрофенолом Р.

Оцінка синдрому печінково-клітинної недостатності включала визначення вмісту загального білку (мікробіуретовий метод), альбуміну (уніфікований метод з бромкрезоловим зеленим), холестерину та величину протромбінового індексу уніфікованим методом Ілька.

У дослідженні також визначали розгорнутий загальний аналіз крові, що включав вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, ШОЕ, нейтрофілів, лімфоцитів, а також коагулограму (показники системи зсідання крові).

Вищеперераховані лабораторні методи дослідження здійснювали на базі лабораторії кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, а також на базі лабораторії «СІНЕВО Україна» м. Вінниця, м. Київ.

**Серологічні та молекулярно-біологічні методи.** Визначення сумарних anti-HCV проводили методом ІФА на тест-системах "ИФА - АНТИ-HCV" (Росія), "Вектор Бест" (Росія) та НПО "Диагностические системы" (Нижній Новгород, Росія), визначення anti-HCV<sub>cor</sub>, anti-HCVNS3, anti-HCVNS4 та anti-HCVNS5 виконували на тест-системах Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

Для визначення RNA-HCV використовували метод ПЛР (чутливість методу – >100 МО/мл), кількісний варіант ПЛР був проведений для оцінки концентрації

RNA-HCV (низьке вірусне навантаження –  $\leq 600000$  МО/мл, високе вірусне навантаження –  $> 600000$  МО/мл) із застосуванням детектуючого ампліфікатора ДТ-96 (ДНК-технологія, Росія), детектуючого ампліфікатора Rotor-Gene («Corbett Research», Австралія), тест-системи "Амплісенс" (Росія).

Для генотипування RNA-HCV використовували методи, що базуються на використанні ПЛР з типоспецифічними праймерами для отримання продуктів ампліфікації різної довжини. Дослідження виконували на тест-системах "Амплісенс" (Росія).

У сироватці крові хворих також визначали вміст антинуклеарних антитіл (ANA) методом ІФА (UBI Magiwell et Clarc Laboratories, США) для виявлення аутоімунного компонента гепатиту. Тестування крові на ANA проводили на тест-системах "Трініті Біотех" (США). Вміст  $\alpha$ -фетопротеїну для оцінки ризику виникнення ГЦК визначали методом ІФА з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH, Франція.

Дослідження проводились на базі лабораторії «СІНЕВО Україна» (м. Вінниця, м. Київ).

Рівень ГК в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору "Hyaluronic Acid (HA) (Corgenix, Inc., США) у відповідності до інструкції фірми - виробника.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ГК, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями гіалуронату - 50, 100, 200, 500, 800 нг/мл), 100 мкл проб, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 120 хвилин при 22°C. Далі лунки тричі промивали буферним розчином, вносили 100 мкл ензимного кон'югату (HRP), перемішували, закривали лунки адгезивною плівкою. Інкубували 60 хв. при 22°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 100 мкл хромогенного субстрату (ТМВ-Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>). Перемішували, інкубували 10 хв. при 22°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Біологічний матеріалом були

проби сироватки крові, що зберігались при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  у мікропробірках Еппендорф. Дослідження проводилося на кафедрі біологічної та загальної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.).

**Інструментальні методи.** Проводили ультразвукову сонографію печінки та селезінки відносно еталонного середовища. Ехографічні дослідження виконували на ультразвуковому сканері "Toshiba SSA-220A" (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

Усім пацієнтам та особам контрольної групи проведено ультразвукову ФЕГ на апараті FibroScan (Echosens, Франція) (військово – медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця; клініка еферентної терапії, м. Київ), що являє собою трансдучер з робочою частотою 3,5 МГц, в основі якого технологія – vibration-controlled transient elastography. Результати ФЕГ оцінені за шкалою METAVIR. Важкість фібротичних змін оцінена за чотирма стадіями: F0 ( $\leq 5,8$  кПа) – немає фіброзу, F1 (5,9 – 7,2 кПа) – портальний фіброз без септ, F2 (7,2 – 9,5 кПа) – портальний фіброз з поодинокими септами, F3 (9,5 – 12,5 кПа) – множинні септи без цирозу, F4 ( $>12,5$  кПа) – цироз.

**Методи статистичної обробки матеріалу.** Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів на кафедрі соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України під керівництвом д. мед. н, професора О. М. Очередька.

Розраховувалась середня арифметична величина (M) та стандартна помилка показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m%). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою

критерію Стьюдента для незалежних величин, для даних, що представлені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана – Уїтні. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

Для детальної перевірки ефективності застосування непрямих маркерів фіброзу печінки у хворих на ХГС проведено статистичний аналіз отриманих даних з побудовою ROC-кривих.

ROC-крива відображає залежність кількості вірно класифікованих позитивних прикладів від кількості невірно класифікованих негативних прикладів. У термінології ROC-аналізу перші називаються істинно позитивною, другі – хибно негативною множиною. При цьому передбачається, що у класифікатора є певний параметр, варіація якого приводить до розбиття на два класи. Цей параметр часто називають порогом, або точкою відсікання (cut-off value). Залежно від нього виходять різні величини помилок I і II роду (помилка I роду (False Negatives, FN) - позитивні приклади, класифіковані як негативні (хибно негативні), помилка II роду (False Positives, FP) - негативні приклади, класифіковані як позитивні (хибно позитивні). В ROC-аналізі частіше оперують не абсолютними показниками, а відносними - частками (rates), вираженими у відсотках: частка істинно позитивних прикладів (True Positives Rate, TPR):  $TPR = \frac{TP}{TP+FN} \cdot 100\%$ ; частка хибно позитивних прикладів (False Positives Rate, FPR):  $FPR = \frac{FP}{TN+FP} \cdot 100\%$ .

Об'єктивна цінність будь-якого бінарного класифікатора визначається чутливістю та специфічністю моделі. Чутливість (Sensitivity, Se) - це і є частка істинно позитивних випадків:  $Se = \frac{TP}{TP+FN} \cdot 100\%$ . Специфічність (Specificity, Sp) - частка істинно негативних випадків, які були правильно ідентифіковані моделлю:  $Sp = \frac{TN}{TN+FP} \cdot 100\%$ .

ROC-крива будується наступним чином:

1. Для кожного значення порога відсікання, яке змінюється від 0 до 1 з кроком  $dx$  розраховуються значення чутливості (Se) і специфічності (Sp). У

якості альтернативи порогом може бути кожне наступне значення прикладу в вибірці.

2. Будується графік залежності: по осі Y відкладається чутливість  $Se$ , по осі X - 100% -  $Sp$ , або, що те ж саме,  $FPR$  - частка хибно позитивних випадків.

Графік часто доповнюють прямою  $y = x$ .

Для ідеального класифікатора графік ROC-кривої проходить через верхній лівий кут, де частка істинно позитивних випадків становить 100 % або 1.0 (ідеальна чутливість), а частка хибно позитивних прикладів дорівнює нулю. Тому чим ближче крива до верхнього лівого кута, тим вища прогностична здатність моделі.

Візуальне порівняння ROC-кривих не завжди дозволяє виявити найбільш ефективну модель. Своєрідним методом порівняння ROC-кривих є оцінка площі під кривими. Теоретично вона змінюється від 0 до 1,0, але, оскільки модель завжди характеризується кривою, розташованою вище позитивної діагоналі, то зазвичай говорять про зміни від 0,5 ("безкорисний" класифікатор) до 1,0 ("ідеальна" модель). Ця оцінка може бути отримана безпосередньо обчисленням площі під багатогранником, обмеженим праворуч і знизу осями координат і зліва вгорі - експериментально отриманими точками. Чисельний показник площі під кривою називається AUC (Area Under Curve). Обчислити його можна, наприклад, за допомогою чисельного методу трапецій:

$$AUC = \int f(x) dx = \sum_i [X_{i+1} + X_i] \cdot (Y_{i+1} - Y_i).$$

Судити про якість моделі можна за експертною шкалою для значень AUC: 0,9 - 1 – відмінна (найвища), 0,8 - 0,9 – дуже хороша, 0,7 - 0,8 – хороша, 0,6 - 0,7 – задовільна (достатня), 0,5 - 0,6 – незадовільна.

Ідеальна модель має 100 % чутливість і специфічність. Однак на практиці домогтися цього неможливо, більш того, неможливо одночасно підвищити і чутливість, і специфічність моделі. Компроміс знаходиться за допомогою порога відсікання, так як порогове значення впливає на співвідношення  $Se$  і  $Sp$ . Можна говорити про завдання знаходження оптимального порогу відсікання (optimal cut-off value). Критерії вибору порогу відсікання: вимога мінімальної величини

чутливості (специфічності) моделі; вимога максимальної сумарної чутливості і специфічності моделі ( $Cutt-off = \max_k (S_{ek} + S_{pk})$ ); вимога балансу між чутливістю і специфічністю, тобто коли  $S_e \approx S_p$  ( $Cutt-off = \min_k ||S_{ek} - S_{pk}||$ ).

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІДПОВІДІ НА ПОТРІЙНУ ПРОТИВІРУСНУ ТЕРАПІЮ

Хронічна HCV-інфекція залишається однією з основних проблем сучасної гепатології. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці, прогнозуванні та лікуванні, кількість хворих на ХГС та HCV – індукований цироз печінки невинно зростає та становить в теперешній час, згідно даних різних авторів, близько 150 - 200 млн. людей у світі. В Україні інфіковано приблизно 3 % громадян, що складає 1170000 осіб.

Сучасна терапія ХГС забезпечує можливість отримання СВВ у 50 - 65% хворих, при цьому ефективність вища при наявності у пацієнта 2 та 3 генотипів вірусу – 70 - 80 %, у хворих з 1-м генотипом вона складає лише 40-50 % [76]. На ефективність комбінованої подвійної ПВТ хворих на ХГС впливає низка факторів, як вірусу (перш за все, початковий рівень вірусного навантаження та його динаміка протягом лікування), так і організму людини (ступінь фібротичних змін в тканині печінки, вік, маса тіла, супутня патологія) [78].

Згідно отриманих нами даних, у переважної більшості обстежених хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу (60 осіб - 91 %) була досягнута СВВ після проведення потрійної ПВТ (рисунок 3.1). Лише 6 хворих (n=9 %) не відповіли на терапію.

Нами було встановлено, що серед нон-респондерів у 2,0 рази більше було чоловіків, ніж жінок (рисунок 3.2, таблиця 3.1). Серед респондерів достовірної різниці між чоловіками та жінками не було. Також серед обстежених нами жінок в 1,70 рази більше було тих, які відповіли на потрійну ПВТ, ніж не відповіли.



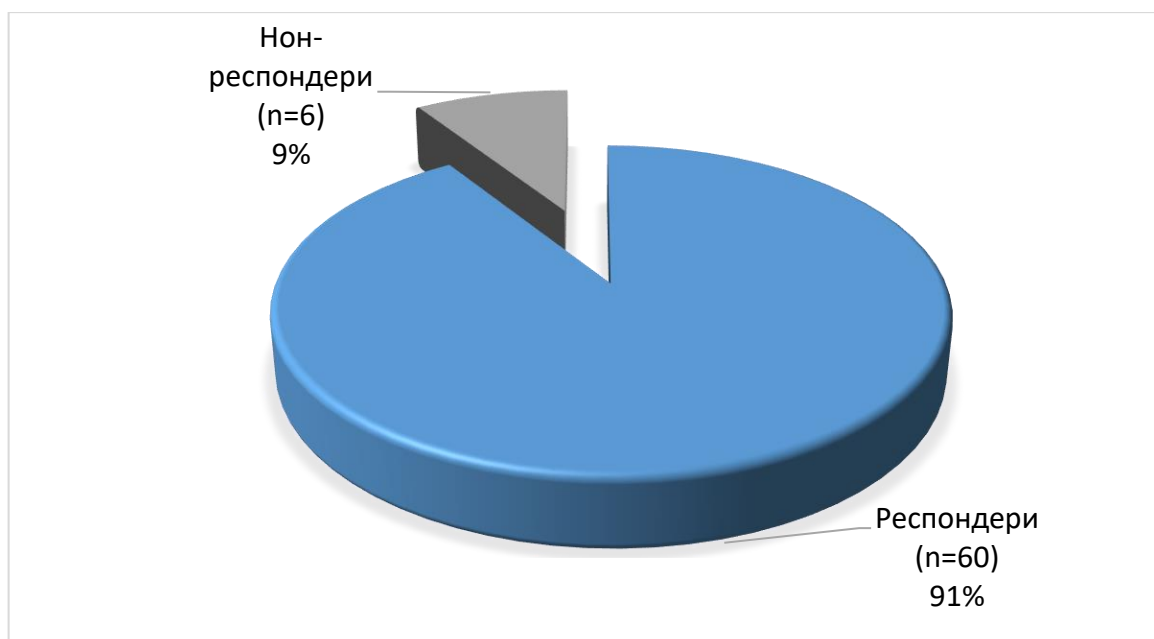


Рисунок 3.1 - Розподіл хворих на ХГС в залежності від їх відповіді на ПВТ

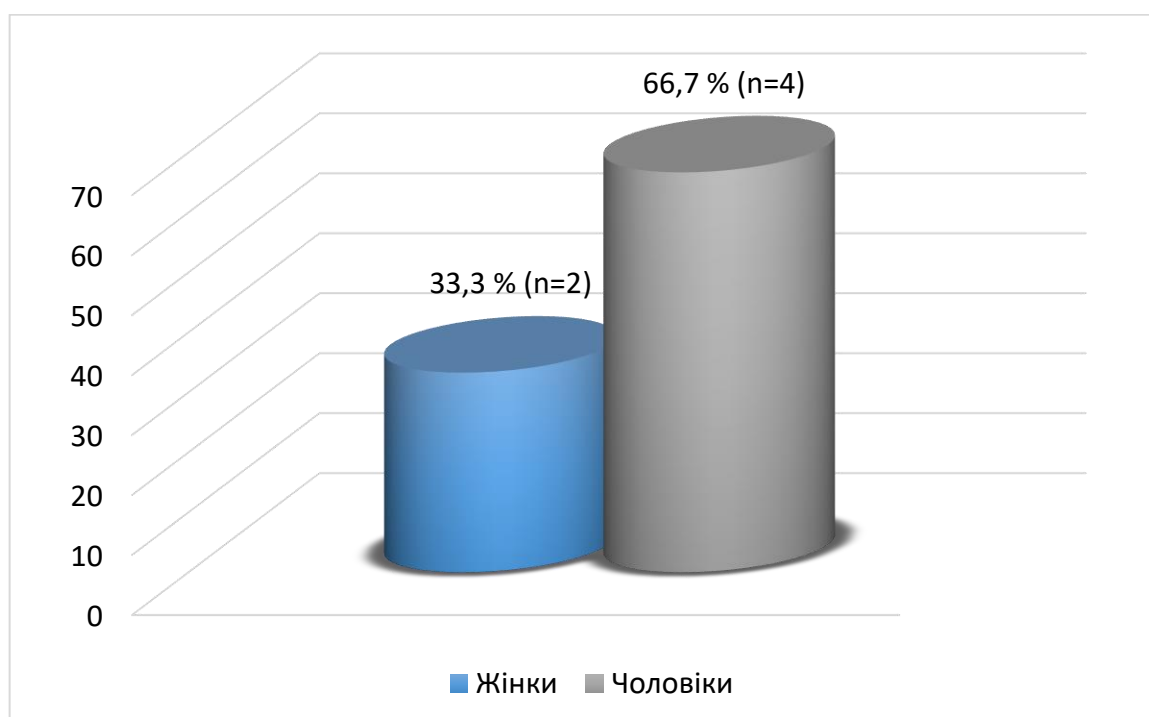


Рисунок 3.2 - Статева структура хворих на ХГС, які не відповіли на ПВТ

Середній вік хворих з групи нон-респондерів становив  $49,88 \pm 1,43$  та був вищий, ніж у пацієнтів-респондерів, де даний показник становив  $33,6 \pm 1,02$  ( $p < 0,001$ ). За нашими даними серед пацієнтів, які не відповіли на потрійну ПВТ, були лише особи другого періоду зрілого віку (таблиця 3.2).

Таблиця 3.1 - Розподіл хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на ПВТ, за статевою ознакою

Хворі на ХГС	Чоловіки (n=30)		Жінки (n=36)	
	Абс.	%	Абс.	%
Респондери (n=60)	26	43,33	34	56,67
Нон-респондери (n=6)	4	66,67 <sup>†</sup>	2	33,33 <sup>*†</sup>

Примітки:

1. <sup>\*</sup>p < 0,05 між жінками- респондерами та жінками, які не відповіли на лікування;
2. <sup>†</sup>p < 0,05 між чоловіками та жінками, які не відповіли на лікування.

Таблиця 3.2 - Розподіл респондерів та нон-респондерів за віком

Хворі на ХГС	22-35 років		36-60 років	
	Абс.	%	Абс.	%
Респондери (n=60)	26	43,33	34	56,67
Нон-респондери (n=6)	0	0	6	100

Хворі на ХГС, які не відповіли на ПВТ, мали ІМТ 24,4±0,31, що був вищим, ніж у хворих респондерів, у яких він становив 21,67±0,43 (p<0,001).

Нами не було виявлено достовірної різниці в частоті отримання СВВ при проведенні потрійної ПВТ у хворих на ХГС з 1-м генотипом в залежності від вірусного навантаження. Однак, середній показник вірусного навантаження в групі пацієнтів, які не відповіли на терапію, був в 2,18 рази вищим (таблиця 3.3).

Нами було встановлено, що середня тривалість захворювання у групі нон-респондерів складала (11,5±1,91) років, а у групі респондерів – (7,14±0,68) років.

Таблиця 3.3 - Розподіл хворих на ХГС, які відповідали або не відповідали на ПВТ, за вірусним навантаженням.

Вірусне навантаження	Усі хворі (n=66)		Респондери (n=60)		Нон-респондери (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
>600 × 10 <sup>3</sup> IU/ml	6	69,7	34	56,67	4	66,67
≤600 × 10 <sup>3</sup> IU/ml	0	30,3	26	43,33	2	33,33
Середній показник	12254000± ±2215000		4243518,19± ±1478712,13		9245872,51± ±1576614,13*	

Примітка. \* p<0,05 між групами хворих на ХГС, які відповідали на лікування та нон-респондерами.

Серед хворих на ХГС, у яких була отримана СВВ, тривалість захворювання до 10 років за даними анамнеза спостерігалась в 2,53 рази частіше, ніж при тривалості більше 10 років (табл. 3. 4). Протилежна картина виявлялась в групі нон-респондерів, серед яких в 2,0 рази частіше зустрічалися хворі з тривалістю захворювання більше 10 років.

Проведений нами аналіз визначення тривалості захворювання в групах хворих на ХГС в залежності від відповіді на потрійну ПВТ, встановив, що серед пацієнтів, у яких тривалість захворювання за даними анамнеза складала більше 10 років, в 2,35 рази частіше були нон-респондери (таблиця 3.4). При тривалості хвороби до 10 років переважали пацієнти, які відповідали на терапію. Таких було в 2,15 рази більше.

Середня тривалість ХГС у групі нон-респондерів складала 11,5±1,91, а у групі респондерів – (7,14±0,68) років.

Таблиця 3.4 - Розподіл хворих на ХГС, які відповідали або не відповідали на ПВТ, за тривалістю захворювання

Хворі на ХГС	1-10 років		>10 років	
	Абс.	%	Абс.	%
Респондери (n=60)	43	71,67	17	28,33
Нон-респондери (n=6)	2	33,33*	4	66,67*

Примітка. \* $p < 0,05$  між групами хворих на ХГС, які відповідали на лікування та нон-респондерами.

Проведений нами аналіз констатував відсутність суттєво важчого клінічного перебігу захворювання у пацієнтів на ХГС, які не відповідали на потрібну ПВТ. Провідними клінічними проявами у хворих обох груп були підвищена втомлюваність, що відмічалась у 91,67 % (55 осіб) респондерів і 83,33 % (5 осіб) нон-респондерів та загальна слабкість, що була у 98,33% (59 осіб) та 83,33% (5 осіб), відповідно. Однак, на порушення сну вже скаржилось в 6,63 рази більше нон-респондерів, ніж пацієнтів які відповідали на терапію (табл. 3.5). Періодична нудота також в 2 рази частіше була саме у цій групі обстежених хворих.

При пальпації, спленомегалія виявлялась в 5,71 рази частіше в групі пацієнтів, які не відповідали на потрібну ПВТ, ніж у групі респондерів.

У переважної більшості хворих на ХГС, незалежно від відповіді на потрібну ПВТ, спостерігалися відхилення від референтного інтервалу контролю показників цитолізу. Однак, достовірна різниця була виявлена лише стосовно рівня АЛТ в сироватці крові. Пацієнтів з підвищеним рівнем даного показника в сироватці крові серед респондерів було в 2,65 рази більше ніж серед нон-респондерів (таблиця 3.6).

Таблиця 3.5 - Основні клінічні прояви у хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на ПВТ

Клінічні симптоми	Усі хворі на ХГС (n=66)		Респондери (n=60)		Нон - респондери (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Підвищена втомлюваність	60	90,91	55	91,67	5	83,33
Загальна слабкість	64	96,97	59	98,33	5	83,33
Порушення сну	13	9,7	8	13,33	5	83,33 <sup>†</sup>
Періодична нудота	24	36,36	20	33,33	4	66,67 <sup>**</sup>
Важкість у правому підребер'ї	30	45,45	28	46,67	2	33,33
Зниження апетиту	8	2,12	4	6,67 <sup>*</sup>	4	66,67 <sup>**</sup>
Артралгії	14	21,21	11	18,33	3	50
Жовтяниця (субіктеричність склер та слизових оболонок)	3	4,55	1	1,67 <sup>*</sup>	2	33,33 <sup>**</sup>
Свербіж	2	3,03	1	1,67 <sup>*</sup>	1	16,67 <sup>**</sup>
Телеангіектазії	6	9,09	2	3,33 <sup>*</sup>	4	66,67 <sup>**</sup>
Геморагічний синдром	7	10,6	2	3,33 <sup>*</sup>	5	83,33 <sup>**</sup>
Гепатомегалія	38	57,58	35	58,33	3	50
Спленомегалія	11	16,67	7	11,67	4	66,67 <sup>**</sup>

Примітки:

1. \* $p < 0,05$  між усіма хворими на ХГС та респондерами;
2. † $p < 0,001$  між усіма хворими та нон-респондерами.

Таблиця 3.6 - Частота відхилень від референтного інтервалу контролю показників цитолізу у хворих на ХГС, які відповідали або не відповідали на ПВТ

Показники	Усі хворі на ХГС (n=66)		Респондери (n=60)		Нон-респондери (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АЛТ>41 Од/л	57	86,36	53	88,33	2	33,33*
АСТ>40 Од/л	52	78,79	48	80	4	66,67
АСТ/АЛТ (dRk)<0,91	54	81,82	3	88,33	1	16,67*

Примітка. \* $p < 0,05$  між усіма хворими на ХГС та нон-респондерами.

У хворих на ХГС, які не відповідали на потрібну ПВТ, спостерігалися достовірно нижчі рівні окремих показників синдрому цитолізу. Так, рівень АЛТ в сироватці крові у нон-респондерів був в 1,33 рази нижчим в порівнянні з аналогічним показником серед респондерів (таблиця 3.7). Різниця в рівні АСТ в сироватці крові в групах хворих на ХГС в залежності від відповіді на потрібну ПВТ встановлено не було. Показник dRk в рази вищим був у нон-респондерів.

Таблиця 3.7 - Показники синдрому цитолізу у хворих на ХГС, які відповідали або не відповідали на ПВТ

Показники	Здорові люди (n=21)	Респондери (n=60)	Нон-респондери (n=6)
АЛТ, Од/л	17,6±2,15	84,4±0,35*	63,3±0,25* <sup>†</sup>
АСТ, Од/л	23,4±1,13	65,1±0,63*	64,6±0,12*
АСТ/АЛТ (dRk)	1,31±0,38	0,76±0,43*	1,02±0,19 <sup>†</sup>

Примітки:

1. \* $p < 0,01$  між хворими на ХГС та здоровими;
2. <sup>†</sup> $p < 0,05$  між респондерами та нон-респондерами

У переважної більшості хворих на ХГС, які не відповіли на ПВТ, спостерігались підвищені рівні таких показників синдрому холестазу, як ГГТ (66,67%) та ЛФ (83,33%) у сироватці крові. Це було в 9,99 та 3,12 рази, відповідно, більше, ніж серед пацієнтів, які відповіли на терапію (таблиця 3.8). В 4,0 рази більше хворих з підвищеним рівнем непрямого білірубину в сироватці крові також спостерігалось в групі нон-респондерів в порівнянні з респондерами

Таблиця 3.8 - Частота відхилень від референтного інтервалу контролю показників холестазу у хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на ПВТ

Показники	Усі хворі на ХГС (n=66)		Респондери (n=60)		Нон-респондери (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загальний білірубин > 20,5 мкмоль/л	35	53,03	32	53,33	3	50
Прямий білірубин > 5,0 мкмоль/л	37	56,06	33	55	4	66,67
Непрямий білірубин > 15,5 мкмоль/л	7	10,6	5	8,33	2	33,33*
ЛФ > 129 Од/л	21	31,82	16	26,67	5	83,33*
ГГТ > 55 Од/л	8	12,12	4	6,67*	4	66,67*

Примітка. \* $p < 0,01$  між хворими на ХГС, респондерами та нон-респондерами.

Серед показників синдрому холестазу достовірна різниця між групами респондерів та нон-респондерів була виявлена лише в рівнях ГГТ та ЛФ в

сироватці крові. Так, рівень ГГТ в сироватці крові у нон-респондерів був в 1,28 рази вищим в порівнянні з респондерами (таблиця 3.9). Різниця у рівні ЛФ в сироватці крові була меншою та складала 1,10 рази.

Таблиця 3.9 - Показники синдрому холестазу у хворих на ХГС, які відповідали або не відповідали на ПВТ

Показники	Здорові люди (n=21)	Усі хворі на ХГС (n=66)	Респондери (n=60)	Нон- респондери (n=6)
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,46±0,39	20,1±10,79*	21,42±3,41*	22,91±2,21*
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,74±0,15	6,39±1,41*	5,44±0,78	6,72±0,99*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	8,57±0,21	13,64±1,11	12,43±2,24	11,49±1,98
ЛФ, Од/л	74,78±0,62	139,72±12,82*	132,64±6,45*	144,75±7,86* <sup>†</sup>
ГГТ, Од/л	24,42±0,84	74,42±6,69*	59,45±4,48	76,39±3,78* <sup>†</sup>

Примітки:

1. \* $p < 0,05$  між хворими на ХГС та здоровими; між здоровими, респондерами та нон-респондерами;

2. <sup>†</sup> $p < 0,05$  між респондерами та нон-респондерами.

Нами була встановлена достовірна різниця в частоті відхілень від референтного контролю всіх показників печінково-клітинної недостатності між групами хворих на ХГС в залежності від відповіді на потрійну ПВТ. Зниження



рівня загального білка в сироватці крові спостерігалось у третини нон-респондерів, що було в 5,0 разів більше, ніж у респондерів (таблиця 3.10). Зниження протромбінового індексу в 20,0 разів частіше виявлялося серед пацієнтів, які не відповіли на потрійну ПВТ, а рівня холестерину в сироватці крові в 3,64 рази.

Таблиця 3.10 - Частота відхилень від референтного інтервалу контролю показників печінково-клітинної недостатності у хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на ПВТ

Показник	Усі хворі на ХГС (n=66)		Респондери (n=60)		Нон-респондери (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загальний білок < 66 г/л	6	9,09	4	6,67	2	33,33*
Альбумін < 39 г/л	4	6,06	3	5	1	16,67*
Протромбіновий індекс < 80 %	6	9,09	2	3,33*	4	66,67*
Холестерин < 4,5 ммоль/л	15	22,73	11	18,33	4	66,67*

Примітка. \* $p < 0,01$  між хворими на ХГС, респондерами та нон-респондерами.

Достовірна різниця між рівнями основних показників печінково-клітинної недостатності у хворих на ХГС в залежності від відповіді на потрійну ПВТ, була нами встановлена лише стосовно рівня холестерину в сироватці крові, що був в 1,11 рази нижчим у нон-респондерів (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11 - Показники синдрому печінково-клітинної недостатності у хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на ПВТ

Показники	Здорові люди (n=21)	Усі хворі на ХГС (n=66)	Респондери (n=60)	Нон-респондери (n=6)
Загальний білок, г/л	77,26±0,42	74,73±1,64	72,21±1,14	73,38±1,27
Альбумін, г/л	42,03±0,36	39,56±0,98	40,01±0,53	38,17±0,41
Протромбіновий індекс, %	90,79±0,49	76,53±1,47*	87,12±0,88*	74,05±1,01*
Холестерин, ммоль/л	4,78±0,16	4,13±0,17	4,15±0,15	3,74±0,22 <sup>†</sup>

Примітки:

1. \* $p < 0,05$  між хворими на ХГС та здоровими; між здоровими, респондерами та нон-респондерами;
2. <sup>†</sup> $p < 0,05$  між респондерами та нон-респондерами.

Було встановлено, що у переважної більшості хворих (48 осіб - 80%) на ХГС, у яких була отримана СВВ, за даними проведення ФЕГ або були відсутні фібротичні зміни в тканині печінки (F0), або виявлялися початкові стадії фіброзу (рисунки 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7). Таких пацієнтів було в 4,0 рази більше, ніж хворих з вираженим фіброзом/цирозом печінки (F3 - F4). І навпаки, серед нон-респондерів, за нашими даними, не було виявлено жодного пацієнта зі ступенем фіброзу печінки F0 - F2, а хворих з вираженим фіброзом/цирозом печінки (F3 - F4) - у 5,0 разів більше, ніж серед респондерів (таблиця 3.12).

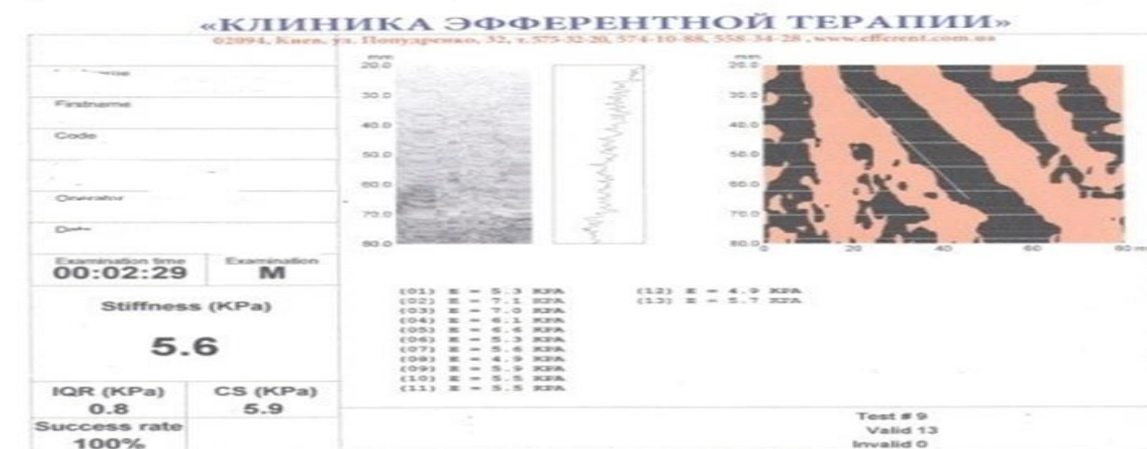


Рисунок 3.3 – Результат ФЕГ хворого на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F0.



Рисунок 3.4 - Результат ФЕГ хворого на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F1.

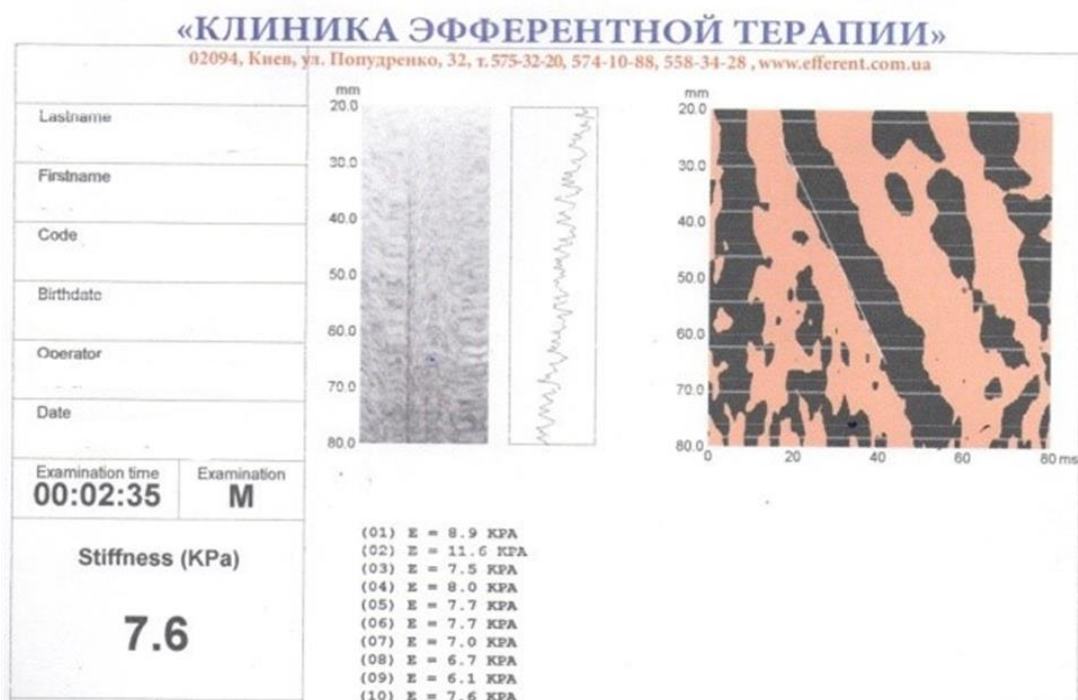


Рисунок 3.5 - Результат ФЕГ хворого на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F2.

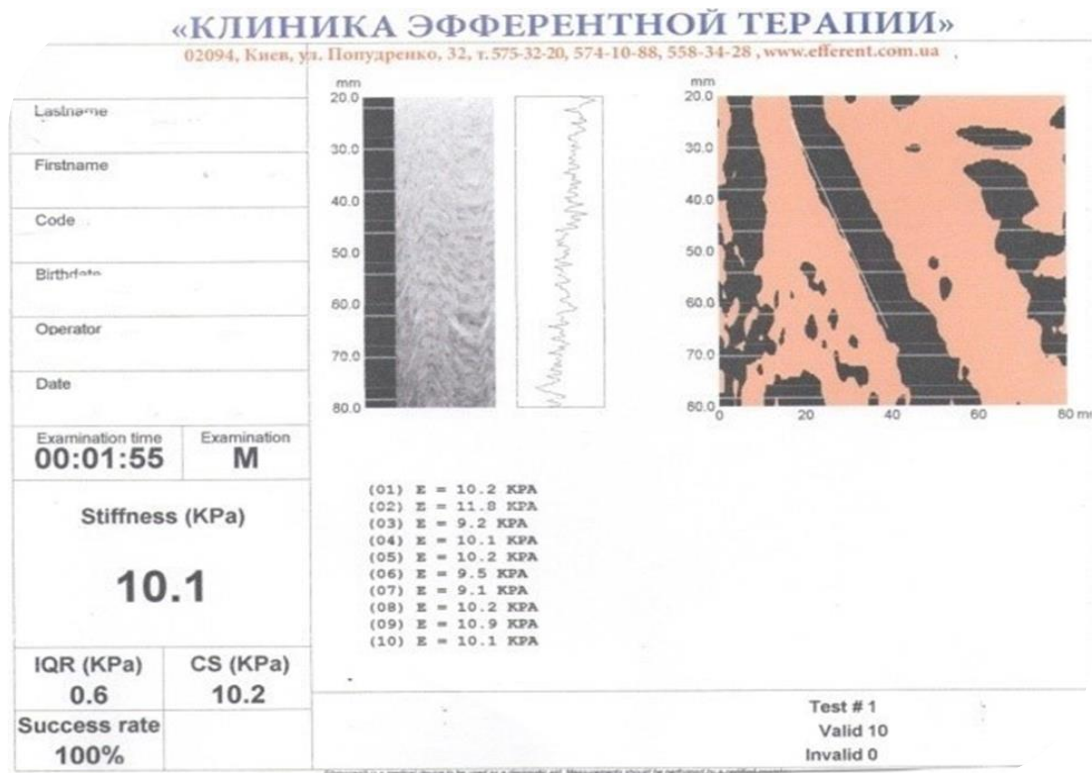


Рисунок 3.6 - Результат ФЕГ хворого на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F3.

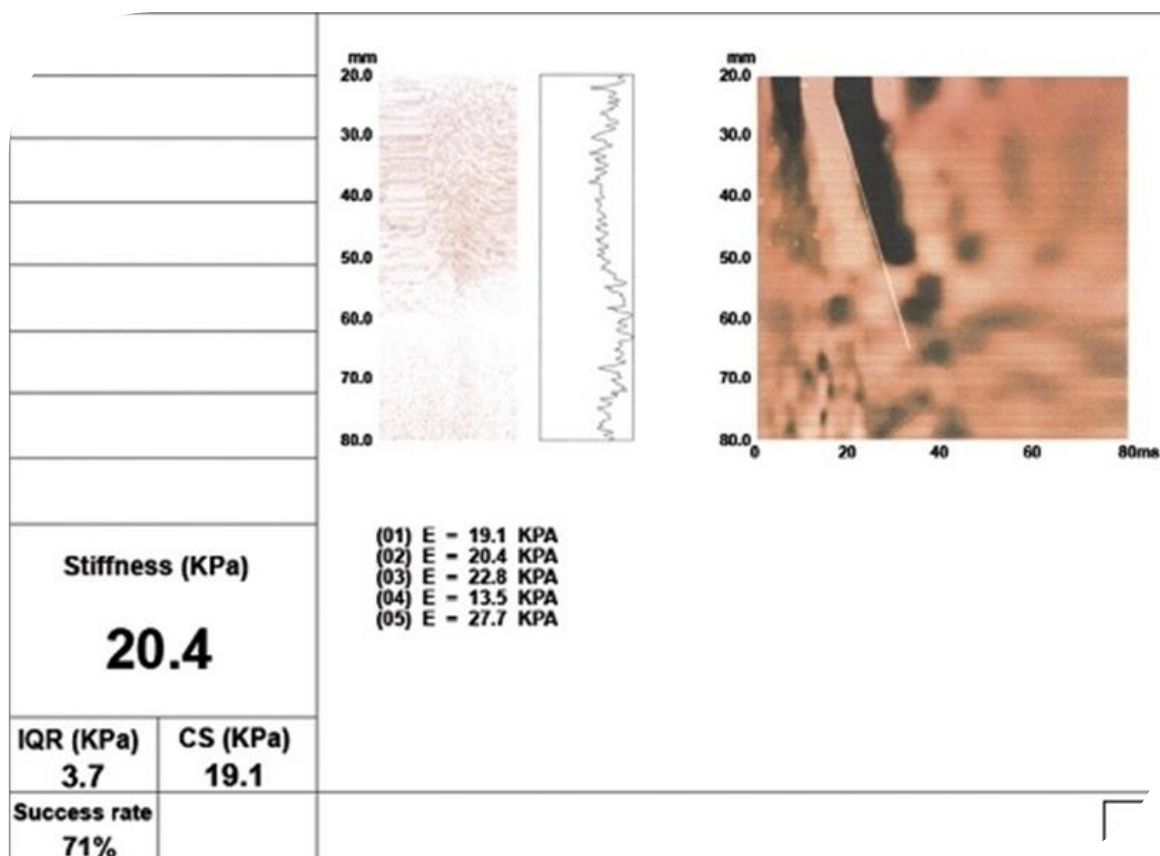


Рисунок 3.7 - Результат ФЕГ хворого на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F4.

Таблиця 3.12 - Розподіл хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли на ПВТ, за ступенем фіброзу печінки

Ступінь фіброзу печінки	Респондери (n=60)		Нон-респондери (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%
F0 - F2	48	80	0	0
F3 - F4	12	20 <sup>†</sup>	6	100 <sup>*</sup>

Примітки:

1. <sup>\*</sup>p < 0,01 між респондерами та нон-респондерами зі ступенем фіброзу F3 - F4;

2. <sup>†</sup>p < 0,01 між респондерами зі ступенем фіброзу F0 - F2 та F3 - F4.

## Резюме

Проведене нами дослідження показало високу ефективність застосування потрійної ПВТ у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса, СВВ була досягнута у 91% (60 осіб) обстежених хворих.

Аналіз отриманих даних встановив певні чинники невдачі в проведенні потрійної ПВТ. Простежувалися гендерні особливості: серед нон-респондерів в 2,0 рази більше було чоловіків, в той же час серед обстежених нами жінок в 1,70 рази більше було тих, які відповіли на потрійну ПВТ. Нами виявлено, що середній вік хворих на ХГС, які не відповіли на терапію був в 1,48 рази вищим, ніж у тих, які відповіли, та серед них були лише особи другого періоду зрілого віку.

За нашими даними тривалість захворювання знижувала можливість досягнення СВВ при проведенні потрійної ПВТ у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса. При тривалості хвороби до 10 років пацієнтів, які відповіли на терапію, було 2,15 рази більше, ніж при тривалості більше 10 років.

У хворих, в яких не вдалося досягнути СВВ, за нашими даними, не спостерігались суттєво більш виражені клінічні прояви захворювання. У нон-респондерів нами було виявлено лише в 6,63 рази частіше наявність скарг на порушення сну та в 2,0 рази - на періодичну нудоту. У цих же хворих пальпаторно в 5,71 рази частіше виявлялась спленомегалія.

Спостерігалась різниця в рівнях окремих показників синдромів ураження печінки, що на нашу думку, впливало на успіх проведення потрійної ПВТ. Відсутність СВВ у нашому дослідженні була зафіксована у хворих на ХГС з нижчим в 1,33 рази рівнем АЛТ в сироватці крові, вищими в 1,28 та 1,10 рази, відповідно, рівнями ГГТ та ЛФ в сироватці крові в порівнянні з хворими, які досягли СВВ. У респондерів також рівень холестерину в сироватці крові був в 1,11 рази нижчим, ніж у нон-респондерів.

Нами встановлено наявність залежності відповіді на терапію у хворих на ХГС з 1-м генотипом HCV від стадії фіброзу печінки на початку лікування. СВВ досягалась в 4,0 рази частіше за наявності фібротичних змін F0 - F2. В той же

час, нон-респондерів з вираженим фіброзом/цирозом печінки (F3 - F4) виявлено в 5,0 разів більше, ніж респондерів.

## РОЗДІЛ 4

### ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩОДО ФІБРОЗУТВОРЕННЯ В ПЕЧІНЦІ, ТА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

ХГС залишається актуальною проблемою сьогодення у зв'язку із високою летальністю, що, в першу чергу, пов'язана з формуванням цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. За даними європейських дослідників, щорічно від ХГС помирає більше 86 тисяч людей. Ще більш вражаючі цифри стосовно смертності від цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми: 170 та 750 тисяч випадків, відповідно, переважна більшість з яких мають HCV-етіологію [70].

В останні роки ВООЗ поставила амбітну мету, щодо елімінації ХГС до 2030 року. Вона включає в себе зниження захворюваності на ХГС на 90% та зменшення смертності від цього захворювання на 65%.

Важливим стає достовірне визначення ступеня фіброзу печінки в якості основного механізму розвитку захворювання, моніторингу його прогресування та змін під впливом ПВТ.

Формування фіброзу є одним із основних механізмів порушення архітектоніки тканини печінки при її дифузних захворюваннях, особливо при ХГС [106]. Верифікація стадій фіброзу відіграє важливу роль, як у диференційній діагностиці, так і у динамічному контролі за ефективністю лікування.

Існуючі на даний час інвазивні методи діагностики фіброзу печінки (пункційна біопсія) не мають широкого застосування, внаслідок можливості виникнення ускладнень, наявності протипоказів та відсутності достатньої кількості кваліфікованих фахівців в нашій країні. Неінвазивні методи із залученням комбінацій прямих (колагени, колагенази та їх інгібітори, глікопротеїни та їх полісахариди, цитокіни) та непрямих (рівень АСТ і АЛТ, dRk, рівень ГГТ, співвідношення ГГТ/АЛТ, вміст загального білірубину, аполіпропротеїну А1,  $\alpha$ 2-макроглобуліну) маркерів дають можливість



встановлювати тільки початкові стадії фіброзу та не застосовуються при його моніторингу під час та після ПВТ. Тому триває пошук неінвазивних маркерів, що можуть застосовуватися для моніторингу фіброзу протягом ПВТ хворих на ХГС.

Одним із таких маркерів-кандидатів може бути ГК, що відноситься до прямих маркерів фіброзу печінки. Останні характеризують метаболізм позаклітинного матриксу (фіброгенез та фібриноліз) та/або зміни в зірчастих клітинах, що домінують у профіброзних клітинах. ГК являє собою глікозаміноглікан, підвищення рівня якого спостерігається при захворюваннях печінки різної етіології за наявності фіброзу печінки. Деградація ГК відбувається у синусоїдальних і ендотеліальних клітинах печінки за участю специфічних рецепторів.

Однак, сьогодні динаміка рівня ГК вивчена недостатньо.

Згідно отриманих нами даних, рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу на початку проведення потрійної ПВТ становив  $(60,83 \pm 4,50)$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) та був у 2,63 рази вищим, ніж у групи здорових осіб (рисунок 4.1).

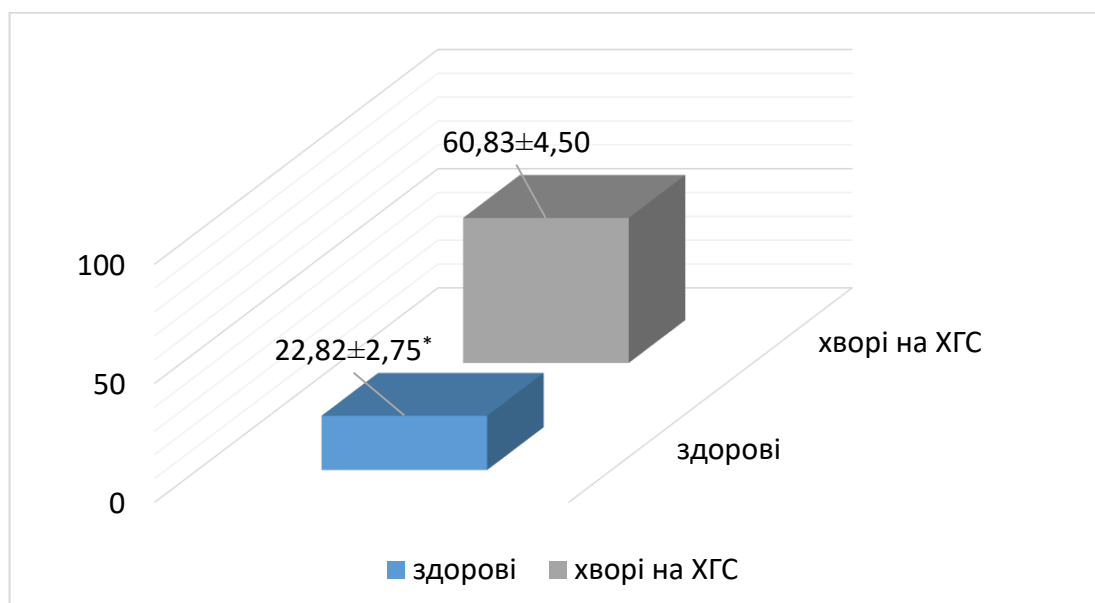


Рисунок 4.1 – Рівень ГК у хворих на ХГС та здорових осіб.

Примітка. \*  $p < 0,001$  між групами хворих на ХГС та здоровими.

Нами також не було виявлено відмінностей у рівні досліджуваного показника в залежності від віку серед здорових осіб.

Однак, серед обстеженої групи хворих на ХГС спостерігалось зростання рівня ГК у сироватці крові відповідно до віку. Так, якщо рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС першого періоду зрілого віку був 2,61 рази вищим, ніж відповідний показник у аналогічній за віком групи здорових осіб, то серед хворих другого періоду зрілого віку рівень ГК у сироватці крові був уже в 2,82 рази вищим у порівнянні з групою здорових другого періоду зрілого віку ( $p < 0,01$ ).

Вцілому, рівень ГК в сироватці крові хворих на ХГС другого періоду зрілого віку був у 1,12 разів вищим, ніж у пацієнтів першого періоду зрілого віку ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2.2).

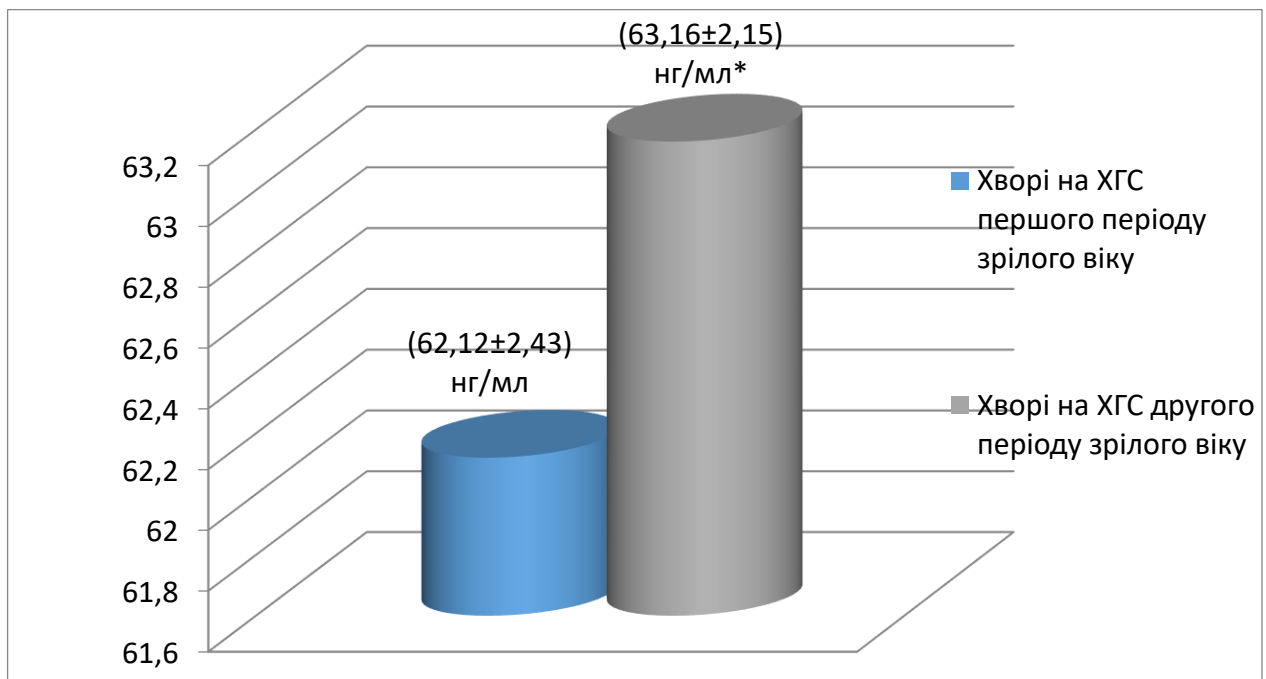


Рисунок 4.2 – Рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС, розподілених на групи згідно віку.

Примітка. \*  $p < 0,05$  між групами хворих на ХГС, розподілених на групи згідно віку

Кореляційний аналіз рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС у відповідності до вікової приналежності виявив прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ).

При проведенні клініко-демографічної характеристики хворих на ХГС залежно від рівня ГК у сироватці крові (ранжування із застосуванням квантилів) нами було встановлено достовірне збільшення середнього віку хворих, рівень ГК у сироватці крові яких був  $> 56,5$  нг/мл (другий, третій та четвертий квантилі по відношенню до першого) (таблиця 4.1). Так, середній вік хворих, рівень ГК у сироватці крові яких знаходився у діапазоні  $56,5 - 70,0$  нг/мл (другий квантиль), був у 1,30 рази вищим, ніж у хворих із рівнем ГК  $< 56,4$  нг/мл (перший квантиль). У хворих третього квантилю середній вік був вищим в 1,61 рази ( $p < 0,05$ ). У хворих четвертого квантилю, рівень ГК у сироватці крові яких був  $> 92,5$  нг/мл, середній вік був вищим в 2,22 рази.

Достовірної різниці між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС чоловіків та жінок не встановлено.

Максимальні значення АЛТ та АСТ в сироватці крові були зафіксовані серед хворих третього квантилю (рівень ГК =  $70,1 - 92,4$  нг/мл) та були в 1,58 рази вищими, ніж у хворих першого квантилю.

Нами спостерігалось поступове зростання величини dRk у хворих на ХГС з першого квантилю, та її нормалізація у пацієнтів четвертого квантилю. При цьому, в останній групі пацієнтів величина dRk була в рази більшою у порівнянні з пацієнтами, які входили до першого квантилю.

Нами було виявлено достовірне збільшення кількості хворих з високим вірусним навантаженням відповідно до зростання рівня ГК у сироватці крові ( $p < 0,01$ ). У четвертому квантилі хворих на ХГС з високим вірусним навантаженням було 88,2%, що у 2,0 рази більше, ніж у першому квантилі. Стосовно хворих з низьким вірусним навантаженням нами отримані протилежні результати: таких у першому квантилі було 56,2%, що у 5,0 разів більше в порівнянні з четвертим квантилем.

Таблиця 4.1 – Клініко-демографічна характеристика хворих на ХГС залежно від рівня ГК у сироватці крові за кватильним розподілом

Показники		Розподіл хворих за вмістом ГК у сироватці крові (нГ/мл)			
		<56,4	56,5-70,0	70,1-92,4	>92,5
		1 кватиль (n=16)	2 кватиль (n=18)	3 кватиль (n=15)	4 кватиль (n=17)
Вік, роки	M±σ	22,5±9,7	24,8±10,2	35,2±11,8	48,4±11,6
Стать:	n(%)	7(43,8)	10(55,6)	9(60)	10(58,8)
жінки					
чоловіки		9(56,3)	8(44,4)	6(40)	7(41,2)
Вірусне навантаження:	n(%)	7(43,8)	11(61,1)	13(86,7) **	15(88,2) **
>600×10 <sup>3</sup> IU/ml					
≤ 600×10 <sup>3</sup> IU/ml		9(56,2)	7(38,9)	2(13,3) **	2(11,8) **
АЛТ, Од/л	M±m	72,7±1,21	84,4±0,35	102,4±1,31*	63,3±0,25
АСТ, Од/л	M±m	49,58±1,45	65,1±0,63	78,3±1,12*	64,6±0,12
АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітиса)	M±m	0,68±0,35	0,77±0,29	0,76±0,43	1,02±0,19***
Нон-респондери	n(%)	0	1(5,6)	1(6,7)	4(23,5) *

Примітки:

1. \* -  $p < 0,05$  між групами хворих третього та першого кватилью;
2. \*\* -  $p < 0,01$  між групами хворих першого та третього, четвертого кватилью;
3. \*\*\* -  $p < 0,05$  між групами хворих четвертого та першого кватилью.

Оцінюючи успішність проведення потрібної ПВТ, було встановлено збільшення кількості хворих на ХГС, у яких не досягнуто СВВ, відповідно до

зростання рівня ГК у сироватці крові ( $p < 0,01$ ). Так, у четвертому квартилі (рівень ГК у сироватці крові  $> 92,5$  нг/мл) було 23,5% (4 особи) нон-респондерів, що в 4,20 рази перевищувало кількість хворих, які не відповіли на ПВТ, у другому квартилі (рівень ГК в сироватці крові = 56,5 - 70,0 нг/мл).

У результаті проведеного кореляційного аналізу рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС та величиною dRk виявлено прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,05$ ) між відповідними показниками.

Аналіз залежності рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС від ступеня фіброзу печінки виявив, що зі збільшенням ступеня фіброзу спостерігається зростання рівня ГК у сироватці крові.

Так, вже у хворих з морфологічними ознаками фіброзу печінки (F2) рівень ГК у сироватці крові був в 1,21 рази вищим, ніж у групі пацієнтів з відсутністю або початковим фіброзом (F0 - F1) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3). При вираженому фіброзі F3 рівень ГК у сироватці крові був уже в 1,47 разів вищим, ніж при початкових стадіях фіброзу (F0 - F1). Найвищий рівень ГК у сироватці крові був нами зафіксований у групі хворих з морфологічними ознаками цироза печінки (F4) і становив ( $98,47 \pm 11,68$ ) нг/мл, що у 2,06 разів більше у порівнянні з пацієнтами зі стадією фіброзу F0 - F1 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.3, таблиця 4.2).

Проведений нами аналіз встановив, що рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС зростав відповідно до збільшення фібротичних змін в тканині печінки в обох вікових групах. Так, серед хворих першого періоду зрілого віку без ознак фіброзу або з початковим фіброзом (F0 - F1) її рівень був в 2,03 рази вищим, ніж серед здорових тієї ж вікової групи ( $p < 0,001$ ). Пацієнти першого періоду зрілого віку зі ступенем фіброзу печінки F2 мали рівень ГК у сироватці крові вже в 2,42 рази більший, ніж здорові особи такого ж віку ( $p < 0,001$ ). Серед групи хворих першого періоду зрілого віку з морфологічними ознаками вираженого фіброзу печінки (F3) рівень ГК був у 2,95 рази більший порівняно зі здоровими особами того ж віку ( $p < 0,001$ ). Найвища різниця у даній віковій групі спостерігалась серед хворих на ХГС з циротичними змінами та складала 4,26 рази ( $p < 0,001$ ).

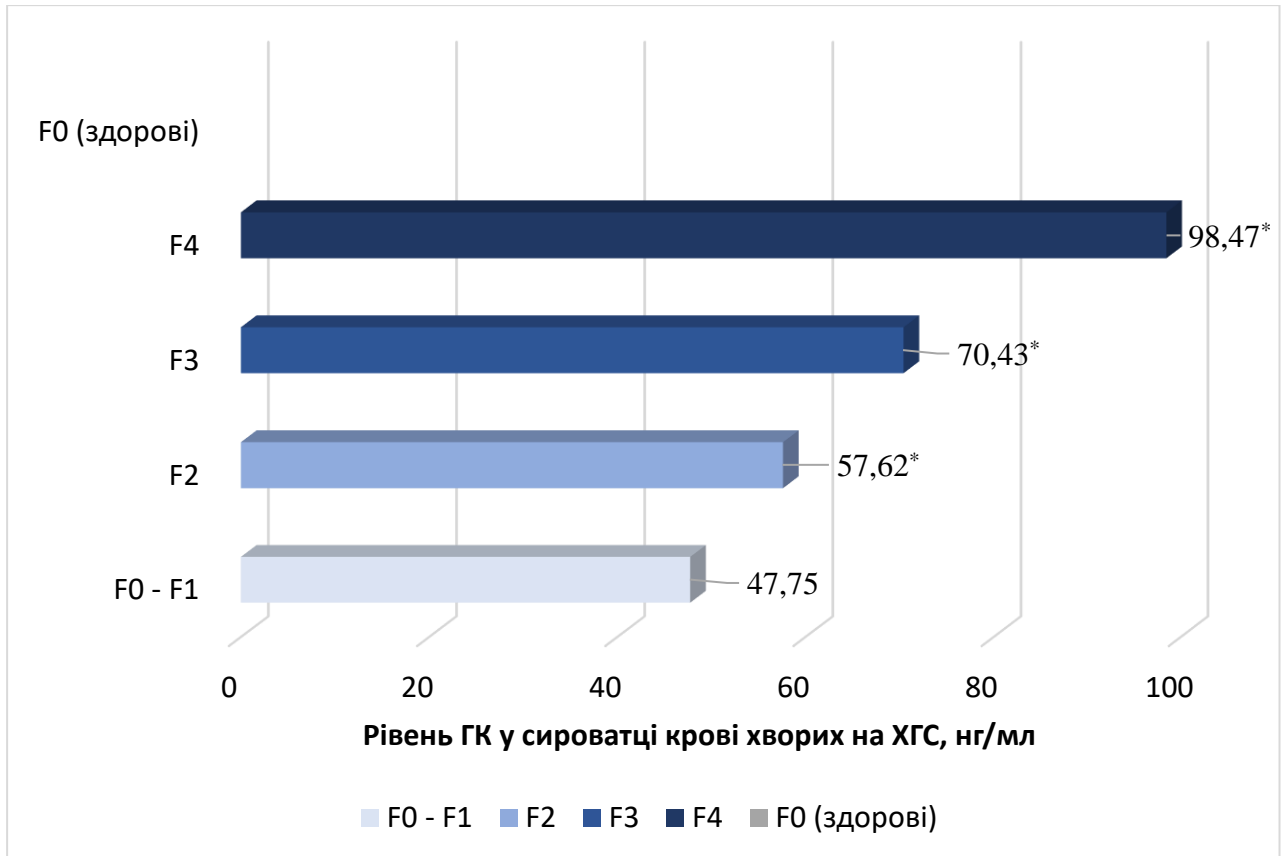


Рисунок 4.3 - Рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС в залежності від ступеня фіброзу печінки.

Примітка. \*  $p < 0,05$  між групами хворих на ХГС зі ступенем фіброзу F0 - F1 та групами хворих на ХГС зі ступенем фіброзу F2, F3, F4.

Аналогічна картина спостерігалася і у хворих другого періоду зрілого віку. Так, в групі хворих без ознак фіброзу або з початковим фіброзом (F0 - F1) рівень ГК у сироватці крові був у 2,15 рази вищий, ніж серед здорових тієї ж вікової групи (таблиця 4.2). Серед пацієнтів зі ступенем фіброзу F2 це відношення склало 2,51 рази. Рівень ГК у пацієнтів другого періоду зрілого віку з вираженим фіброзом печінки (F3) був у 3,03 рази вищим в порівнянні зі здоровими особами. При наявності циротичних змін в тканині печінки (F4) відношення рівнів ГК в сироватці крові між хворими другого періоду зрілого віку та здоровими аналогічного віку становило 4,83 рази ( $p < 0,001$ ).

Нами також було встановлено достовірно вищий рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС другого періоду зрілого віку при всіх стадіях фіброзу

печінки. При F0 - F1, F2 та F3 він був у 1,1 рази вищий, а при F4 - в 1,18 рази ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2 - Рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС та здорових, розподілених за віковою ознакою (нг/мл)

Вік	Ступінь фіброзу печінки			
	F0 - F1	F2	F3	F4
22 - 35 років (хворі на ХГС)	44,25±1,41	52,91±1,23	64,35±0,42	93,14±3,43
22 - 35 років (здорові)	21,84±1,78**			
36 - 60 років (хворі на ХГС)	48,89±1,73*	57,12±1,13*	69,12±1,81*	109,98±4,01*
36 - 60 років (здорові)	22,79±1,52**			

Примітки:

1. \* $p < 0,05$  між групами хворих на ХГС, розподілених за віковою ознакою;
2. \*\* $p < 0,001$  між групами хворих на ХГС та здоровими, розподілених за віковою ознакою

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз динаміки рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС під впливом потрійної ПВТ. Було встановлено, що після дванадцятитижневого курсу ПВТ рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС знизився у 1,03 і становив (57,98±3,66) нг/мл, однак, був у 2,53 рази вищим, ніж у здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

На кінцевому етапі дослідження (24 тижні після закінчення курсу потрійної ПВТ) ми спостерігали ще більш виражене зниження рівня ГК – (54,95±3,37) нг/мл, що було у 1,09 разів нижчим, ніж на початку лікування та у 1,06 разів нижчим, ніж в кінці ПВТ. Однак, рівень ГК був ще у 2,4 рази вищим, ніж у здорових осіб ( $p < 0,001$ ) (таблиця 4.3).

Таблиця 4. 3 - Зміни рівня ГК у пацієнтів з фіброзними змінами печінки (F1 - F4) у відповідності до етапів спостереження

Ступінь фіброзу, дані ФЕГ.	Рівень ГК, нг/мл		
	Початок ПВТ	Через 12 тижнів після початку ПВТ	Через 24 тижні після закінчення ПВТ
F0 – F1 (n=24)	47,75±0,92	45,93±0,91**	43,4±0,93**
F2 (n=24)	57,62±1,96	55,42±2,0**	52,95±2,06**
F3 (n=12)	70,43±2,77	68,43±2,62**	65,37±2,81**
F4 (n=6)	98,47±11,68	95,47±12,1**	88,3±9,82**
Здорові (n=21)	22,79±2,72*	22,84±2,63*	22,88±2,69*

Примітки:

1. \* $p < 0,001$  між хворими на ХГС та здоровими;
2. \*\* $p < 0,05$  між хворими на ХГС зі ступенем фіброзу F0 - F1 та хворими на ХГС зі ступенем фіброзу F2, F3, F4.

У результаті проведеного кореляційного аналізу рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС у відповідності до етапу спостереження виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ) між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС з різним ступенем фіброзу та періодом спостереження.

Встановлено, що рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС достовірно корелює із тривалістю призначеної ПВТ та третім етапом моніторингу ( $r = 0,99$ ;  $p < 0,05$ ).

### Резюме

Проведене нами дослідження виявило підвищення рівня ГК в сироватці крові хворих на ХГС у 2,63 рази порівняно зі здоровими особами. У хворих на ХГС спостерігалось зростання рівня ГК в сироватці крові відповідно віку, з 2,61 разів у першому періоді зрілого віку і до 2,82 разів — у другому. Виявлено також достовірне збільшення середнього віку хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці



крові  $> 56,5$  нг/мл. Отримані дані дали можливість встановити сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС та віком ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірне збільшення кількості хворих з високим вірусним навантаженням відповідно до зростання рівня ГК у сироватці крові ( $p < 0,01$ ).

Рівень ГК в сироватці крові у хворих на ХГС зростав в 1,2 - 2,06 рази відповідно до стадії фіброзу печінки. Рівень ГК в сироватці крові хворих на ХГС зростав відповідно збільшенню фібротичних змін в тканині печінки в обох вікових групах (у 2,03 – 4,26 рази у групі хворих першого періоду зрілого віку та в 2,15 – 4,83 рази у групі хворих другого періоду зрілого віку).

Отримані дані можуть свідчити про виражений зв'язок між рівнем ГК та фіброгенезом у печінці в хворих на ХГС та про залежність рівня ГК у хворих на ХГС від стадії фіброзу та віку.

Проведення потрійної ПВТ супроводжувалося зниженням рівня ГК у сироватці крові у 1,06 рази в кінці лікування та у 1,09 рази після 24 тижнів спостереження. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ) між рівнем ГК (у відповідності до ступеня фіброзу печінки) та етапом проведення потрійної ПВТ.

Був встановлений вплив рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС на результати проведення потрійної ПВТ. Спостерігалось збільшення кількості нон-респондерів у 4,2 рази серед хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці крові  $> 70$  нг/мл.

Основні результати розділу опубліковані у наступних працях:

1 Мороз Л.В., Бондарук І.Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрійної противірусної терапії. Гепатологія. 2018. № 4. Вип. 42. С. 6-11.

2 Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Гепатологія. 2019. № 2. Вип. 44. С. 28-34.

ЗМороз Л. В., Бондарук І. Ю. Статеві - вікові особливості рівня гіалуронової кислоти у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С при різних ступенях фіброзу печінки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019. № 4. С. 600-604.

## РОЗДІЛ 5

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФІЧНОСТІ ТА ЧУТЛИВОСТІ НЕІНВАЗИВНИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Відомо, що ХГС характеризується швидкими темпами прогресування фіброзу печінки внаслідок тривалого поєднання імуноклітинного та деструктивного процесу і, головним чином, посиленої продукції зірчастими клітинами колагенів та інших компонентів позаклітинного матриксу з подальшим їх надмірним накопиченням, що призводить до порушення цитоархітекtonіки печінки і розвитку її цирозу [106]. Серед факторів, що впливають на перебіг ХГС і, особливо, на відповідь на потрійну ПВТ, вагоме значення має інтенсивність фіброгенезу у печінці інфікованої людини.

З появою високоефективних ПППД актуальним стає виявлення ранніх фіброзних змін в печінці, що передують цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

Відомі сьогодні неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки включають ФЕГ та серологічні маркери. ФЕГ за допомогою FibroScan належить до прямих методів оцінки фіброзу печінки. Метод дозволяє визначити наявність фіброзу за допомогою вібраційних імпульсів, оцінити еластичні властивості печінки і темп прогресування фіброзу [27]. Однак вплив надмірної ваги пацієнта і стеатозу печінки на показники ФЕГ дещо обмежують використання даного методу.

Тому продовжується пошук чутливих неінвазивних методів діагностики фіброзу, результати яких могли б тісно корелювати з даними біопсії печінки.

У більшості літературних оглядів відображена прогностична роль сироваткових маркерів лише вираженого фіброзу/цирозу печінки (стадія F3 - F4) [27, 57, 59, 62, 101, 106]. Отож, важливість встановлення загальноприйнятих порогових концентрацій маркерів для розмежування норми та патології,

визначення початкових стадій фіброзу у хворих на ХГС залишається актуальною.

### **5.1 Характеристика діагностичної інформативності непрямих (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, коефіцієнт де Рітіса) маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С**

З метою встановлення діагностичної інформативності методу визначення величини АЛТ в сироватці крові для верифікації різних стадій фіброзу печінки у хворих на ХГС нами був проведений ROC-аналіз з побудовою відповідних кривих.

Нами встановлено, що у хворих на ХГС з відсутністю або початковими ознаками фіброзу печінки (F0 - F1) визначення величини АЛТ в сироватці крові показало чутливість (вірогідність вірно позитивного результату) на рівні 75,68 %, а специфічність (вірогідність вірно негативного результату) на рівні 69,32 %. Площа під кривою (AUC) становила 0,320, що вказувало на дуже низьку діагностичну інформативність даного методу ( $p=0,092$ ) для визначення початкових стадій фіброзу печінки.

Ще нижчими виявились чутливість та специфічність визначення величини АЛТ в сироватці крові при встановленні ступеня фіброзу печінки F2, що складала 69,82% та 58,48%, відповідно. AUC становила 0,420. Це доводило низьку діагностичну інформативність методу ( $p=0,084$ ).

Низька діагностична інформативність методу визначення величини АЛТ в сироватці крові була також при встановленні циротичних змін в печінці (F4) (AUC=0,325,  $p=0,076$ ). Чутливість методу склала 68,45%, а специфічність - 67,49%.

У той же час, в групі хворих з наявністю ознак вираженого фіброзу печінки (F3) нами була встановлена висока чутливість та специфічність методу визначення рівня АЛТ в сироватці крові (97,71% та 96,42%, відповідно). Площа під кривою становила 0,906, що вказувало на високу діагностичну

інформативність даного методу ( $p < 0,001$ ) саме у пацієнтів з вираженим фіброзом печінки (F3) (рисунок 5.1).

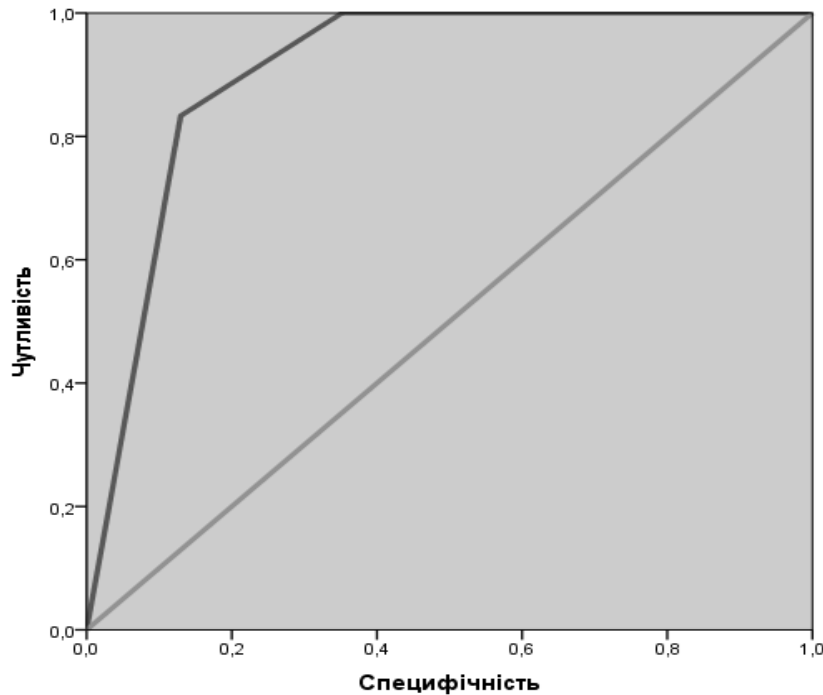


Рисунок 5.1 – ROC-крива: визначення рівня АЛТ у хворих на ХГС зі ступенем фіброзу F3.

Подібна картина спостерігалася і стосовно методу визначення величини АСТ в сироватці крові хворих на ХГС, що показав дуже низьку інформативність ( $AUC=0,125$ ) при відсутності або початковому фіброзі печінки F0 - F1 ( $p=0,099$ ). Специфічність методу склала 58,65%, а чутливість - 77,48 %.

У хворих зі ступенем фіброзу печінки F2 даний метод також мав низьку інформативність ( $AUC=0,210$ ,  $p=0,089$ ), зі специфічністю 68,67% та чутливістю 66,43%.

Однак, вже при вираженому фіброзі печінки (F3) чутливість даного методу становила 83,51%, а специфічність - 82,12%. Площа під кривою становила 0,809, що вказувало на хорошу діагностичну інформативність даного методу ( $p=0,0428$ ) при визначенні вираженого фіброзу печінки у хворих на ХГС (рисунок 5.2).

Дещо нижчою виявились чутливість та специфічність визначення величини АСТ в сироватці крові у пацієнтів з цирозом печінки (F4), вони

становили 78,23% та 75,25%, відповідно. Площа під кривою складала 0,817, що також доводило хорошу діагностичну інформативність методу визначення величини АСТ в сироватці крові для встановлення цирозу печінки (F4) у хворих на ХГС (p=0,011) (рисунок 5.3).

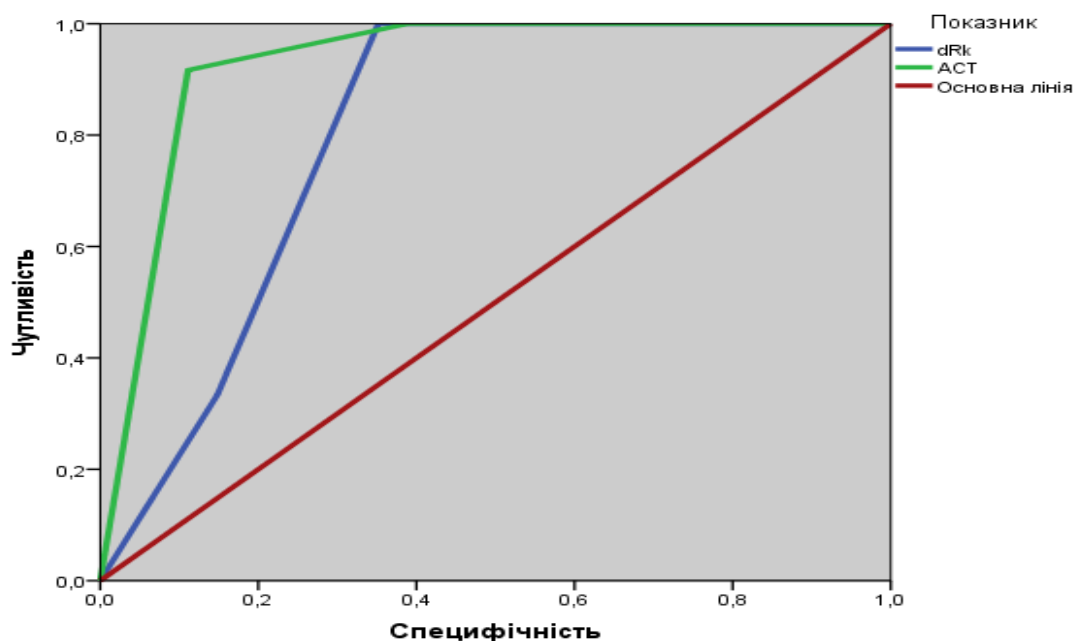


Рисунок 5.2 – ROC-крива: визначення рівня АСТ та dRk у хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F3

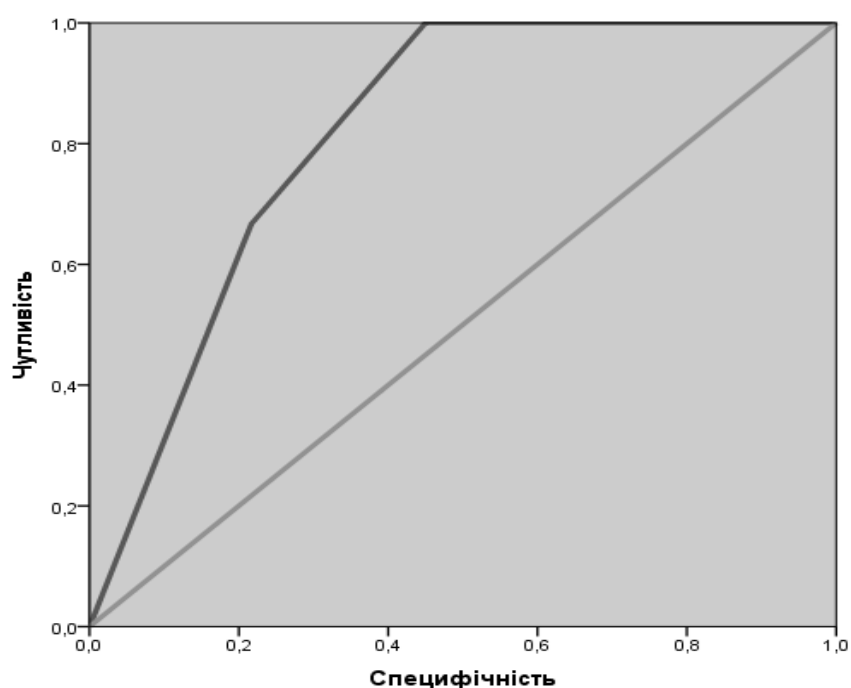


Рисунок 5.3 – ROC-крива: визначення рівня АСТ у хворих на ХГС зі ступенем фіброзу F4.

Побудова нами відповідних ROC-кривих встановила низьку діагностичну інформативність методу визначення величини dRk у хворих на ХГС практично при всіх стадіях фіброзу печінки. Так, за відсутності фіброзу печінки або на початкових його стадіях (F0 - F1) чутливість даного методу становила 59,45%, а специфічність - 76,49% (AUC=0,380, p=0,086). Практично аналогічна картина була нами встановлена і для циротичних змін в печінці (F4), коли чутливість визначення величини dRk була 67,65%, а специфічність - 78,59% (AUC= 0,125, p= 0,098).

Чутливість та специфічність методу визначення величини dRk у хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F2 також були низькими (58,63 % та 56,48 %, відповідно), а площа під кривою становила 0,646, та вказувала на слабку діагностичну інформативність даного методу (p=0,043) (рисунок 5.4).

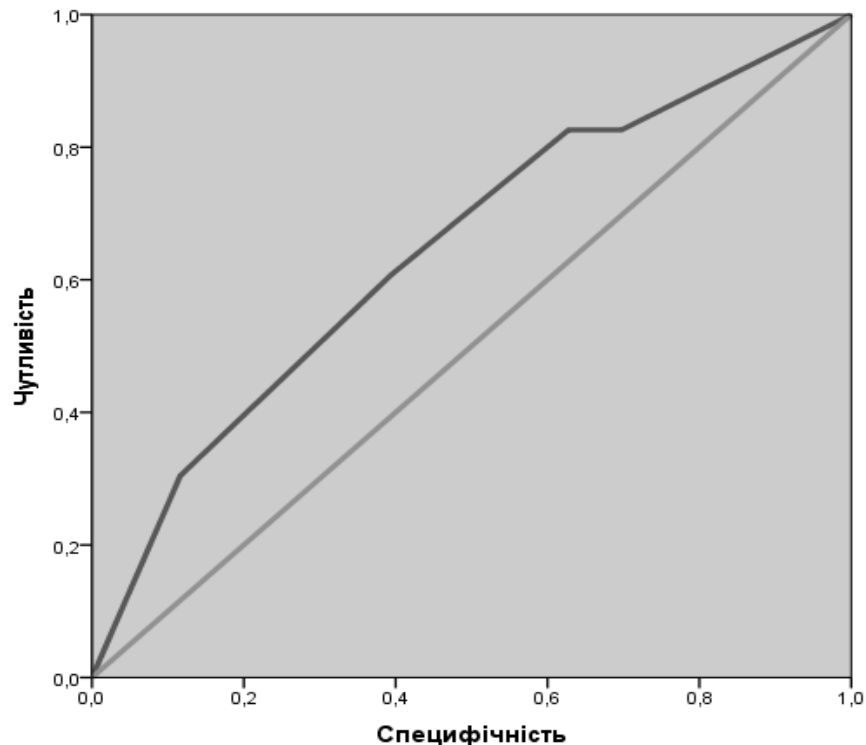


Рисунок 5.4 – ROC-крива: визначення величини dRk у хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F2

Визначення величини dRk у хворих на ХГС показало високу чутливість (93,23%) та специфічність (91,14 %) при встановленні стадії вираженого фіброзу печінки (F3). Площа під кривою складала 0,928, що вказувало на найвищу діагностичну інформативність даного методу встановлення вираженого фіброзу печінки F3 ( $p=0,033$ ) (рис 5.2).

Порівняння діагностичної інформативності методів визначення непрямих маркерів при різних стадіях фіброзу печінки у хворих на ХГС зафіксувало, що для встановлення відсутності або початкових стадій фіброзу печінки (F0 - F1) кращу діагностичну інформативність мало визначення величини dRk, що було в 1,19 рази вище визначення рівня АЛТ, а також в 3,04 рази вище визначення рівня АСТ в сироватці крові. Визначення величини dRk показало вищу діагностичну інформативність і для встановлення ступеня фіброзу печінки F2: в 3,08 рази порівняно з визначенням рівня АСТ, та в 1,54 рази порівняно з визначенням рівня АЛТ в сироватці крові хворих на ХГС. Нами не було встановлено достовірної різниці в діагностичній інформативності визначення непрямих маркерів для встановлення вираженого фіброзу печінки (F3). За нашими даними для встановлення циротичних змін в тканині печінки визначення рівня АСТ в сироватці крові показало діагностичну інформативність в 2,51 рази вищу, ніж визначення рівня АЛТ в сироватці крові, та в 6,54 рази вищу, ніж визначення величини dRk у хворих на ХГС.

## **5.2 Характеристика діагностичної інформативності методу фіброеластографії та методу визначення рівня гіалуронової кислоти в сироватці крові, в якості прямих маркерів фіброзу печінки, у хворих на хронічний вірусний гепатит С**

Визначення діагностичної інформативності прямих маркерів для верифікації ступеня фіброзу печінки встановило наступне: проведений ROC-аналіз з побудовою відповідних кривих показав високу інформативність визначення досліджуваного показника, а саме рівня ГК в сироватці крові,



практично на всіх стадіях фіброзу печінки у хворих на ХГС. Так, згідно отриманих нами даних, чутливість визначення рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F0 - F2 становила 91,23 %, а специфічність, відповідно, 90,46 % (рисунок 5.5).

Площа під кривою складала 0,914, що вказувало на найвищу діагностичну інформативність даного методу для встановлення вираженого фіброзу печінки F0 - F2 ( $p < 0,001$ ).

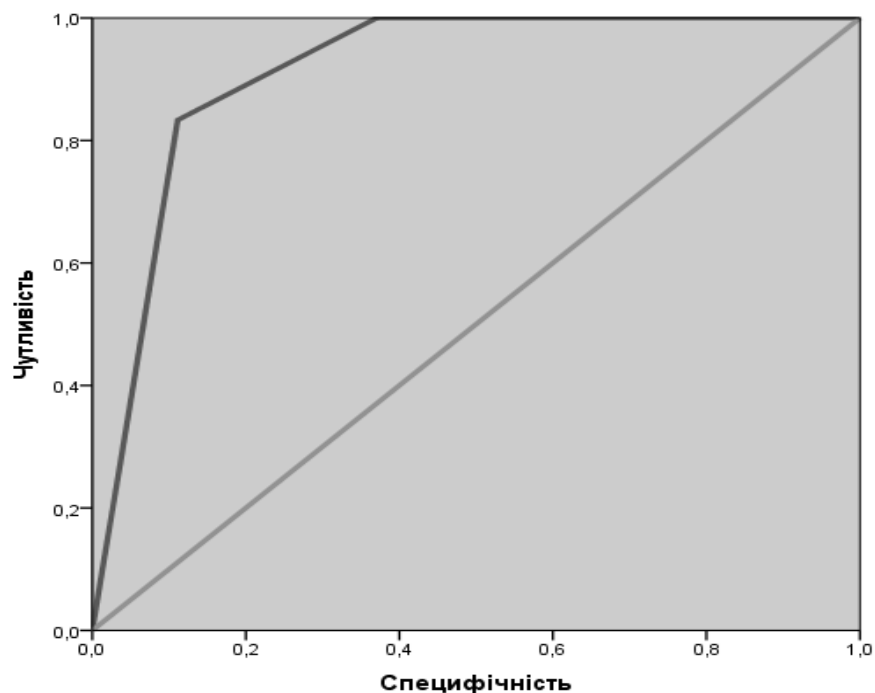


Рисунок 5.5 – ROC-крива: визначення рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F0 - F2

Чутливість визначення ступеня фіброзу печінки методом ФЕГ у пацієнтів з ХГС зі ступенем фіброзу F0 - F2 становила лише 74,33 % , а специфічність - 77,25 % (рисунок 5.6). Площа під кривою складала 0,817, що вказувало на хорошу діагностичну інформативність даного методу встановлення ступеня фіброзу печінки F0 - F2 ( $p = 0,011$ ). Нами встановлено, що діагностична інформативність визначення рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС в 1,12 рази перевищувала значимість встановлення ступеня фіброзу печінки методом ФЕГ у групі хворих на ХГС з зі ступенем фіброзу F0 - F2.

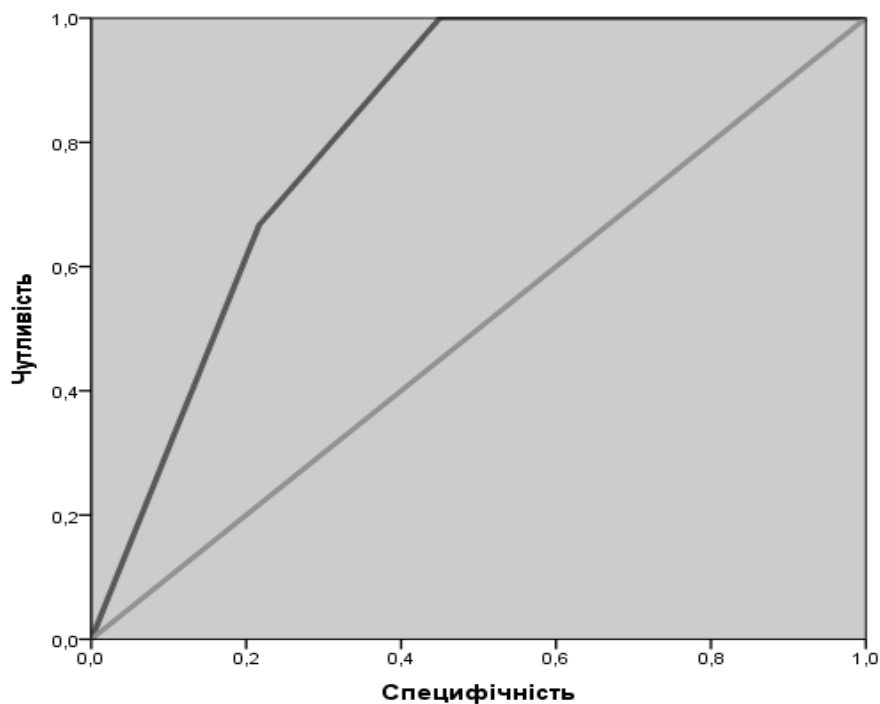


Рисунок 5.6 - ROC-крива: визначення ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС методом ФЕГ (ступінь фіброзу F0 - F2)

Протилежна картина спостерігалась при вираженому ступені фіброзу печінки (F3). У групі пацієнтів з ХГС зі ступенем фіброзу печінки F3 значимість визначення рівня ГК у сироватці крові мала прийнятну діагностичну інформативність ( $AUC=0,720$  ( $p=0,0098$ )). Чутливість даного методу визначення ступеня фіброзу печінки у цих пацієнтів складала 72,21 %, а специфічність - 74,71 % (рисунок 5.7).

В той же час, характеристики для методу ФЕГ у пацієнтів відповідної групи становили: чутливість - 98,32 %, специфічність - 91,45 % (рисунок 5.8). Площа під кривою складала 0,944, що вказувало на хорошу діагностичну інформативність даного методу встановлення вираженого фіброзу печінки F3 ( $p=0,001$ ), та було 1,31 рази вище значимості виявлення ступеня фіброзу печінки методом визначення вмісту ГК в сироватці крові у групі хворих на ХГС з зі ступенем фіброзу печінки F3.

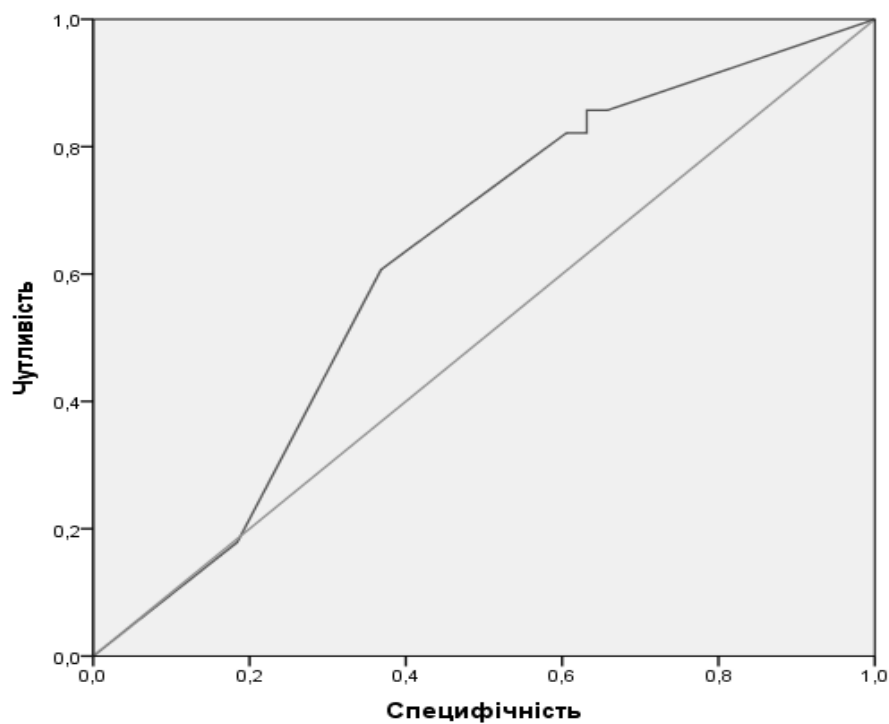


Рисунок 5.7 – ROC-крива: визначення рівня ГГ у сироватці крові хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F3

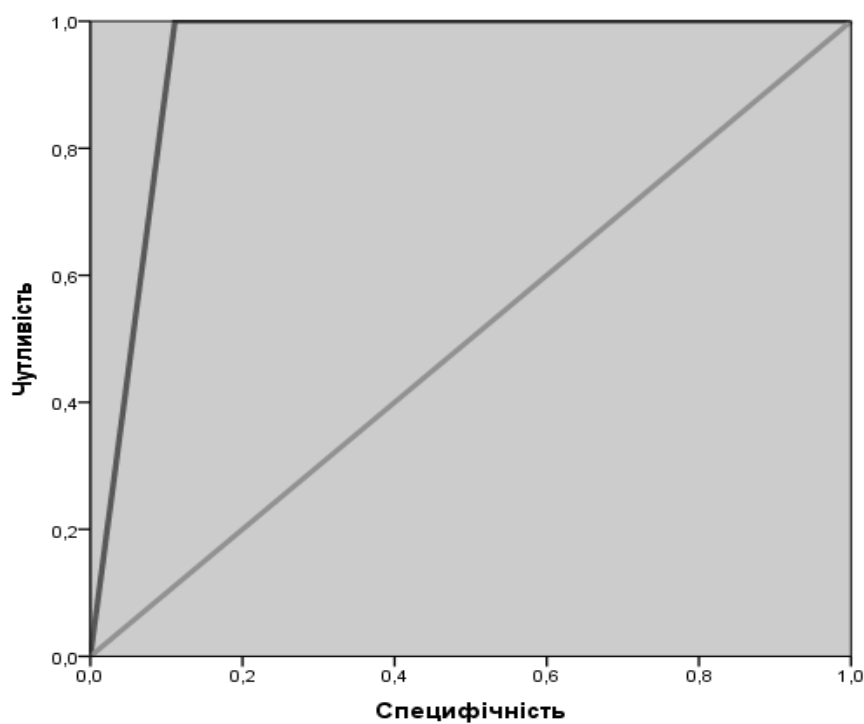


Рисунок 5.8 – ROC-крива: визначення ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС методом ФЕГ (ступінь фіброзу F3)

Для обстежених хворих з циротичними змінами в тканині печінки (ступінь фіброзу F4) нами було визначено високу чутливість та специфічність обох методів діагностики, що порівнювалися. За нашими даними чутливість та специфічність визначення рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС для встановлення наявності циротичних змін в тканині печінки (F4) збільшувалась порівняно з F3 та становила 88,23 % та 92,12 %, відповідно.

Площа під кривою складала 0,917, що вказувало на найвищу діагностичну інформативність даного методу встановлення вираженого фіброзу печінки F4 ( $p=0,001$ ) (рисунок 5.10).

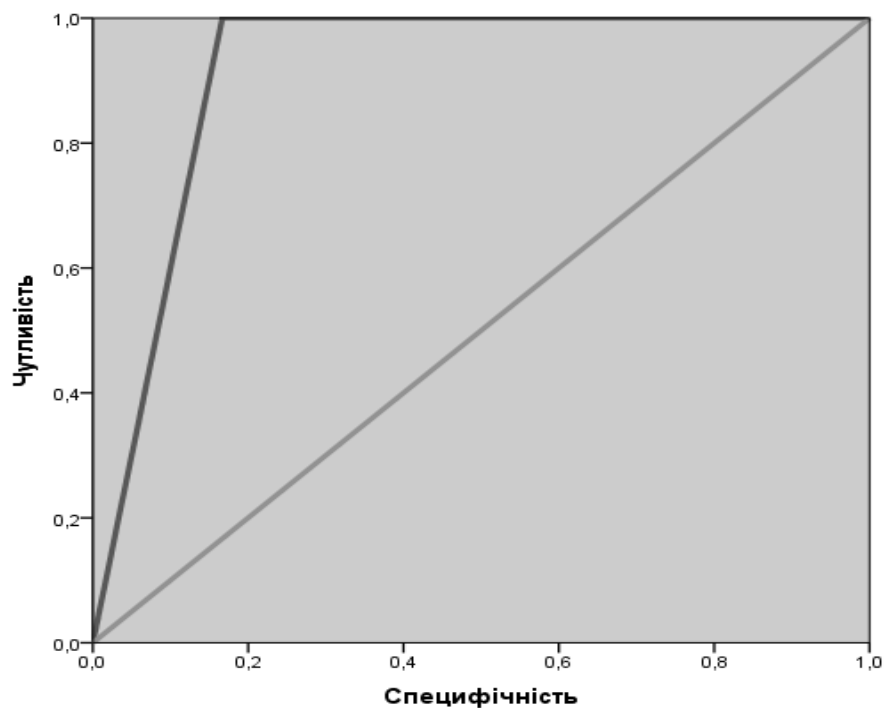


Рисунок 5.10 – ROC-крива: визначення рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F4

Чутливість та специфічність визначення ступеня фіброзу методом ФЕГ для цієї ж когорти пацієнтів становили 87,78 % та 91,45 % відповідно. Площа під кривою складала 0,900, що також вказувало на найвищу діагностичну інформативність даного методу встановлення вираженого фіброзу печінки F4 ( $p=0,001$ ) (рисунок 5.11). Нами не було встановлено достовірної різниці в

чутливості та специфічності обох методів діагностики фіброзу печінки у хворих на ХГС з ознаками фіброзу печінки F4.

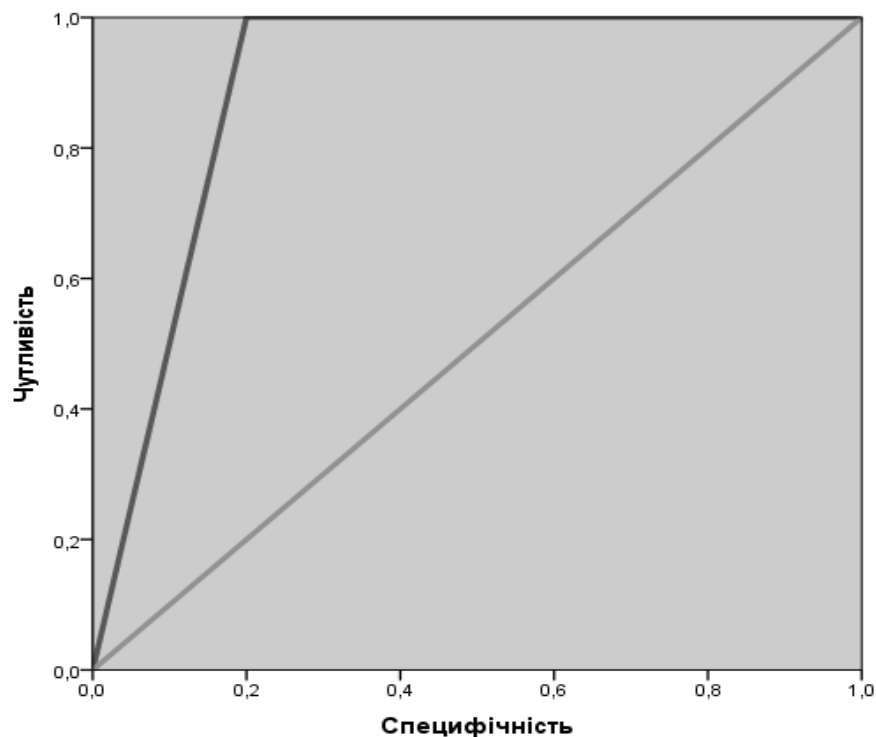


Рисунок 5.11 – ROC-крива: визначення ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС методом ФЕГ (ступінь фіброзу F4)

З метою верифікації ступенів фіброзу печінки (F1 – F4) нами проведено визначення межового рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС (cut-off value GA). Критерієм встановлення порогу відсічення був баланс між чутливістю та специфічністю (точка пересічення двох кривих: по осі X – поріг відсічення, по осі Y – чутливість або специфічність моделі).

Таким чином, межовий рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F1 становив 47,25 нг/мл (чутливість 79%, специфічність 64%). Точка відсічення для показника рівня ГК у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F2 знаходилася на рівні 52,55 нг/мл (чутливість 72%, специфічність 69%). Величина даного показника у пацієнтів зі ступенем фіброзу F3 становила 55,85 нг/мл (чутливість 70%, специфічність 65%). Для пацієнтів зі

ступенем фіброзу печінки F4 межовий рівень ГК становив 65,5 нг/мл (чутливість 83,3 %, специфічність 80%).

### Резюме

В процесі наукового дослідження встановлена найвища діагностична інформативність для методу визначення величини АЛТ у хворих на ХГС лише у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 (AUC= 0,906 (p<0,001)). Високу діагностичну інформативність методу визначення величини АСТ в сироватці крові хворих на ХГС встановлено для пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 (AUC=0,809, p=0,042) та F4 (AUC=0,817, p=0,011). Діагностично найвищу інформативність методу визначення величини dRk у хворих на ХГС виявлено у пацієнтів зі ступенем печінки F3: AUC=0,928 (p=0,033).

Нами також встановлена висока діагностична інформативність методу визначення рівня ГК в сироватці крові для оцінки ступеня фіброзу у хворих на ХГС (AUC=0,720-0,917, p<0,01). Визначено, що у пацієнтів з ХГС з відсутністю або початковими ознаками фіброзу печінки (F0 - F2) достовірно вища чутливість та специфічність діагностики фіброзу печінки спостерігалась при визначенні рівня ГК в сироватці крові, в порівнянні з методом ФЕГ (AUC =0,914 проти AUC=0,817(p<0,05)), діагностична інформативність даного методу була в 1,12 рази вищою. У той час як у хворих на ХГС з вираженим фіброзом печінки (F3) діагностична інформативність методу ФЕГ була в 1,31 рази вищою (AUC=0,944 проти AUC=0,720 (p<0,01)).

Основні результати розділу опубліковані у наступних працях:

1 Moroz L. V., Bondaruk I. Yu. Comparison of diagnostic informative value of the methods for the determination of direct (hyaluronic acid) and indirect (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, de Rithis coefficient) of liver fibrosis markers in patients with chronic viral hepatitis C. Journal of Education, Health and Sport. 2019. No. 9. Issue 5. P. 676-688.

2 Moroz L. V., Bondaruk I. Yu., Popovich A. A. Comparison of the diagnostic efficiency of various noninvasive methods for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C. Journal of Education, Health and Sport. 2019. No. 9. Issue 6. P. 546-555.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

НСV-інфекція залишається однією з основних проблем сучасної гепатології у зв'язку зі значною поширеністю: майже 1 млрд. інфікованих вірусом гепатиту С, за даними різних дослідників, та близько 200 млн. хворих на ХГС у світі [70, 72]. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці, прогнозуванні та лікуванні НСV-інфекції, невпинно зростає кількість хворих з термінальними стадіями захворювання: НСV-індукованим цирозом печінки (близько 27 % усіх випадків цирозу) та гепатоцелюлярною карциномою (близько 25 % усіх випадків гепатоцелюлярної карциноми), що обумовлює високу летальність даних хворих [73].

Призначення ПВТ залишається єдиним дієвим інструментом в лікуванні хворих на ХГС, але застосування до останнього часу подвійної ПВТ (пег-ІФН та рибавірин) у хворих з 1-м генотипом вірусу давало можливість досягнення СВВ лише у 40 – 50 % хворих, та супроводжувалося цілою низкою небажаних явищ, що в деяких випадках змушувало переривати курс терапії [76].

Впровадження в лікування схем ПВТ зі застосуванням ПППД, зокрема інгібіторів полімерази NS5B (софосбувір) за даними багатьох клінічних досліджень дозволило підвищити частоту СВВ у хворих саме з 1-м генотипом вірусу до 87 - 92% [8, 87]. При цьому, проведення потрібної ПВТ показало добрий профіль безпеки для печінки та незначну кількість небажаних явищ [87]. Затвердження програми «Державна цільова соціальна програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року», що діє відповідно до Постанови КМУ № 637 від 29.04.2013 р., відкрило більш широкий доступ до лікування хворих в Україні та надало можливість оцінити його ефективність.

За даними реальної клінічної практики, що були отримані вітчизняними дослідниками на малій кількості хворих на ХГС (17 осіб) СВВ була досягнута у



100 % хворих [14]. Автори вказують на відсутність значимості предикторів ефективності стандартної подвійної ПВТ за умови включення в схему терапії ПППД.

Результати проведеного нами дослідження також вказують на високу ефективність застосування потрійної ПВТ у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу, оскільки СВВ була досягнута у 91% (n=60) обстежених хворих.

На нашу думку, одним з чинників невдачі потрійної ПВТ може бути інфікування хворих 1в підтипом вірусу гепатиту С. Це співпадає з даними великого клінічного дослідження, що виявило на 10 % нижчу частоту СВВ при потрійній терапії з софосфувіром у групі наївних хворих на ХГС з 1в генотипом у порівнянні з 1а генотипом [29]. Отримані у цьому дослідженні результати протирічать даним про те, що частота СВВ при потрійній терапії із застосуванням інгібітора NS3-протеази у хворих з 1а генотипом нижче, завдяки меншій противірусній активності препаратів цієї групи проти даного підтипа вірусу [13]. За даними EASL, різниця у частоті отримання СВВ між даними підтипами вірусу може пояснюватися варіантом в позиції 316 NS5B - полімерази, згідно котрої штами підтипу 1а стабільні (С316), а штами підтипу 1в поліморфні (С316N/H) [66]. При цьому, структурний аналіз вказував, що поліморфні штами порушують здатність софосбувіра взаємодіяти з активною ділянкою NS5B - полімерази [103].

Залишаються повністю не визначеними предиктори ефективності потрійної ПВТ зі застосуванням софосбувіра. Відсутні роботи, в яких вказуються чіткі клінічні та загальнолабораторні характеристики хворих з неуспішністю лікування.

За нашими даними у хворих, які не досягли СВВ простежувалися певні закономірності. Перш за все, були встановлені гендерні особливості, що виражалися в тому, що серед нон-респондерів у 2,0 рази більше було чоловіків, в той же час серед обстежених нами жінок в 1,70 рази більше було тих, які відповіли на потрійну ПВТ. При цьому, середній вік хворих на ХГС, які не

відповіли на терапію був в 1,48 рази вищим, ніж у тих, які відповіли, та серед них були лише особи другого періоду зрілого віку.

Встановлено залежність досягнення СВВ від тривалості захворювання: при тривалості хвороби до 10 років пацієнтів, які відповіли на терапію було у 2,15 рази більше, ніж при тривалості більше 10 років.

За даними нашого дослідження, не виявлено суттєвих відмінностей у вираженості клінічних проявів захворювання у пацієнтів, які відповіли або не відповіли на ПВТ. Виявлена лише більша частота наявності скарг на порушення сну (у 6,63 рази) та у 2,10 рази на періодичну нудоту. У цих же хворих пальпаторно в 5,71 рази частіше виявлялась спленомегалія.

Досягнення СВВ, на нашу думку, залежало також від окремих показників синдрому цитолізу, різниця в рівнях яких відображена у результатах нашого дослідження. Відсутність СВВ була зафіксована у хворих на ХГС з нижчим у 1,33 рази рівнем АЛТ в сироватці крові, вищими в 1,28 та 1,10 рази, відповідно рівнями ГГТ та ЛФ в сироватці крові, порівняно з хворими, які досягли СВВ.

Доведено, що темпи прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС пов'язані з поєднанням тривалого імунноклітинного та деструктивного процесу і, головним чином, посиленої продукції зірчастими клітинами колагенів та інших компонентів позаклітинного матриксу з подальшим їх надмірним накопиченням, що призводить до порушення цитоархітектоніки печінки і формування цирозу [102]. Деякі дослідження вказують на ступінь фібротичних змін в тканині печінки та інтенсивність фіброгенезу у печінці інфікованої людини як на провідний предиктор ефективності проведення ПВТ та прогресування захворювання [18, 34]. Проведений аналіз 29 великих досліджень встановив в якості незалежних факторів гістологічного прогресування ХГС та досягнення СВВ стеатоз печінки, асоційований з подальшим розвитком фіброза, та початкову ступінь фіброзу печінки [29, 78].

В нашому дослідженні також було встановлено залежність відповіді на терапію у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу від стадії фіброза печінки на початку лікування. У обстежених нами хворих частота досягнення СВВ була в 4

рази вищою за наявності фібротичних змін F0 - F2, тоді як виражений фіброз/цироз печінки (F3 - F4) серед нон-респондерів спостерігався у 5 разів частіше, ніж серед респондерів. У деяких дослідженнях вказується на досягнення СВВ лише у 80 % хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу за наявності циротичних змін в тканині печінки [34].

Поява ефективних схем ПВТ хворих на ХГС, особливо з 1-м генотипом вірусу, дає можливість залучити до лікування значне коло хворих та наблизитись до елімінації ХГС. Тому достовірне визначення ступеня фіброзу печінки в якості основного механізму розвитку захворювання, моніторингу його прогресування та змін під впливом ПВТ набуває ще більшого значення.

В останні роки «золотий стандарт» встановлення гістологічних змін в тканині печінки - пункційна біопсія, використовується рідко з цілої низки чинників: відсутність достатньої кількості кваліфікованих фахівців, ускладнення під час проведення маніпуляції [92, 98, 106]. Тому все частіше для визначення стадій фіброзу печінки використовують неінвазивні методи із залученням комбінацій прямих (колагени, колагенази та їх інгібітори, глікопротеїни та їх полісахариди, цитокіни) [56, 63, 71] та непрямих (величина АСТ та АЛТ, співвідношення АСТ/АЛТ, величина ГГТ, співвідношення ГГТ/АЛТ, вміст загального білірубіна, аполіпопротеїна А1,  $\alpha$ 2-макроглобуліна) маркерів фіброзу печінки [94].

Проте, відомі неінвазивні методи дають можливість встановлювати тільки початкову стадію фіброзу та не застосовуються при його моніторингу під час та після проведення ПВТ. Одним з маркерів, що можуть застосовуватися для моніторингу фіброзу печінки протягом ПВТ у хворих на ХГС є глікозаміноглікан ГК, підвищення рівня якого спостерігається при захворюваннях печінки різної етіології за наявності фіброзу печінки [46, 73, 85]. Встановлено, що деградація ГК відбувається у синусоїдальних і ендотеліальних клітинах печінки за участю специфічних рецепторів [52, 100]. Означені рецептори характеризують

метаболізм позаклітинного матриксу (фіброгенез та фібриноліз) та/або зміни в зірчастих клітинах, що домінують у профіброзних клітинах.

За результатами нашого дослідження виявлено підвищення рівня ГК в сироватці крові хворих на ХГС у 2,63 рази порівняно зі здоровими особами. У обстежених нами хворих на ХГС спостерігалось також зростання рівня ГК в сироватці крові відповідно до віку: з 2,61 разів у першому періоді зрілого віку і до 2,82 разів — у другому. Встановлено також достовірне збільшення середнього віку хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці крові  $> 56,5$  нг/мл. Отримані дані дали можливість встановити сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС та віком ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлено достовірне збільшення кількості хворих з високим вірусним навантаженням відповідно до зростання рівня ГК у сироватці крові ( $p<0,01$ ).

Рівень ГК в сироватці крові у хворих на ХГС зростав в 1,2 - 2,06 рази відповідно до стадії фіброзу печінки. Рівень ГК в сироватці крові хворих на ХГС зростав відповідно збільшенню фібротичних змін в тканині печінки в обох вікових групах (у 2,03 – 4,26 рази у хворих першого періоду зрілого віку та в 2,15 – 4,83 рази — у хворих другого періоду зрілого віку). Отримані результати можуть свідчити про залежність рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС від стадії фіброзу та віку.

Нами були також виявлені зміни рівня ГК в сироватці крові у обстежених хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса під час проведення ПВТ та на етапі подальшого спостереження. Встановлено зниженням рівня ГК у сироватці крові у 1,06 рази в кінці лікування та у 1,09 рази після 24 тижнів спостереження. Між значенням рівня ГК (у відповідності до ступеня фіброзу печінки) та етапом проведення потрібної ПВТ виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,92$ ;  $p<0,05$ ). Подібні дані були отримані в низці досліджень стосовно ефективності подвійної ПВТ, в котрих автори вказують на зниження в 2 рази сироваткової концентрації ГК вже при закінченні терапії та пов'язують даний результат зі зниженням активності продукції сполучної тканини в печінці [51, 98, 99]. Різниця в динаміці зниження рівня ГК в сироватці крові в нашому

дослідженні може бути пов'язана з різницею в критеріях включення хворих в дослідження та в тривалості терапії.

Однак, отримані нами дані дозволяють вважати ГК антифібротичним сироватковим маркером.

Збільшення кількості нон-респондерів у 4,2 рази серед хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці крові  $> 70$  нг/мл доводить вплив рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на результати проведення потрійної ПВТ.

Відомі сьогодні інструментальні неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки включають ФЕГ. Метод ультразвукової еластометрії за допомогою FibroScan дозволяє оцінити еластичні властивості печінки і темп прогресування фіброзу, однак вплив надмірної ваги пацієнта і стеатозу печінки на показники ФЕГ дещо обмежують використання даного дослідження. У зв'язку з цим виникає необхідність у пошуку чутливих неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки, результати яких могли б тісно корелювати з даними біопсії печінки.

Для визначення інформативності показників, що вивчалися, в діагностиці стадій фіброзування у хворих на ХГС нами була проведена оцінка та співставлення їх чутливості та специфічності.

Нами було встановлено, що непрямі неінвазивні методи визначення ступеня фіброза печінки були інформативні лише при встановленні вираженого фіброза печінки. Так, за результатами наукового дослідження встановлено найвищу діагностичну інформативність для методу визначення величини АЛТ у сироватці крові хворих на ХГС лише при виявленні вираженого фіброза печінки F3 (AUC=0,906 ( $p<0,001$ )). Для методу визначення величини АСТ в сироватці крові у хворих на ХГС достатня діагностична інформативність встановлена також при виявленні вираженого фіброзу печінки F3 (AUC = 0,809,  $p = 0,042$ ) та F4 (AUC=0,817,  $p=0,011$ ). Діагностично найвищу інформативність методу визначення величини dRk у хворих на ХГС виявлено при встановленні ступеня фіброзу печінки F3: AUC=0,928 ( $p=0,033$ ).

Встановлено високу діагностичну інформативність для методу визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС (AUC = 0,720 - 0,917,  $p < 0,01$ ). В ряді робіт вказується, що визначення рівня ГК в сироватці крові застосовується в комплексі показників для визначення всіх стадій фіброзу у хворих на ХГС [46, 51, 85, 100]. Однак, у нашому дослідженні визначено, що у пацієнтів з ХГС з відсутністю або початковими ознаками фіброзу печінки (F0 - F2) достовірно вища чутливість та специфічність діагностики фіброзу спостерігалась при визначенні рівня ГК в сироватці крові, в порівнянні з методом ФЕГ (AUC=0,914 проти AUC=0,817( $p<0,05$ )), діагностична інформативність даного методу була в 1,12 рази вищою. У той час як у хворих на ХГС з вираженим фіброзом печінки (F3) діагностична інформативність методу ФЕГ була в 1,31 рази вищою (AUC=0,944 проти AUC=0,720 ( $p<0,01$ )).

## ВИСНОВКИ

- 1 ХГС залишається актуальною проблемою сьогоденної інфектології та гепатології внаслідок невинного зростання кількості хворих, особливо з HCV – індукованим цирозом печінки, що на теперешній час становить близько 150 - 200 млн. людей у світі. Впровадження в схеми протівірусної терапії ПППД дозволило досягати ССВ у 86 – 92 % хворих з 1-м генотипом вірусу. Однак, залишаються повністю не визначеними клініко-лабораторні предиктори ефективності потрібної ПВТ, триває пошук ефективних серологічних маркерів фіброзу печінки, що дають змогу моніторувати динаміку морфологічних змін в тканині печінки під час проведення лікування.
- 2 При лікуванні хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу із застосуванням потрібної ПВТ у 91% обстежених досягнута СВВ. Серед нон-респондерів у 2,0 рази більше було чоловіків, в той же час серед жінок в 1,70 рази більше було тих, які відповіли на потрібну ПВТ. Середній вік нон-респондерів був в 1,48 рази вищим, ніж у тих, які відповіли та серед них виявлялись лише особи другого періоду зрілого віку. Окрім того, при тривалості хвороби до 10 років пацієнтів, які відповіли на терапію було у 2,15 рази більше, ніж при тривалості більше 10 років.
- 3 Хворі на ХГС, які не відповіли на потрібну ПВТ, в 6,63 рази частіше скаржились на порушення сну та у 2,10 рази - на періодичну нудоту, в порівнянні з хворими, які відповіли на терапію. У цих же хворих пальпаторно в 5,71 рази частіше виявлялась спленомегалія. Відсутність СВВ була зафіксована у хворих на ХГС з нижчим у 1,33 рази рівнем АЛТ в сироватці крові, вищими в 1,28 та 1,10 рази відповідно рівнями ГГТ та ЛФ в сироватці крові, порівняно з хворими, які досягли СВВ. СВВ досягалась в 4 рази частіше за наявності фібротичних змін F0 - F2, тоді як

виражений фіброз/цироз печінки (F3 - F4) серед нон-респондерів спостерігався у 5,0 разів частіше, ніж серед респондерів.

- 4 У хворих на ХГС спостерігалось підвищення рівня ГК в сироватці крові у 2,63 рази порівняно зі здоровими особами, причому фіксувався сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками ГК та старшим віком ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено зростання рівня ГК у сироватці крові ( $p < 0,01$ ) у хворих з високим вірусним навантаженням та при збільшенні стадії фіброзу печінки (в 1,2 - 2,06 рази, відповідно).
- 5 Встановлено зниження рівня ГК у сироватці крові у 1,06 рази вкінці лікування та у 1,09 рази після 24 тижнів спостереження. Між значенням рівня ГК (у відповідності до ступеня фіброзу печінки) та етапом проведення потрібної ПВТ виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ).
- 6 Найвища діагностична інформативність при проведенні ROC-аналізу встановлена щодо визначення величин АЛТ ( $AUC = 0,906$  ( $p < 0,001$ )) та коефіцієнта де Рітиса ( $AUC = 0,928$  ( $p = 0,033$ )) у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3, в той час коли для визначення величин АСТ вона лише достатня для пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 ( $AUC = 0,809$ ,  $p = 0,042$ ) та F4 ( $AUC = 0,817$ ,  $p = 0,011$ ).
- 7 Встановлено високу діагностичну інформативність для методу визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС ( $AUC = 0,720 - 0,917$ ,  $p < 0,01$ ). Визначено, що у пацієнтів з ХГС з відсутністю або початковими ознаками фіброзу печінки (F0 - F2) достовірно вища чутливість та специфічність діагностики фіброзу спостерігалась при визначенні рівня ГК в сироватці крові, в порівнянні з методом ФЕГ ( $AUC = 0,914$  проти  $AUC = 0,817$  ( $p < 0,05$ )), діагностична інформативність даного методу була в 1,12 рази вищою. У той час як у хворих на ХГС з вираженим фіброзом печінки (F3) діагностична інформативність методу ФЕГ була в 1,31 рази вищою ( $AUC = 0,944$  проти  $AUC = 0,720$  ( $p < 0,01$ )).



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 1 У разі неможливості виконання інвазивних методів діагностики морфологічних змін в печінці рекомендовано визначення рівня ГК в сироватці крові хворих на ХГС.
- 2 Збільшення рівня ГК в сироватці крові хворих на ХГС більше 65,5 нг/мл вказує на наявність циротичних змін в тканині печінки (F4) (чутливість 83,3 %, специфічність 80 %).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов Полтавской области / Г. М. Дубинская, Т. И. Коваль, Л. М. Сизова [и др.]. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2016. Т. 5. № 4. С. 440–448.
2. Анциферова Н.В. Возможности диагностики стадий фиброзу печінки у хворих на хронічну HCV - інфекцію / Н. В. Анциферова, Г. О. Соломенник, А. А. Кузнєцова, та ін. *Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 20–21 січня 2015 р)*. Харків. 2015. С. 318–319.
3. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Кравченко Н. А. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 2(46). С. 5–17.
4. Байжанова Ж. Ж., Игнатова Т. М., Кинкулькина М. А. Противовирусная терапия больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом и интерферониндуцированной депрессией. *Клиническая медицина*. 2010. № 6. С. 65 – 67.
5. Богомолов П. О., Буеверов А. О., Дубинина Н. В. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном  $\alpha$ . *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*. 2011. № 6. С. 17–22.
6. Бурневич Э. З., Краснова М. С. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени. *Гепатологический форум*. 2007. №2. С. 18–22.
7. Вельков В. В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? Москва: Lomonosoff Print, 2009. 40 с.
8. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко и др. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 143 с.

9. Вирусный гепатит С: современные возможности диагностики (клиническая лекция) / А. К. Дуда, В. А. Бойко, И. Н. Агафонкина, А. В. Яковлева. *Актуальная инфектология*. 2015. № 4(9). С. 9-16.
10. Вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі: збудники, маркери інфекції, поширення та лабораторна діагностика : навчальний посібник / І. В. Дзюблик [та ін.] ; за ред. І. В. Дзюблик ; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України. Суми : Сум. держ. ун-т, 2018. 236 с.
11. Гаврилюк А. О., Туманський В. О., Мороз Л. В. Клініко-морфологічна характеристика цирозу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С, В та В+С. *Вісник морфології*. 2012. Т. 18, № 1. С. 114 – 120.
12. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. *Всемирная организация здравоохранения*. Женева, 2013. URL : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789244506233\\_rus.pdf;jsessionid=74A81C9A6B2415CD4CA76E43B1239BDF?sequence=5](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789244506233_rus.pdf;jsessionid=74A81C9A6B2415CD4CA76E43B1239BDF?sequence=5) (дата обращения: 17.06.2019).
13. Голованова Е. В. Возможности тройной противовирусной терапии при хроническом гепатите С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 6. С. 86–91.
14. Дубинська Г. М., Сизова Л. М., Коваль Т. І., Ізюмська О. М. Вплив поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 та Gln11Leu гена TLR7 на ефективність протівірусної терапії хронічного гепатиту С. *Гепатологія*. 2016. №2 (32). С.48-54.
15. Зайцев И. А. Мирошниченко В. А. Скрининг на вирусные гепатиты: актуальность проблемы и пути совершенствования (обзор литературы). *Актуальная инфектология*. 2017. Т. 5. №2. С. 71-77.

16. Зайцев И. А., Кобзева В. В., Шевлякова Н. А. Естественное течение вирусного гепатита С. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 11–12. С. 331–332.
17. Здоровье – 2020: Основы европейской политики и стратегия для XXI века. – Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2013. URL : <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/health-2020.-a-european-policy-framework-and-strategy-for-the-21st-century> (дата обращения: 17.06.2019).
18. Кобрін Т. І., Телегін Д. Є. Прогнозування ефективності противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С. *Інфекційні хвороби*. 2010. № 2 (60). С. 69 – 79.
19. Кореляційні паралелі в оптимізації діагностики фіброзу печінки / Е. В. Зигало, та ін. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина. Ужгород*, 2011. Вип. 2. С. 308-311.
20. Маев И. В. Полунина Е. В., Полунина Т. Е. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение. *Клиническая медицина*. 2009. № 11. С. 12 – 17.
21. Меланіч С. Л. Діагностична значимість сироваткових маркерів фіброзу печінки у хворих на HCV- інфекцію. *Гастроентерологія*. 2013. №4 (40). С. 43-49.
22. Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Визначення рівня гіалуронової кислоти як прямого маркера фіброзу печінки у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С. Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря : Актуальна інфектологія (Київ, 4–5 квітня 2019 р.): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 2019. С. 55-56.
23. Мороз Л. В., Бондарук І. Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрійної противірусної терапії. *Гепатологія*. 2018. Вип. 42. № 4. С. 6-11.

24. Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Гепатологія*. 2019. № 2. Вип. 44. С. 28-34.
25. Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Статеві - вікові особливості рівня гіалуронової кислоти у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С при різних ступенях фіброзу печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. Вінниця, 2019. № 4. С. 600-604.
26. Неинвазивная оценка степени выраженности фиброза печени и значение полиморфизма гена гиалуроновой кислоты при хроническом гепатите с / И. А. Булатова, и др. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. Вип. 60(3). С. 18-21.
27. Непрямая эластография с помощью ультразвука в диагностике фиброза : систематический обзор и мета-анализ / J. A. Talwalkar, D. M. Kurtz, S. J. Shoenleber, et al. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008. № 1 (2). С. 76–83.
28. Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита С у больной с неблагоприятными прогностическими факторами / Н. А. Мухин, и др. *Клиническая гепатология*. 2013. Т. 1. С. 28–36.
29. Орлова С. Н., Машин С. А., Копышева Е. Н., Басханова М. В. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом с и предикторы её эффективности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2017. Вип. 22, №1. С. 5-12.
30. Пегилированный интерферон  $\alpha 2a$  в лечении хронического гепатита С / П. О. Богомолов, С. В. Коблов, А. О. Буеверов [и др.]. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. Т. 22, № 5. С. 64 – 68.
31. Пегинтерферон альфа-2а (Peginterferonum alfa-2a). URL: <https://compendium.com.ua/akt/80/46777/peginterferonumalfa2a/> (дата обращения: 17.06.2019).

32. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002, Вып. 12(5). С. 4-9.
33. Подводные камни при лечении больных хроническим гепатитом С, инфицированных генотипами 2 и 3 вируса гепатита С / О. О. Знойко, и др. *Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение*. 2016. № 1. С. 108–113.
34. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С: Наказ МОЗ України від 18.07.2016 р. № 729. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0729282-16> (дата звернення: 17.06.2019).
35. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом с и предикторы её эффективности / С. Н. Орлова, и др. *Вестник Ивановской медицинской академии*, 2017. Вып. 22(1). С. 5-12.
36. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Ющук, и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20, № 6. С. 4–60.
37. Рибавирин (Ribavirinum). URL: <https://compendium.com.ua/inn/82/2831/ribavirinum/> (дата обращения: 17.06.2019).
38. Сапронов Г. В., Николаева Л. И. Новые перспективы персонифицированной терапии хронического вирусного гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013. № 3. С. 27–36.
39. Софосбувир (Sofosbuvirum). URL : <https://compendium.com.ua/inn/83/344115/sofosbuvirum/> (дата обращения: 17.06.2019).
40. Сюткин В. Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. *Инфекционные болезни*. 2009. № 2. С. 55–58.

41. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция : монография. Киев : ВСИ «Медицина», 2010. 272 с.
42. Характеристика и тенденция развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева, и др. *Профілактична медицина*. 2011. № 1 (13). С. 9–17.
43. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева, та ін. *Профілактична медицина*. 2011. № 1. С. 9–17.
44. Хафисова О. О., Мазурчик Н. В., Огурцов П. П. Влияние инсулинорезистентности на вирусную кинетику при терапии хронического гепатита С ПегИФН $\alpha$ -2b и рибавирином. *Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения* : материалы XXXVII сессии ЦНИИ гастроэнтерологии, XI съезда Научного общества гастроэнтерологов России. Москва, 2011. С. 118–119.
45. Чепелевська Л. А., Дзюба О. М., Кручаниця В. В. Регіональні особливості смертності населення України від фіброзу і цирозу печінки та алкогольної хвороби печінки. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. Вип. 4 (1). С. 218-224.
46. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркёров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Вип. 25(2). Р. 28-40.
47. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase / С. К. Hui, Т. Belaye, К. Montegrando, Т. L. Wright. *Journal of hepatology*. 2003. Vol. 38(4). Р. 511-517.
48. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C / Y. Ngo, M. Munteanu, D. Messous, et al. *Clinical chemistry*. 2006. Vol. 52(10). Р. 1887–1896.

49. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus / P. Halfon, et al. *Comparative hepatology*. 2005. Vol. 4(1). P.6. doi: 10.1186/1476-5926-4-6
50. Afdhal N. H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *The American journal of gastroenterology*. 2004. Vol. 99(6). P. 1160-1174.
51. APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis / M. A. El Serafy, et al. *Arab journal of gastroenterology*. 2017. Vol. 18(2). P. 51-57.
52. Assessing liver fibrosis with serum marker models / E. Rossi, et al. *Clinical Biochemist Reviews*. 2007. Vol. 28(1). P. 3-10.
53. Aziz H., Gill U., Raza A., Gill M. L. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014. Vol. 26, Iss. 5. P. 538–543.
54. Brok, J., Gluud, L. L., Gluud, C. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Archives of internal medicine*. 2005. Vol. 165(19). P. 2206-2212.
55. Cadranel J. F., Rufat P., Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology*. 2000. Vol. 32(3). P. 477-481.
56. Chin J. L., Pavlides M., Moolla A., Ryan J. D. Non-invasive markers of liver fibrosis: adjuncts or alternatives to liver biopsy? *Frontiers in pharmacology*. 2016. Vol. 7. P. 159. doi: 10.3389/fphar.2016.00159
57. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C / K. Patel, et al. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2003. Vol. 18(3). P. 253-257.
58. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibroic study-ANRS HCO2 / P. Cacoub, F. Carrat, P. Bedossa, et al. *Hepatology*. 2008. Vol. 48 (5). P. 765–773.



59. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD / P.Cales, F.Laine, J. Boursier, et al. *Journal of hepatology*. 2007. Vol. 50(1). P. 165–173.
60. Сдвигововолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) / О. Б. Дынник, А. В. Линская, Н. Н. Кобыляк. *Променева діагностика, променева терапія*. 2014. № 1-2. С. 73-82.
61. Di Biscegli A. M. Natural Hystory of Hepatitis C: Its Impact on Clinical Management. *Hepatology*. 2000. Vol. 31, No 4. P. 1014–1018.
62. Di Martino V. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001. Vol. 34(6). P. 1193–1999.
63. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis / J. Guechot, et al. *Clinical chemistry*. 1996. Vol. 42(4). P. 558-563.
64. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C / P. Mehta, et al. *American journal of gastroenterology*. 2008. Vol. 103(4). P. 928-936.
65. Drug–drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort / C. Höner zu Siederdisen, et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2015. Vol. 62(5). P. 561-567.
66. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014. Vol. 60(2). P. 392-420.
67. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018. URL : <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026> (Last accessed: 17.03.2019).
68. Evaluation of serum procollagen aminoterminal propeptide III, laminin, and hydroxyproline as predictors of severe fibrosis in patients with chronic

- hepatitis C / A. M. Attallah, et al. *Journal of immunoassay & immunochemistry*. 2007. Vol. 28(3). P. 199-211.
69. FriedenberG F. Hepatitis C and diabetes: an update from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. (A775)
70. Global hepatitis report 2017. World Health Organization. URL : <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (Last accessed: 17.03.2019).
71. Gressner O. A., Weiskirchen R., Gressner A. M. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clinica Chimica Acta*. 2007. Vol. 381(2). P. 107-113.
72. Hepatitis C virus infection and risk of cancer: a population-based cohort study / L. H. Omland, et al. *Clinical epidemiology*. 2010. Vol. 2. P. 179-186.
73. Hepatitis C virus: A global view / A. A. Mohamed, et. al. *World journal of hepatology*. 2015. Vol. 7(26). P. 2676–2680.
74. Hyaluronan histochemistry - a potential new tool to assess the progress of liver disease from simple steatosis to hepatocellular carcinoma. / A. M. Mustonen, et al. *Glycobiology*, 2019. Vol. 29(4). P. 298-306.
75. Hyaluronic acid concentration in liver diseases / M. Gudowska, et al. *Clinical and experimental medicine*. 2016. Vol. 16(4). P. 523-528.
76. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis / G. R. Foster, et al. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64(6). P. 1224-1231.
77. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C / J. Boursier, Y. Bacq, P. Halfon, et al. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009. Vol. 21 (1). P. 28–38.
78. Konerman M. A., Yapali S., Lok A. S. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive

- monitoring – predictors and predictive models of disease progression. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014. Vol. 40, Iss. 8. P. 863–879.
79. Limdi J. K., Hyde G. M. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate medical journal*. 2003. Vol.79(932). P. 307-312.
80. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme, V. Leroy, N. Sturm, et al. *Journal of viral hepatitis*. 2006. Vol. 13 (10). P. 643–651.
81. Mahmoud A.A., Bacir A.S., Shabana S.S. Serum TGF- $\beta$ , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2012. No.18(5). P. 327–333.
82. Natural course of chronic hepatitis C / M. Takahashi, G.Yamada, R. Miyamoto et al. *Am. J. Gastroenterol*. 1993.Vol. 88, No 2. P. 240–243.
83. Neuman M. G., Cohen L. B., & Nanau R. M. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. *Clinical biochemistry*. 2016. Vol. 49(3). P. 302-315.
84. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients / M. Larrousse, M. Laguno, M. Segarra, et al. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007. Vol. 46 (3). P. 304– 311.
85. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease / Y. Saitou, et al. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005. Vol. 11(4), P. 476.
86. Noninvasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C / A. Trifan, et al. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2012. Vol. 116 (1). P. 135–138.
87. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. / E. J. Gane, et al. *New England Journal of Medicine*. Vol. 368(1). P. 34-44.

88. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients / J. Bottero, K. Lacombe, J. Guechot, et al. *Journal of hepatology*. 2009. Vol. 50(6). P. 1074-1083.
89. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis / M. Friedrich-Rust, et al. *Journal of viral hepatitis*. 2012. Vol. 19(2). P. e212-e219.
90. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases / G. Sebastiani, A. Vario, M. Gudino, et al. *Journal of viral hepatitis*. 2008. Vol. 15 (3). P. 212–218.
91. Post-prandial serum hyaluronan concentration in patients with chronic liver disease / Y. Idobe, et al. *Internal medicine*. 1998. Vol. 37(7). P. 568-575.
92. Poynard T. Alternatives to Liver Biopsy for Assessing Liver Disease. *US Gastroenterology Review*. 2006. P. 1–6.
93. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997. Vol. 349(9055). P. 825-832.
94. Pratt D. S., Kaplan M. M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 342(17). P. 1266-1271.
95. Prediction of hepatitis fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index / T. B. Kelleher, S.H. Mehta, R. Bhaskar, et al. *Hepatology*. 2005. Vol. 43 (1). P. 78–84.
96. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C / M. G. Ghany, D. E. Kleiner, H. Alter et al. *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124. P. 97–104.
97. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, M. Munteanu, F. Imbert-Bismut, et. al. *Clinical chemistry*. 2004. Vol. 50 (8). P. 1344–1355.
98. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C / R. J. Fontana. *Hepatology*. 2008. Vol. 47(3). P. 789-798.

99. Rosenberg W. M. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / W. M. Rosenberg, M. Voelker, R. Th eir, et al. *Gastroenterology*. 2004. No. 127. P. 1704–1713.
100. Rostami S., Parsian H. Hyaluronic acid: from biochemical characteristics to its clinical translation in assessment of liver fibrosis. *Hepatitis Monthly*. 2013. Vol.13 (12). doi: 10.5812/hepatmon. 13787.e13787.
101. Serum osteopontin predicts degree of hepatic fibrosis and serves as a biomarker in patients with hepatitis C virus infection / Y. Matsue, et al. *PLoS one*. 2015. Vol. 10(3). P. e0118744.
102. Seki E., Schwabe R. F. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology*. 2015. Vol. 61(3). P. 1066-1079.
103. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection / E. Lawitz, et al. *New England journal of medicine*. 2013. Vol.369(7). P. 678-679.
104. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options / I. M. Jacobson, et al. *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368(20). P. 1867–1877.
105. Stephen L. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006. № 3(2). P. 47–52
106. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / A. Regev, et al. *American journal of gastroenterology*. 2002. Vol. 97(10). P. 2614.
107. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J.M. Hui, G. Marchesini, et al. *Hepatology*. 2007. Vol. 45. P. 846–854.
108. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assessment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients / D. Crisan, C. Radu, M. Lupsor, et al. *Hepatitis monthly*. 2012. Vol. 12(3). P. 177–184.

109. Use of proliferating cell nuclear antigen as a marker of liver regeneration after partial hepatectomy in rats / Assy N.I., Gong Y., Zhang M., et al. *J. Lab. Clin. Med.* 1998. Vol. 131(3). P. 251-256.
110. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase–alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus–related chronic liver disease / E. Giannini, et al. *Archives of internal medicine.* 2003. Vol. 163(2). P. 218-224.

## ДОДАТОК А

## Список публікацій здобувача:

- 1 Мороз Л.В., Бондарук І.Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрійної противірусної терапії. Гепатологія. 2018. № 4. Вип. 42. С. 6-11. *(Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*
- 2 Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Гепатологія. 2019. № 2. Вип. 44. С. 28-34. *(Дисертанту належить ідея роботи, узагальнення результатів досліджень).*
- 3 Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Статеві - вікові особливості рівня гіалуронової кислоти у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С при різних ступенях фіброзу печінки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019. № 4. С. 600-604. *(Дисертанту належить оформлення таблиць та рисунків, статистична обробка отриманих результатів дослідження).*
- 4 Moroz L. V., Bondaruk I. Yu. Comparison of diagnostic informative value of the methods for the determination of direct (hyaluronic acid) and indirect (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, de Rithis coefficient) of liver fibrosis markers in patients with chronic viral hepatitis C. Journal of Education, Health and Sport. 2019. No. 9. Issue 5. P. 676-688. *(Дисертанту належить проведення ROC – аналіза, технічне оформлення роботи).*
- 5 Moroz L. V., Bondaruk I. Yu., Popovich A. A. Comparison of the diagnostic efficiency of various noninvasive methods for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C. Journal of Education, Health and Sport. 2019. No. 9. Issue 6. P. 546-555. *(Дисертанту належить ідея роботи,*

*проведення ROC – аналіза отриманих результатів, узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

- 6 Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Визначення рівня гіалуронової кислоти як прямого маркера фіброзу печінки у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С. Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря : Актуальна інфектологія, м. Київ, 04.04.2019 р. Харків, 2019. С. 55-56. *(Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*



## ДОДАТОК Б

### Апробація результатів дисертації:

- Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека», м. Хмельницький, 2019 року;
- XVI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2019», м. Вінниця, 2019 року;
- Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста», м. Чернівці, 2018 року;
- XIII міжрегіональній науково-практичній конференції «Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики», м. Вінниця, 2018 року;
- XIV науково-практичному симпозіумі «Сучасна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики», м. Вінниця, 2019 року;
- засіданні Вінницької школи лікарів загальної практики – сімейної медицини «Актуальні питання загальної практики – сімейної медицини», м. Вінниця, 2019 року;
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря», м. Київ, 2019 року.

## ДОДАТОК В

Реєстраційна карта №\_\_

**1.Прізвище, ім`я, по батькові:****2. Стать** (необхідне підкреслити): чоловіча/жіноча**3. Раса:** \_\_\_\_\_**4. Дата народження та кількість повних років:****5.Місце проживання хворого:****6. Первинний документ** (необхідне підкреслити):

- медична карта стаціонарного хворого;
- медична карта амбулаторного хворого;
- контрольна карта диспансерного спостереження;

**7. Клінічний діагноз:****Основний** \_\_\_\_\_**Ускладнення основного** \_\_\_\_\_**Супутній** \_\_\_\_\_**8. Передбачувана тривалість захворювання** (кількість років та рік інфікування): \_\_\_\_\_**9. Епідеміологічний анамнез** (необхідне підкреслити, зазначити дату можливого інфікування):

- трансфузія крові,плазми, препаратів крові \_\_\_\_\_
- парентеральні маніпуляції (ін`екції,забір крові,стоматологічні процедури, татуаж, пірсинг, огляд гінеколога та інше) \_\_\_\_\_
- оперативне втручання \_\_\_\_\_
- гострий вірусний гепатит С \_\_\_\_\_

- використання ін'єкційних наркотичних речовин \_\_\_\_\_
- професійний ризик (медичні працівники) \_\_\_\_\_
- незахищені статеві контакти \_\_\_\_\_
- інші дані \_\_\_\_\_
- дані епідеміологічного анамнезу відсутні

### **10. Анамнез життя:**

- перенесені захворювання \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- вживання наркотиків \_\_\_\_\_
- вживання алкоголю \_\_\_\_\_
- спадкові хвороби \_\_\_\_\_
- алергологічний анамнез \_\_\_\_\_

### **11. Анамнез захворювання:**

- проведене лікування (вказати препарати, їх дозування та термін лікування): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- вірусне навантаження до лікування \_\_\_\_\_
- вірусне навантаження:

Через 4 тижні лікування	Через 12 тижнів лікування	Через 24 тижні лікування	Через 48 тижнів лікування	Через 24 тижні після завершення лікування

### **Варіанти вірусологічної відповіді (необхідне підкреслити):**

- видка вірусологічна відповідь;
- рання вірусологічна відповідь;
- вірусологічна відповідь на момент закінчення терапії;
- стійка вірусологічна відповідь;
- вірусологічний рецидив;
- відсутність відповіді на лікування;
- повна відсутність вірусологічної відповіді;
- часткова відсутність вірусологічної відповіді;

- побічна дія лікування: \_\_\_\_\_
- зниження стартової дози препаратів чи терміну лікування:  
\_\_\_\_\_

## **12. Основні клінічні прояви** (необхідне підкреслит):

- астеновегетативний синдром (загальна слабкість, швидка втомлюваність, порушення сну);
- диспептичний синдром (періодична нудота, важкість у правому підребр'ї, епігастрії, зниження апетиту);
- жовтяниця (істеричність/субіктеричність шкіри, склер та видимих слизових оболонок);
- свербіж шкіри;
- телеангіектазії;
- геморагічний синдром;
- пігментація шкіри;
- гепатомегалія \_\_\_\_\_
- спленомегалія \_\_\_\_\_
- синдром портальної гіпертензії (асцит, варикозне розширення вен стравоходу, прямої кишки, передньої черевної стінки \_\_\_\_\_)
- інші клінічні дані \_\_\_\_\_

## **13. Позапечінкові прояви** (необхідне підкреслити):

- ендокринні (гіпертиреоз, гіпотиреоз, тиреоїдит Хашимото, цукровий діабет);
- гематологічні (змішана кріоглобулінемія, ідіопатична тромбоцитопенія, неходжкінська В-лімфома, макроглобулінемія Вальденстрема, апластична анемія);
- враження слинних залоз та очей (лімфоцитарний сіалоаденіт, ізольовані виразки рогівки, увеїт);
- шкірні прояви (шкірний некротизуючий васкуліт, пізня шкірна порфірія, мультиформна еритема, вузлова еритема, кропив'янка);
- нейром'язові і суглобові (міопластичний синдром, периферична полінейропатія, синдром Гієна - Барре, артрити, артралгії);
- ниркові (гломерулонефрит);
- аутоімунні та інші прояви (вузликовий періартеріт, інтерстиційний легеневий фіброз, легеневий васкуліт, гіпертрофічна кардіоміопатія, CREST-синдром, антифосфоліпідний синдром, аутоімунний гепатит

I і II типу, синдром Бехчета, дерматоміозит, синдром Рейно, синдром Шегрена);

- Інші клінічні дані \_\_\_\_\_

#### **14. Критерії інсулінорезистентності:**

- маса тіла \_\_\_\_\_
- індекс маси тіла \_\_\_\_\_
- артеріальний тиск \_\_\_\_\_
- цукор крові \_\_\_\_\_
- тригліцериди \_\_\_\_\_
- ЛПВЩ \_\_\_\_\_

#### **15. Лабораторні дані:**

- загальний аналіз крові:

Нв, г/л	ер., ×10 <sup>12</sup> /л	тр., ×10 <sup>9</sup> /л	л., ×10 <sup>9</sup> /л	е., %	б., %	п/я н., %	с/я н., %	лімф., %	мон., %	ШОЕ, мм/год

- показники синдрому цитолізу:

АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	АСТ/АЛТ (dRk)

- Показники синдрому холестазу:

Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л	Непрямий білірубін, мкмоль/л	ЛФ, Од/л	ГГТ, Од/л

- показники гепатоцелюлярної недостатності:

Загальний білок, г/л	Альбумін, г/л	Фібриноген, г/л	Протромбіновий індекс, %	Холестерин, ммоль/л

- специфічні показники HCV- інфекції:

Anti-HCV	RNA-HCV (PCR)	Генотип HCV	Вірусне навантаження, IU/ml.

- Рівень гіалуронової кислоти в сироватці крові:

Початок ПВТ	Через 12 тижнів після початку ПВТ	Через 24 тижні після закінчення ПВТ

## 16. Ультразвукова фіброеластографія

---

## ДОДАТОК Г

## Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар міської  
клінічної лікарні № 1 м. Вінниці

Чорна Л. В.

Керівник установи, де проведено впровадження

« 5 » серпень 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування ефективності потрібної противірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом визначення вмісту гіалуронової кислоти в сироватці крові.  
найменування пропозиції для впровадження<sup>1</sup>
2. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, І.Ю. Бондарук, Л.В. Мороз  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: Мороз Л.В., Бондарук І.Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрібної противірусної терапії. Гепатологія. Львів, 2018. № 42. Вип. 4. С. 28-33.  
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.<sup>2</sup>
4. Впроваджено: міська клінічна лікарня № 1, м. Вінниця.  
найменування лікувально-профілактичного закладу<sup>4</sup>
5. Термін впровадження<sup>4</sup>: 1 рік
6. Загальна кількість спостережень<sup>4</sup> 66 (шістдесят шість)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники <sup>5</sup>	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила <sup>4</sup>
Гіалуронова кислота	Перевага запропонованого способу полягає у тому, що при зростанні вмісту гіалуронової кислоти у сироватці крові > 70 нг/мл знижується можливість досягнення стійкої вірусологічної відповіді.	

8. Зауваження, пропозиції<sup>4</sup>: запропонований спосіб слід широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.
9. Відповідальний за впровадження: завідуючий інфекційним відділенням міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниці Чорний А. М.  
« 5 » серпень 2019 р.

1 Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.

2 Заповнюється розробником.

4 Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

5 В акт вдруковується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Вінницької  
центральної районної клінічної  
лікарні  
Кривов'яз О.І.

Керівник установи, де проведено впровадження


« 12 » грудня 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

найменування пропозиції для впровадження<sup>1</sup>

1. Спосіб визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрібної протівірусної терапії.
2. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, І.Ю. Бондарук, Л.В. Мороз  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: Мороз Л.В., Бондарук І.Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрібної протівірусної терапії. Гепатологія. Львів, 2018. № 42. Вип. 4. С. 28-33.  
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.<sup>2</sup>
4. Впроваджено: Вінницька центральна районна клінічна лікарня  
найменування лікувально-профілактичного закладу<sup>4</sup>
5. Термін впровадження<sup>4</sup>: 1 рік
6. Загальна кількість спостережень<sup>4</sup> 66 (шістдесят шість)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники <sup>5</sup>	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила <sup>4</sup>
Рівень гіалуронової кислоти в сироватці крові.	Перевага запропонованого способу полягає у тому, що визначення рівня гіалуронової кислоти в сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С покращує моніторинг фіброзу печінки на етапах проведення потрібної протівірусної терапії.	

8. Зауваження, пропозиції<sup>4</sup>: запропонований спосіб доцільно широко впроваджувати в учбовий процес кафедр інфекційних хвороб.
  9. Відповідальний за впровадження: завідувача інфекційним відділенням Вінницької центральної клінічної лікарні Гнатюк О.А. 
- « 12 » грудня 2019 р.

<sup>1</sup> Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.

<sup>2</sup> Заповнюється розробником.

<sup>4</sup> Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

<sup>5</sup> В акт вдруковується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор Вінницького національного  
медичного університетуМ. І. Пирогова  
проф. Єласенко О.В.Мерівник установи, де проведено впровадження  
«Держмед» 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб моніторингу початкових стадій фіброзу печінки (F0 – F2) за шкалою METAVIR) у хворих на хронічний вірусний гепатит С методом визначення рівня гіалуронової кислоти у сироватці крові.  
найменування пропозиції для впровадження<sup>1</sup>
2. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Л. В. Мороз, І. Ю. Бондарук  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: Мороз Л.В., Бондарук І.Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрійної противірусної терапії. Гепатологія. Львів, 2018. № 42. Вип. 4. С. 28-33.  
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.<sup>2</sup>
4. Впроваджено: в учбовий процес кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.  
найменування лікувально-профілактичного закладу<sup>4</sup>
5. Термін впровадження<sup>4</sup>: 1 рік
6. Загальна кількість спостережень<sup>4</sup> 66 (шістдесят шість)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники <sup>5</sup>	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила <sup>4</sup>
Гіалуронова кислота	Перевага запропонованого способу полягає у тому, що достовірність методу визначення вмісту гіалуронової кислоти у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С з початковими ступенями фіброзу печінки вища, ніж методу фіброеластографії.	

8. Зауваження, пропозиції<sup>4</sup>: запропонований спосіб доцільно широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.
9. Відповідальний за впровадження: завідувача кафедрою інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М. І. Пирогова д. мед. н., професор Мороз Л. В.  
«18» серпня 2019 р.

1 Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.

2 Заповнюється розробником.

4 Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

5 Заповнюється тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
Хмельницької міської  
інфекційної лікарні  
Піддубна О. В.

Керівник установи, де проведено впровадження

«12» червня 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб покращення діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом моніторингу його неінвазивних маркерів.  
найменування пропозиції для впровадження<sup>1</sup>
2. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, Л.В. Мороз, І. Ю. Бондарук.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: : Мороз Л.В., Бондарук І.Ю., Попович О. О. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрійної противірусної терапії. Гепатологія. Львів, 2018. № 42.Вип. 4. С. 28-33.  
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.<sup>2</sup>
4. Впроваджено: Хмельницька міська інфекційна лікарня  
найменування лікувально-профілактичного закладу<sup>4</sup>
5. Термін впровадження<sup>4</sup>: 1 рік
6. Загальна кількість спостережень<sup>4</sup> 66 (шістдесят шість)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники <sup>5</sup>	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила <sup>4</sup>
Гіалуронов кислота, аланінамінотрансфераза, аспартат-амінотрансфераза, коефіцієнт де Рітиса	Перевага запропонованого способу полягає у доцільності визначення рівня гіалуронової кислоти, вмісту аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, коефіцієнта де Рітиса у випадку неможливості виконання інвазивних методів діагностики морфологічних змін в печінці.	

8. Зауваження, пропозиції<sup>4</sup> : запропонований спосіб доцільно широко впроваджувати в учбовий процес кафедр інфекційних хвороб.
9. Відповідальний за впровадження: завідувача відділенням для лікування дорослих хворих Дунець Ж. Л. *Ж.Л.*  
«12» червня 2019 р.

<sup>1</sup> Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.

<sup>2</sup> Заповнюється розробником.

<sup>4</sup> Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

<sup>5</sup> В акт вдруковується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.