

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА**

БОНДАРУК ІРИНА ЮРІЇВНА

УДК: 616.36-002.2:616-003.6-08

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

14.01.13 - інфекційні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2019

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор
Мороз Лариса Василівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Зайцев Ігор Анатолійович,
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри терапії, інфекційних хвороб
та дерматовенерології післядипломної освіти;

доктор медичних наук, доцент
Коваль Тетяна Ігорівна,
Українська медична стоматологічна
академія МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб з
епідеміологією.

Захист дисертації відбудеться «_19_» _грудня_ 2019 року о _10⁰⁰_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «__19__» листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. За даними статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я епідемічна ситуація по HCV - інфекції має стійку тенденцію до погіршення. Кількість хворих на хронічний гепатит С (ХГС) та HCV – індукований цироз печінки невинно зростає та становить у теперішній час близько 150 - 200 млн. людей у світі (Світова статистика охорони здоров'я, 2018 [Електронний ресурс]), EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016).

Призначення протівірусної терапії (ПВТ) залишається єдиним дієвим інструментом в лікуванні хворих на ХГС. Впровадження в сучасну ПВТ препаратів прямої протівірусної дії (ПППД), а саме інгібіторів NS3 – протеази, забезпечує можливість отримання стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у 86 – 92 % хворих на ХГС з 1 - м генотипом вірусу (EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016). 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 (Дубинська Г. М., Коваль Т. І., Сизова Л. М., 2016). Автори вказують на відсутність значимості предикторів ефективності стандартної подвійної ПВТ за умови включення в схему лікування препаратів прямої протівірусної дії.

Проведення потрібної ПВТ показало високий профіль безпеки для печінки та незначну кількість побічних явищ (Hönerzu Siederdisen C, Maasoumy B., 2016).

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 найвних хворих на ХГС з 1в генотипом вірусу при потрібній ПВТ із застосуванням софосбувіра у порівнянні з 1а генотипом (Орлова С. Н., Машин С. А., 2017). Однак це суперечить даним про те, що частота СВВ при потрібній терапії із застосуванням інгібітора NS3 - протеази у хворих з 1а генотипом нижче, завдяки меншій протівірусній активності препаратів цієї групи відносно даного генотипа вірусу. За даними EASL (EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015) різниця у частоті отримання СВВ між даними генотипами вірусу може пояснюватися варіантом в позиції 316NS5B - полімерази, відповідно до якої штами генотипа 1а стабільні (С316), а штами генотипа 1в поліморфні (С316N/H). При цьому структурний аналіз вказував на те, що поліморфні штами порушують здатність софосбувіра взаємодіяти з активною ділянкою NS5B - полімерази.

Встановлення клініко - лабораторних предикторів ефективності лікування ПППД у пацієнтів із різним ступенем фіброзу печінки, а також визначення початкових 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 гіалуронова кислота (ГК), для визначення стадії фіброзу печінки (Neuman, M. G., Cohen, L. B., 2016; El Serafy, M. A., Kassem,

A. M., Omar, H., Mahfouz, 2017; Costelloe, Seán J., et al., 2015). 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 колагена, 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 кліренсу 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 ($p < 0,05$) (Isman F. K. et al., 2007; Ель - Камарі С. С., Мохамед М. М., Ель - Разікі М., 2013), але в цілому вимірювання рівня ГК показало ефективність у диференціації між ступенем фіброзу печінки F0 - F1 та F2 - F4 (Saitou Y., et al., 2005). 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 (Guechot J, 1996), колаген IV типу, YKL – 40 (Saitou Y., et al., 2005), тканинний інгібітор металопротеїнази - 1 (Фонтана Р.Д., Гудман З.Д., Дінстаг Дж. Л., 2008).

Залишається відкритим питання моніторингу ефективності потрібної 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 даної кафедри "Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів" (№ держреєстрації 0114U003922).

Мета дослідження: оцінити ефективність лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С 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 вмісту ГК у сироватці крові як маркера фіброзоутворення в печінці у хворих на хронічний вірусний гепатит С.
4. Оцінити ефективність лікування хворих на ХГС за динамікою вмісту 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 ПБТ 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 ПБТ. Встановлено, що серед хворих, які не відповіли на потрійну ПБТ у 2 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 ПБТ. Встановлено, що серед цієї групи пацієнтів в 2 - 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 фіброгенезом 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 ПБТ.

Вперше доведено, що непрямі серологічні маркери фіброзу печінки (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ) та коефіцієнт де Рітіса) 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 ефективність методу визначення рівня ГК в сироватці крові вища в порівнянні з методом ультразвукової фіброеластографії (ФЕГ).

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на етапах проведення потрійної ПБТ 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 написано всі розділи дисертації, зроблено 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 "Матеріали та методи", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. З метою вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 66 хворих на ХГС з 1 - м генотипом вірусу, які перебували на диспансерному спостереженні та амбулаторному лікуванні у інфекційному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниці та у клінічному відділенні вірусних гепатитів при інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України. Серед хворих було 30 чоловіків та 36 жінок, середній вік яких становив $(34,5 \pm 1,12)$ років. Пацієнти також були розподілені за віковою ознакою (згідно схеми вікової періодизації онтогенезу людини). До першої групи увійшли особи 22 - 35 років (перший період зрілого віку, n=26), до другої групи – 36 - 60 років (другий період зрілого віку, n=40).

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.

Основними критеріями включення в дослідження були: 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 $IMT \leq 29,9$ кг/м².

Критеріями виключення із дослідження були: коінфекція з ВІЛ та іншими вірусними гепатитами, трансплантація печінки до початку лікування, цироз печінки в стадії декомпенсації.

Пацієнтам проведено комплексне обстеження, що включало вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, епідеміологічного анамнезу. При проведенні об'єктивного обстеження досліджено наявність/відсутність астеновегетативного, диспептичного, холестатичного, геморагічного синдромів, жовтяниці, гепато - та спленомегалії, позапечінкових проявів ХГС. Виконано комплекс лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, імунологічних) та інструментальних досліджень. Усі отримані дані та результати лабораторних досліджень внесено до спеціально розробленої реєстраційної карти.

Діагноз ХГС був виставлений згідно класифікації МКБ - 10 та підтверджений виявленням у крові обстежених сумарних anti - HCV (імуоферментний аналіз на тест - системах "ІФА – АНТИ - HCV" (Росія), "Вектор Бест" (Росія) та НПО "Диагностические системы" (Нижній Новгород, Росія)) протягом шести місяців, антитіл до структурних та неструктурних білків HCV: anti - HCVcor, anti - HCVNS3, anti - HCVNS4, anti - HCVNS5 (імуоферментний аналіз на тест - системах Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія)), позитивного результату полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням наявності та кількості RNA HCV (із застосуванням детектуючого ампліфікатора ДТ - 96 (ДНК - технологія, Росія), детектуючого ампліфікатора Rotor-Gene («Corbett Research», Австралія), ТС - АмпліСенс (Росія)), генотипуванням HCV (ПЛР з типоспецифічними праймерами на тест - системах "Амплісенс" (Росія)). Дані лабораторні дослідження проводились в Українському лікувально-діагностичному центрі, м. Київ.

Відповідно до клініко - лабораторної класифікації синдромів хронічних гепатитів оцінювали показники основних біохімічних синдромів: цитоліза, холестаза та печінково - клітинної недостатності.

Оцінка синдрому цитоліза включала визначення активності трансаміназ АЛТ, АСТ уніфікованими методами Райтмана – Френкеля. Оцінка синдрому холестаза включала визначення вмісту загального, прямого та непрямого білірубіна уніфікованим методом Єндрасика - Грофа - Клегхорна, гама-глутамілтранспептидази (ГГТ) – за швидкістю вивільнення 4 - нітроаніліну з глутамілнітроанілідом та лужної фосфатази колориметричним методом з р - нітрофенолом. Оцінка синдрому печінково - клітинної недостатності включала визначення вмісту загального білка (мікробіуретовий метод), альбуміна (уніфікований метод з бромкрезоловим зеленим), холестерина та величину

протромбінового індекса уніфікованим методом Ілька. 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.

Рівень ГК в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору “Hyaluronic Acid (HA)” (Corgenix, Inc., США) у науково – дослідній клініко – діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (атестат акредитації вимірювальної лабораторії серія КДЛ № 002087, науковий консультант - д. мед. н., професор Заїчко Н. В) відповідно до інструкції фірми - виробника.

Усім пацієнтам та особам контрольної групи проведено ультразвукову фіброеластографію (ФЕГ) на апараті FibroScan (Echosens, Франція) (військово – медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця; клініка еферентної терапії, м. Київ). 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. За результатами ФЕГ хворих розподілено на чотири групи: перша група – пацієнти зі ступенем фіброзу F0 – F1 за METAVIR (n=24), друга група – пацієнти зі ступенем фіброзу F2 за METAVIR (n=24), третя група – пацієнти зі ступенем фіброзу F3 за METAVIR (n=12), четверта група – пацієнти зі ступенем фіброзу F4 за METAVIR (n=6).

Пацієнти з ХГС, які були інфіковані 1 - м генотипом вірусу, у період з 2015 по 2018 рр. отримували потрійну ПБТ. Потрійна ПБТ проводилася за наступною схемою (згідно рекомендацій EASL по лікуванню ХГС від 2014 р.): Пег - Інтерферон альфа - 2 α (180 мкг/тиждень) + рибавірин (1000-1200 мг/добу) + софосбувір (400 мг/добу). Тривалість ПБТ 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 КПКВ 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»).

Протипоказами для призначення ПБТ були: гіперчутливість до будь-якого компоненту препаратів, неконтрольована депресія, гемоглобінопатії (таласемія, серпоклітинна 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, ХОЗЛ, гемоглобін < 130 г /л (чоловіки) та <120 г/л (жінки), нейтрофіли < 1500 /мл, тромбоцити < 90000 /мл, креатинін $> 132,6$ мкмоль/мл.

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 ВНМУ ім. М.І. Пирогова 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 Стюдента 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 %. Проведено ROC-аналіз з визначенням AUROC та Cutoff Value (точки відсічення).

Результати дослідження та обговорення. Результати проведеного нами дослідження 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.

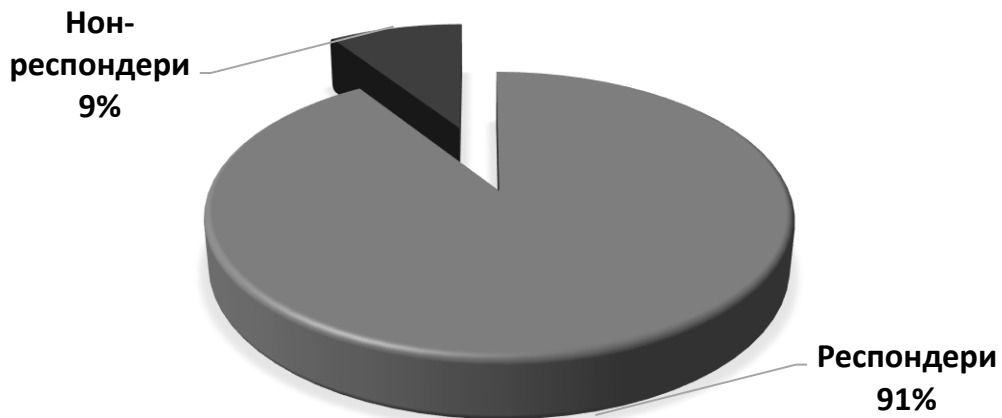


Рис. 1 – Розподіл хворих на ХГС в залежності від їх відповіді на ПВТ.

Аналіз отриманих результатів встановив певні чинники невдачі в проведенні потрійної ПВТ. 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 (табл. 1). При цьому середній вік хворих на ХГС, які не відповіли на терапію, був в 1,48 рази вищим, ніж у тих, які відповіли на ПВТ ($49,88 \pm 1,43$ проти $33,6 \pm 1,02$ відповідно ($p < 0,001$)), та серед них були лише особи другого періоду зрілого віку.

Таблиця 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 [†]	2	33,33 ^{*†}

Примітки:

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

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 ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2 - Розподіл хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли 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 ^{*†}

Примітки:

1. $*p < 0,05$ між групами хворих на ХГС, які відповіли на лікування та нон-респондерами;
2. $^{\#}p < 0,001$ між групами респондерів з тривалістю захворювання 1-10 років та більше 10 років;
3. $†p < 0,05$ між групами нон-респондерів з тривалістю захворювання 1-10 років та 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 більша частота наявності скарг на порушення сну (у 6,63 рази ($p < 0,001$)) та у 2,0 рази на періодичну нудоту ($p < 0,001$). У цих же хворих пальпаторно в 5,71 рази частіше виявлялась спленомегалія ($p < 0,001$).

Досягнення СВВ, на нашу думку, залежало також від окремих показників синдрому цитоліза, 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 лужної фосфатази в сироватці крові, порівняно з хворими, які досягли СВВ ($p < 0,05$) (табл. 3).

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 - Показники синдрому цитолізу у хворих на ХГС, які відповіли або не відповіли 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 [‡] #
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 [#]

Примітки:

1. *p < 0,01 між респондерами та здоровими;
2. [‡]p < 0,01 між нон-респондерами та здоровими;
3. [#]p < 0,05 між респондерами та нон-респондерами.

Багато авторів 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 (Козько В. М., та ін., 2015; Зайцев І. А., 2013; J.M. Costa, D. Telehin, M. Munteanu et al., 2011). Проведений аналіз 29 великих досліджень встановив в якості незалежних факторів гістологічного прогресування ХГС та отримання СВВ стеатоз печінки, асоційований з подальшим розвитком фіброзу, та початкову ступінь фіброзу печінки (Kopelman M. A., 2014; Орлова С. М., Машин С. О., Копишева О. М., 2017).

В нашому дослідженні також було встановлено залежність відповіді на терапію у хворих на ХГС з 1 - м генотипом вірусу від стадії фіброзу печінки на початку лікування. СВВ досяглася у 4 рази частіше за наявності фібротичних змін F0 - F2. В той же час, нон-респондерів з вираженим фіброзом/цирозом печінки (F3 - F4) виявлено у 5 разів більше, ніж респондерів (табл. 4). У деяких дослідженнях вказується на досягнення СВВ лише у 80 % хворих на ХГС з 1 - м генотипом вірусу за наявності цитотичних змін в тканині печінки (Козько В. М., та ін., 2015).

Таблиця 4 - 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 [‡]	6	100*

Примітки:

1. *p < 0,01 між респондерами та нон-респондерами зі ступенем фіброзу F3- F4;
2. [‡]p < 0,01 між респондерами зі ступенем фіброзу F0-F2 та F3-F4.

Проведене нами дослідження виявило підвищення рівня ГК в сироватці крові хворих на ХГС у 2,63 рази порівняно зі здоровими особами ((60,83±4,50) нг/мл проти (22, 82±2,75) нг/мл відповідно) (p<0,05). У хворих на ХГС спостерігалось зростання рівня ГК в сироватці крові відповідно віку: з 2,61 рази у першому періоді зрілого віку і до 2,82 разів - у другому (рис. 2).

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.

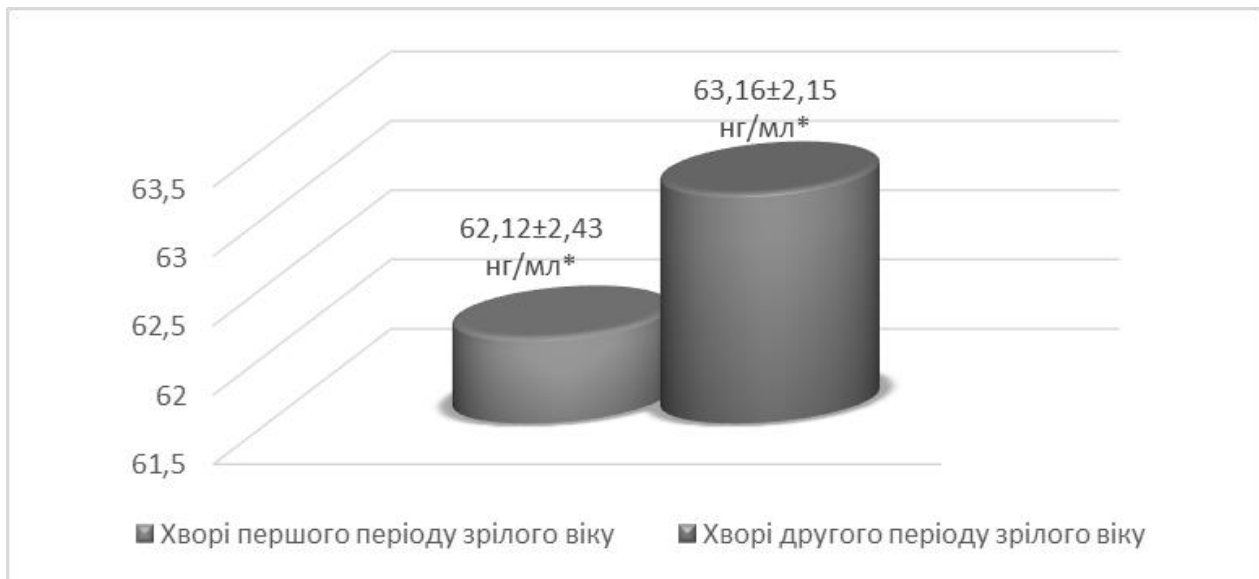


Рис. 2 – Рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС, розподілених на групи згідно віку.

Примітка. *- $p < 0,05$ між групами хворих на ХГС, розподілених за віковою ознакою.

Так, вже 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). 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 ($p < 0,05$).

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) (табл. 5). Так, середній вік хворих, рівень ГК у сироватці крові яких знаходився у діапазоні 56,5 - 70,0 нг/мл (другий квантиль), був у 1,3 рази вищим, ніж у хворих із вмістом ГК $< 56,4$ нг/мл (перший квантиль) ($p < 0,05$). У хворих третього квантилю середній вік був вищим в 1,6 рази ($p < 0,05$). У хворих четвертого квантилю, рівень ГК у сироватці крові яких був $> 92,5$ нг/мл, середній вік був вищим у 2,2 рази ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

Нами спостерігалось поступове зростання величини коефіцієнта де Рітиса у хворих на ХГС з першого квантилю та її нормалізація у пацієнтів четвертого квантилю. При цьому в останній групі пацієнтів величина даного коефіцієнта 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 квартилі хворих на ХГС з високим вірусним навантаженням було 88,2 %, що у 2,0 рази більше ніж у першому квартилі ($p < 0,05$). Стосовно хворих з низьким вірусним навантаженням нами отримані протилежні результати: таких у першому квартилі було 56,2 %, що у 5,0 разів більше в порівнянні з четвертим квартилем ($p < 0,01$).

Оцінюючи успішність проведення потрійної 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 4,2 рази перевищувало кількість хворих, які не відповіли на ПВТ, у другому квартилі (рівень ГК в сироватці крові = 56,5 - 70,0 нг/мл) ($p < 0,01$).

Таблиця 5 - Клініко - демографічна характеристика хворих на ХГС залежно від рівня ГК у сироватці крові за квартильним 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 квартиль (n=16)	2 квартиль (n=18)	3 квартиль (n=15)	4 квартиль (n=17)
Вік, роки	$M \pm \sigma$	22,5 $\pm$ 9,7	24,8 $\pm$ 10,2	35,2 $\pm$ 11,8	48,4 $\pm$ 11,6
Стать: жінки чоловіки	n(%)	7(43,8) 9(56,3)	10(55,6) 8(44,4)	9(60) 6(40)	10(58,8) 7(41,2)
Вірусне навантаження: $>600 \times 10^3$ IU/ml	n(%)	7(43,8)	11(61,1)	13(86,7) **	15(88,2) **
$\leq 600 \times 10^3$ IU/ml		9(56,2)	7(38,9)	2(13,3) **	2(11,8) **
АЛТ, Од/л	$M \pm m$	72,7 $\pm$ 1,21	84,4 $\pm$ 0,35	102,4 $\pm$ 1,31*	63,3 $\pm$ 0,25
АСТ, Од/л	$M \pm m$	49,58 $\pm$ 1,45	65,1 $\pm$ 0,63	78,3 $\pm$ 1,12*	64,6 $\pm$ 0,12
АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітиса)	$M \pm m$	0,68 $\pm$ 0,35	0,77 $\pm$ 0,29	0,76 $\pm$ 0,43	1,02 $\pm$ 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 квартилю;
2. **- $p < 0,01$ між групами хворих першого та третього, четвертого квартилю;
3. ***- $p < 0,05$ між групами хворих четвертого та першого квартилю.

Рівень ГК в сироватці крові у хворих на ХГС зростає 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 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 вірусу під час проведення ПВТ та на етапі подальшого спостереження. Встановлено зниження рівня ГК у сироватці крові у 1,06 рази в кінці лікування та у 1,09 рази після 24 тижнів спостереження (табл. 6). Між значенням рівня ГК (у відповідності до ступеня фіброзу печінки) та етапом проведення потрійної 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 (Fontana R. J., Goodman Z. D., Dienstag J. L. et al., 2008; Mehta P., Ploutz - Snyder R., Nandi J. et al., 2008; Щокотов В. В., Булатова І. О., Щокотова А. П., 2015). 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.

Таблиця 6 - 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 F2, F3, F4.

За результатами дослідження виявлено вплив рівня ГК в сироватці крові у 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 ($p < 0,05$) (табл. 5).

У процесі наукового дослідження встановлена найвища діагностична цінність 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 коефіцієнта де Рітіса у хворих на ХГС виявлено у пацієнтів зі ступенем фіброзу

печінки F3: $AUC = 0,928$ ($p = 0,033$).

Встановлено високу діагностичну цінність 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 усіх стадій фіброзу у хворих на ХГС (Ель - Камарі С. С., Мохамед М. М., Ель - Разікі М., 2013; Rostami S., Parsian H., 2013 Шептуліна, А. Ф., Широкова О. Н., Івашкін, В. Т., 2015). Однак в нашому дослідженні 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 вмісту ГК в сироватці крові в порівнянні з методом ФЕГ ($AUC=0,914$ проти $AUC=0,817$ ($p<0,05$)) (рис. 3). У той час як у хворих на ХГС з вираженим фіброзом печінки (F3) діагностична цінність методу ФЕГ була вищою ($AUC=0,944$ проти $AUC=0,720$ ($p<0,01$)).

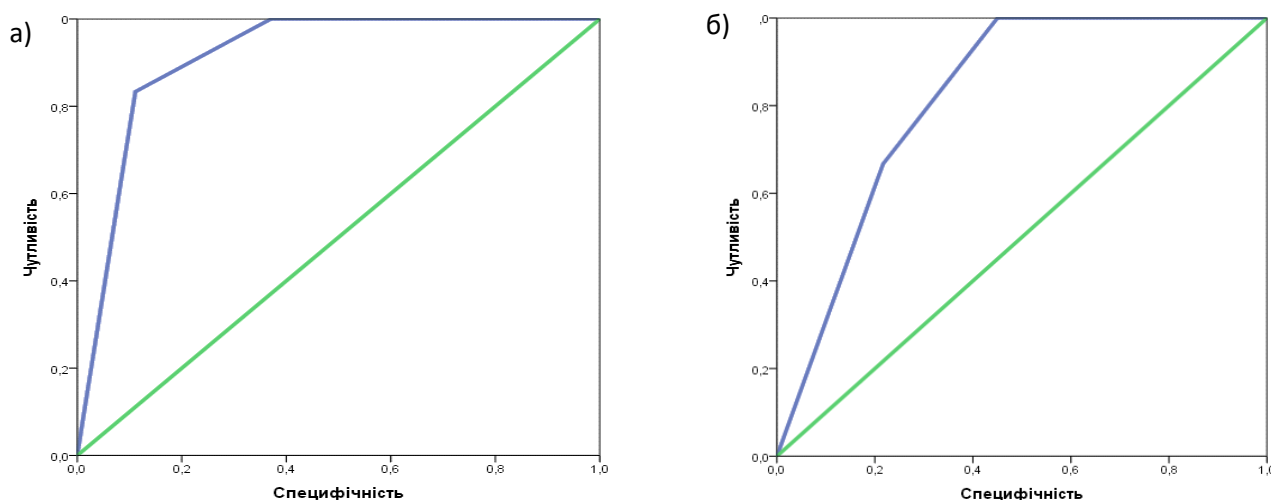


Рис. 3 – ROC – крива: визначення: а) рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС зі ступенем фіброзу печінки F0 - F2; б) ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС методом ФЕГ (ступінь фіброзу F0 - F2).

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 печінки F3 становила 55,85 нг/мл (чутливість 70 %, специфічність 65 %). Для пацієнтів зі ступенем фіброза печінки F4 межовий рівень ГК становив 65,5 нг/мл (чутливість 83,3 %, специфічність 80 %).

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 противірусної терапії ППД дозволило досягати СВВ у 86 – 92 % хворих з 1-м генотипом вірусу. Однак залишаються повністю не визначеними клініко - лабораторні предиктори ефективності потрійної 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 потрійної ПВТ у 91% обстежених досягнута СВВ. Серед нон - респондерів у 2 рази більше було чоловіків, в той же час серед жінок в 1,70 рази більше було тих, які відповіли на потрійну 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 потрійну ПВТ, в 6,63 рази частіше скаржились на порушення сну та у 2 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 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 потрійної 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 Рітіса ($AUC = 0,928$ ($p = 0,033$)) 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 цінність 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 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 ефективність даного методу була в 1,12 рази вищою. У той час як у хворих на ХГС з вираженим фіброзом печінки (F3) діагностична ефективність 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 РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.

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

належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).

АНОТАЦІЯ

Бондарук І. Ю. Ефективність протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Дисертаційна робота здобувача присвячена дослідженню предикторів ефективності лікування хворих на ХГС за динамікою прямих та непрямих маркерів фіброзоутворення.

У дисертаційній роботі встановлено частоту СВВ у хворих на ХГС в залежності від віку, статі, тривалості захворювання, вірусного навантаження. Визначено клініко - лабораторні особливості перебігу ХГС в залежності від відповіді на ПВТ. Досліджено діагностичну роль вмісту ГК у сироватці крові, як маркера фіброзоутворення в печінці, у хворих на ХГС. Проведено порівняльну оцінку ефективності методів діагностики фіброзоутворення у хворих на ХГС.

Встановлено підвищення рівня ГК в сироватці крові хворих на ХГС у 2,63 рази порівняно зі здоровими особами. Виявлено зростання рівня ГК у сироватці крові хворих з високим вірусним навантаженням та при збільшенні стадії фіброзу печінки (в 1,2- 2,06 рази відповідно). З'ясовано, що між значенням рівня ГК (у відповідності до ступеня фіброзу печінки) та етапом проведення потрійної ПВТ існує прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,92$; $p<0,05$). Визначено, що у пацієнтів з ХГС з відсутністю або початковими ознаками фіброзу печінки (F0 - F2) діагностична ефективність методу визначення рівня ГК у сироватці крові вища, ніж методу ФЕГ (AUC=0,914 та AUC=0,817 відповідно ($p<0,05$)).

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, потрійна протівірусна терапія, фіброз печінки, гіалуринова кислота.

АННОТАЦИЯ

Бондарук И. Ю. Эффективность противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С с учетом маркеров фиброобразования. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2019.

Диссертационная работа соискателя посвящена исследованию предикторов эффективности лечения больных ХГС по динамике прямых и косвенных маркеров фиброобразования.

В диссертационной работе установлено частоту УВО у больных ХГС в зависимости от возраста, пола, длительности заболевания, вирусной нагрузки. Определены клиничко - лабораторные особенности течения ХГС в зависимости от ответа на ПВТ. Исследована диагностическая роль содержания ГК в сыворотке

крови, как маркера фиброзообразования в печени, у больных ХГС. Проведена сравнительная оценка эффективности методов диагностики фиброзообразования у больных ХГС.

Установлено, что между значением уровня ГК (в соответствии со степенью фиброза печени) и этапом проведения тройной ПВТ существует прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,92$; $p < 0,05$). Определено, что у пациентов с ХГС с отсутствием или начальными признаками фиброза печени (F0 - F2) диагностическая эффективность метода определения уровня ГК в сыворотке крови выше, чем метода ФЭГ (AUC = 0,914 против AUC = 0,817 ($p < 0,05$)).

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, тройная противовирусная терапия, фиброз печени, гиалуроновая кислота.

SUMMARY

Bondaruk I. Yu. Effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C (CHC) taking into account the markers of fibrosis. - As manuscripts.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences specialty 14.01.13 - infectious diseases. - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

The dissertation is devoted to the research of the predictors of the effectiveness of treatment of patients with CHC on the dynamics of direct and indirect markers of fibrosis.

In the dissertation the frequency of persistent virological response (PVR) in patients with CHC is established depending on age, sex, duration of disease, viral load. Clinical and laboratory features of the course of CHC depending on the response to antiviral therapy (AVT) are determined. The diagnostic role of hyaluronic acid (HA) content in serum, as a marker of liver fibrosis, in patients with CHC, was investigated. A comparative evaluation of the effectiveness of methods of diagnosis of fibrosis in patients with CHC.

The results of the study revealed the achievements of PVR in the treatment of patients with CHC with the 1st genotype of the virus using triple AVT in 91% of the examined. Among the non - responders were primarily male. The average age of non-responders was 1.48 times higher than those who responded, and among them were only persons of the second period of adulthood. In addition, if the duration of the disease up to 10 years in patients responding to therapy were 2.15 times more than the duration more than 10 years.

Patients with CHC who did not respond to triple AVT more often complained of sleep disturbance and periodic nausea, compared with patients who responded to therapy. In the same patients, splenomegaly was determined by palpation more often. The absence of PVR was recorded in patients with CHC with 1.33 times lower serum ALT levels, higher by 1.28 and 1.10 times, respectively, with serum GGT and alkaline phosphatase levels compared with patients who achieved PVR. PVR was achieved 4 times more often in the presence of fibrotic changes F0 - F2, while severe fibrosis / cirrhosis of the liver (F3 - F4) among non - responders was observed 5 times more often than among responders.

It was found that the level of HA in the serum of patients with CHC was 2.63 times compared with healthy individuals. An increase in the level of HA in the serum of patients with high viral load and with an increase in the stage of liver fibrosis (1.2 - 2.06 times, respectively) was revealed.

We also found changes in the level of HA in serum in patients with chronic hepatitis C with the 1st genotype of the virus during the AVT and at the stage of subsequent observation. A decrease in the level of HA in serum was found to be 1.06 times at the end of treatment and 1.09 times after 24 weeks of observation.

An increase in the number of non-responders by 4.2 times among patients with chronic hepatitis C with a level of HA in serum > 70 ng / ml proves the effect of the level of HA in serum from patients with chronic hepatitis C on the results of triple AVT.

It was found that there is a direct strong correlation between the value of HA level (according to the degree of liver fibrosis) and the stage of triple AVT ($r = 0.92$; $p < 0.05$). It was determined that in patients with CHC with no or initial signs of liver fibrosis (F0 - F2) the diagnostic efficiency of the method for determining the level of HA in serum is higher than the method of FEG (AUC = 0.914 against AUC = 0.817 ($p < 0.05$)).

Key words: chronic viral hepatitis C, triple antiviral therapy, liver fibrosis, hyaluronic acid.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГГТ - гама-глутамілтранспептидаза

ГК – гіалуронова кислота

ЛФ – лужна фосфатаза

ПВТ – протівірусна терапія

ППЛД – препарати прямої протівірусної дії

СВВ – стійка вірусологічна відповідь

ФЕГ – фіброеластографія

ХГС – хронічний гепатит С

НСV – вірус гепатита С

RNA HCV-- рибонуклеїнова кислота вірусу гепатита С

Підписано до друку 15.11.2019 р. Замовл. №413.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

