

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Лішневська Анастасія Геннадіївна

УДК: 616.98:616.36-002-085.281.8:612.017.1(043.3)

**ВПЛИВ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ
ГЕПАТИТІ С НА АВТОІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ У ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:
доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри
інфекційних хвороб з
епідеміологією
Сумського державного
університету МОН України
Чемич Микола Дмитрович

СУМИ – 2017

ЗМІСТ	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	11
1.1 Загальні відомості про вірусний гепатит С, згідно з сучасними уявленнями	11
1.2 Основні принципи діагностики та сучасного лікування вірусного гепатиту С	13
1.3 Фактори, що впливають на перебіг та результати ПВТ	15
1.4 Вірусний гепатит С та автоімунні відхилення: сучасний погляд на проблему	19
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	25
2.1 Матеріали дослідження. Загальна характеристика клінічних груп хворих.	25
2.2 Методи дослідження	27
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	30
3.1 Загальна характеристика обстежених хворих на ХВГС	30
3.2 Особливості клініко-епідеміологічних та лабораторно-інструментальних показників у хворих, які мали підвищення АМА під час ПВТ	49
РОЗДІЛ 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	62
ВИСНОВКИ	68
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	70
СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ РОБОТИ	71
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	73

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ANA	– антинуклеарні антитіла
ASMA	– антитіла до гладком'язової тканини
HCV-інфекція	– інфекція, спричинена вірусом гепатиту С
PegIFN	– пегільований інтерферон
АІГ	– автоімунний гепатит
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АМА	– антимитохондріальні антитіла
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– антитіла
АТПО	– антитіла до пероксидази щитоподібної залози
АТТГ	– антитіла до тиреоглобуліну
ВАГ	– вторинна артеріальна гіпертензія
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ІМТ	– індекс маси тіла
ІФН	– інтерферон
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ОЧП	– органи черевної порожнини
ПВТ	– протівірусна терапія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РНК	– рибонуклеїнова кислота
РФ	– ревматичний фактор
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
СН	– серцева недостатність
СОІКЛ	– ОКЗ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького»
УЗД	– ультразвукова діагностика

ФНП	– фактор некрозу пухлин
ХВГ	– хронічний вірусний гепатит
ХВГВ	– хронічний вірусний гепатит В
ХВГС	– хронічний вірусний гепатит С
ЦД	– цукровий діабет
ШВВ	– швидка вірусологічна відповідь
ЩЗ	– щитоподібна залоза

ВСТУП

Актуальність.

Вірусний гепатит С (ВГС) на теперішній час залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я України та у світі в цілому. 180 млн чоловік у всьому світі мають хронічну HCV-інфекцію і схильні до ризику захворюваності та смертності від цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [10]. У зв'язку з швидкими темпами поширеності інфекції, відсутністю специфічної профілактики, високою частотою хронізації інфекції (від 50,0 % до 85,0 %), частими несприятливими наслідками захворювання, високовартісним лікуванням хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) та його ускладнень, проблема є не тільки медичною, але й соціально-економічною [9, 10, 14, 53].

Щодо захворюваності на гепатит С, слід зазначити, що, за даними Американського центру контролю і запобігання захворювань (CDC), у США в середньому у 230 000 людей щороку вперше реєструють гепатит С. У країні близько 10000 людей щороку помирають від цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, спричинених HCV. Щорічні витрати, пов'язані з цим захворюванням, у США сягають понад 600 млн доларів. За результатами досліджень Ph. Rosenthal (2006), у США антитіла до HCV виявлено у 0,2 % дітей до 12 років та у 0,4 % підлітків від 12 до 19 років [52].

У світі найбільш висока захворюваність на гепатит С виявлена в Єгипті та складає від 15,0 % до 25,0 % серопозитивних осіб, у той час, коли в Північній Європі цей показник менше 1,0 %. [55]. Частота інфікування HCV у Європі змінюється від 0,4 % до 3,5 % залежно від географічної зони. Більш високі рівні захворюваності реєструються на півдні та сході [60]. HCV-інфекція рідше всього зустрічається у Великобританії та країнах Скандинавії. За даним ВОЗ, Україна відноситься до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С – інфіковано від 1,0 % до 2,5 % громадян, що становить ≈ 1 млн. 170 тис. осіб. Ці дані не висвітлюють справжній рівень захворюваності, при вибіркового

моніторингу груп ризику, рівень інфікування деяких з них сягає від 40,0 до 60,0 % і значно перевищує середньосвітові показники. Згідно даних Київського міського центру крові, за 13 років спостереження виявляється тенденція до збільшення кількості донорів, в яких виявили антитіла до ВГС, що свідчить про активність епідемічного процесу в Україні [68].

На сьогоднішній день вивчений вплив вірусу гепатиту С та специфічного лікування на автоімунний стан щитоподібної залози. Противірусна терапія хронічних вірусних гепатитів асоційована з ризиком серйозних ускладнень, у числі яких фігурують і різні варіанти ураження ЩЗ. При цьому часто вже до моменту первинної діагностики ХВГ В або С виявляється патологія органу у вигляді автоімунного тиреоїдиту. Дану форму ураження ЩЗ у хворих ХВГ В і С зазвичай пов'язують з позапечінковими ознаками. Однак нерідко патологія ЩЗ клінічно дебютує саме в період етіопатогенетичної терапії ХВГС. У цьому випадку від патології ЩЗ залежить подальша терапевтична тактика: чи продовжувати розпочате противірусне лікування чи ні, і якщо продовжувати, то чи не потрібне в цей момент призначення додаткових лікарських засобів або тимчасова корекція дози противірусних препаратів. Практика терапії ХВГ показує, що приблизно у 1/3 пацієнтів, що отримують у якості складового (або єдиного) елемента терапії α -інтерферони, виникають ті чи інші порушення функції ЩЗ [51].

Зокрема, істотну роль може мати оцінка автоімунних порушень при проведенні інтерферонотерапії, оскільки відомо, що інтерферон і інтерфероногенні препарати здатні зі значною частотою індукувати автоімунний процес [17]. Крім того, частина хворих на вірусні гепатити може спочатку мати автоімунні захворювання у маніфестній або латентній формі. У даний час для оцінки автоімунного гепатиту Міжнародною групою з вивчення автоімунного гепатиту запропонована бальна система діагностики. Однак, на думку ряду фахівців, дана класифікація є неефективною при практичному використанні, оскільки була розроблена експертами на основі розрізнених

літературних даних, а не на системних дослідженнях, не враховує особливості перебігу АІГ у дітей, а також наявність атипичних форм і асоційованих захворювань. При цьому всі використовувані серологічні маркери не в повній мірі є гепатоспецифічними, що робить можливими різні перехресні реакції при патологічних станах, які пов'язані з ураженням печінки [46].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Основні результати роботи отримані при виконанні планової теми науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету «Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів лікування поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України» (№ державної реєстрації 0107U001293).

Мета роботи. Вивчити вплив протівірусної терапії при хронічних вірусних гепатитах С на автоімунний статус хворих з можливістю подальшого використання стартових автоімунних показників як прогностичного фактора перенесення пацієнтом ПВТ.

Завдання дослідження:

- 1 Визначити частоту автоімунних відхилень у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С.
- 2 Вивчити клініко-епідеміологічні особливості хронічного вірусного гепатиту С на тлі автоімунних уражень.
- 3 Дослідити особливості кількісних та якісних змін автоімунного статусу хворих на хронічний вірусний гепатит С перед початком лікування та після його завершення.
- 4 Встановити зв'язок показників порушення функції печінки, наявності органоспецифічних автоантитіл з перебігом хронічного вірусного гепатиту С.

Об'єкт дослідження: хронічний вірусний гепатит С.

Предмет дослідження: клініка і епідеміологія ХВГ С; автоімунні показники (ANA, AMA, АТПО, АТТГ); особливості перебігу HCV-інфекції у хворих зі змінами автоімунного статусу при ПВГ.

Методи дослідження:

1 загальноклінічні методи дослідження (збір епідеміологічного анамнезу, фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний, біохімічний аналіз крові);

2 імунологічні дослідження (імуноферментний аналіз для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ);

3 ПЛР (встановлення генотипу вірусу, кількісного навантаження);

4 методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (пункційна біопсія, фібротест, фіброеластометрія);

5 інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП та УЗД ЩЗ);

6 статистична обробка результатів з використанням пакету програм Microsoft Office, критерій Стюдента, критерій Пірсона.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше доведена залежність рівня AMA від клініко-епідеміологічних та лабораторно-інструментальних змін у динаміці; встановлено залежність автоімунних процесів від місця проживання хворих на ХВГС.

Деталізовано частоту кількісних та якісних змін автоімунного статусу у хворих на ХВГС.

Поглиблено дані про залежність між підвищенням AMA, ступенем активності і стадією фіброзу, рівнем вірусного навантаження та алелів ІЛ-28В.

Поглиблено уявлення про клінічні, епідеміологічні, патогенетичні особливості перебігу ХВГС; встановлено зв'язок цих показників із автоімунним статусом хворого та його зміни у процесі терапії у залежності від інших лабораторних, інструментальних показників та супутньої патології.

Поглиблено дані про ефективність використання лікарських засобів у комплексному лікуванні, вплив їх на показники, що вивчаються, та елімінацію вірусу.

Підтверджено дані про вплив інтерферогенних препаратів на показники у клінічному аналізі крові та про поліпшення стану гепатоцитів у процесі проведення ПВТ.

Практичне значення отриманих результатів :

Доведено необхідність проведення автоімунного скринінгу перед початком противірусної терапії, що дозволить за його результатами прогнозувати її перебіг у пацієнтів з відхиленнями в автоімунному статусі.

Доведено необхідність врахування загальноприйнятих, інструментальних методів обстеження та супутньої патології для прогнозування особливостей перебігу курсу специфічного лікування.

Апробація отриманих результатів.

Основні положення результатів досліджень висвітлено і оприлюднено у формі доповіді на: III Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Суми, 23-24 квітня 2015 року), IV Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Суми, 21–22 квітня 2016 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти (Суми, 15-16 червня 2016 року).

Публікації.

За матеріалами роботи опубліковано 6 наукових праць – тез у матеріалах конференцій.

Особистий внесок здобувача

Здобувач самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію з проблеми поширення HCV-інфекції. Магістрантом доведені доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно проведено клінічне обстеження 60 пацієнтів з ХВГС та здійснений

аналіз їх медичних карт стаціонарних хворих та карток амбулаторного хворого, що отримували ПВТ на базі ОКЗ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького». Зроблено статистичний аналіз та узагальнені результати.

Обсяг і структура роботи.

Робота викладена на 80 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (26 – кирилицею, 43 – латиницею). Робота ілюстрована 2 таблицями, 36 рисунками.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні відомості про вірусний гепатит С

Гепатит С – антропонозна інфекція з гемоконтактним (парентеральним) механізмом передавання, що характеризується переважним ураженням печінки, найчастіше з легким безжовтяничним перебігом гострої форми хвороби та частим переходом у хронічний гепатит з багаторічним малосимптомним перебігом і наслідками у вигляді цирозу печінки або первинної гепатоцелюлярної карциноми [56].

Збудник гепатиту С – РНК вірус, який належить до родини *Flaviviridae*. Геномна структура вірусу – одноланцюгова лінійна РНК; у геномі наявні дві зони, що кодують структурні та не структурні білки [28, 56].

НСV-геномний аналіз за допомогою важкого секвенування генів вірусів призвів до поділу ВГС на 6 генотипів на основі гомології. Ідентифіковані численні підвиди. Молекулярні відмінності між генотипами є відносно великими, і у них є різниця, принаймні, на 30 % на рівні нуклеотидів. Основним генотипом НCV у всьому світі є генотип 1, на частку якого припадає 40-80% всіх ізолятів. Генотип 1 також може бути пов'язаний з більш важким захворюванням печінки і високим ризиком розвитку ГЦК. Генотипи 1a і 1b широко поширені в Сполучених Штатах, як в інших країнах, але генотип 1a зустрічається рідше генотипу 1b, і гірше реагує на терапію, ніж генотипи 1в, 2 і 3. Генотипи 2a, 2b і 2с виникають у 10-15 % пацієнтів у Сполучених Штатах; ці підтипи широко поширені і є найбільш чутливими до лікарських препаратів. Генотипи 3a і 3b зустрічаються в 4-6 % пацієнтів у Сполучених Штатах; ці підтипи найбільш поширені в Індії, Пакистані, Таїланді, Австралії та Шотландії. У межах регіону конкретний генотип може бути також пов'язаний з конкретним шляхом передачі, наприклад, як генотип 3 серед осіб у Шотландії, котрі внутрішньовенно вживають наркотики [28].

Джерелом інфекції є хворі на гострий і хронічний гепатит С. Механізм передавання інфекції – парентеральний. Зараження відбувається штучним і природним шляхами так само, як за інших вірусних гепатитів із парентеральним механізмом передавання збудника (гепатити В, D, G, TTV). Значення природних шляхів є значно меншим, ніж для гепатиту В. Останнє зумовлено тим, що для зараження ВГС необхідна значно більша кількість вірусу, ніж для інфікування ВГВ. Хоч ВГС виявляють не тільки у крові, а й в інших біологічних рідинах (сечі, слині, спермі та ін.), статеві контакти відіграють другорядну роль у поширенні інфекції (приблизно 5 %) [56].

Центральне місце в сучасних уявленнях про патогенез гепатиту С посідає положення про мінливість вірусу. Інтенсивна мінливість нуклеотидної послідовності нуклеїнових кислот призводить до змін у будові вірусних білків, у тому числі оболонкових, що значно ускладнює реагування імунної системи на антигени ВГС [56]. Також у патогенезі вірусного гепатиту С важливе місце займають ураження печінки. Вже добре відомі основні морфофункціональні синдроми, з яких складається патологічний процес у печінці: цитолітичний синдром (дистрофія і некроз гепатоцитів з переходом матеріалу цих клітин у кров), мезенхімально-запальний (проліферація сполучної тканини у печінці, гіпергаммаглобулінемія і порушення колоїдної рівноваги білків у сироватці крові), холестатичний синдром (порушення утворення та виділення жовчі, що проявляється накопиченням у крові білірубіну, холестерину, жовчних кислот і екскреторних ферментів, особливо лужної фосфатази) [45].

ХГС характеризується тривалим, часто багаторічним, безсимптомним перебігом, через що пацієнти не звертаються за медичною допомогою. У цей час можна виявити періодичне помірне підвищення активності АлАТ, незначні порушення печінкового біосинтезу без істотних змін стану хворого. Через це хворобу часто виявляють уже в стадії інтенсивних морфологічних змін у печінковій тканині, цирозу, рідше – гепатоцелюлярної карциноми. Під час активації інфекційного процесу стан хворого залежить від ступеня печінкової

недостатності, загалом подібний до такого при ХГВ: виражена загальна слабкість, значне зниження маси тіла, втрата апетиту та інші диспептичні прояви; можливі симптоми геморагічного синдрому. У більшості хворих спостерігають цитопенічний синдром (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія). У жінок можуть виникати різноманітні порушення менструального циклу, безпліддя, у чоловіків – порушення сперматогенезу [56].

Пацієнти з вірусним гепатитом мають особливий прогноз. Хронічна інфекція розвивається у 70-80 % пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. Цироз розвивається протягом 20 років від початку захворювання у 20 % людей з хронічною інфекцією. Виникнення хронічної інфекції гепатиту С в ранньому віці часто призводить до менш серйозних наслідків. Коінфекція з вірусом гепатиту В (HBV), перевантаження залізом, і альфа-1-антитрипсином може стимулювати прогресування хронічної інфекції HCV до HCV- цирозу [28].

Два дослідження компенсованого цирозу печінки в Сполучених Штатах і Європі показали, що декомпенсація відбулася у 20 % пацієнтів, ГЦК виникла приблизно у 10 % хворих. Коефіцієнт пристосованості через 5 і 10 років склав 89 % і 79 % відповідно. ГЦК розвивається у 1-4 % пацієнтів з цирозом печінки щорічно в середньому через 30 років [28].

1.2 Основні принципи діагностики та сучасного лікування вірусного гепатиту С

Діагноз гепатиту С ґрунтується на даних епідеміологічного анамнезу, особливостях клінічного перебігу хвороби. Але через схожість клінічної картини гепатиту С з іншими вірусними гепатитами вирішального значення надають методам специфічної діагностики, тобто виявленню маркерів інфекції за допомогою методів твердофазового ІФА або РІА [56].

Інші базові дослідження перед лікуванням включають в себе наступне: повний підрахунок клітин крові, тести функції печінки, в тому числі рівень

аланінамінотрансферази, дослідження функції ЩЗ, генотипування HCV як допоміжний засіб для направлення лікування, кількісний аналіз РНК ВГС, скринінг-тести для поєднання з ВІЛ або вірусом гепатиту В, скринінг на зловживання алкоголем, зловживання наркотиками, і / або депресії, офтальмологічні тести [28].

Сучасне лікування за стандартами надання медичної допомоги для пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією складається з інтерферону L-2а чи L-2в (PEG-IFN) у поєднанні з рибавірином, протягом 24 або 48 тижнів у залежності від генотипу. Це лікування не лише високоартісне, але й пов'язане зі значними побічними ефектами. Ці моменти призводять до зниження кількості пацієнтів, що повністю проходять терапію [26]. У 2011 р були дозволені до застосування для лікування інфекції, викликаной 1-м генотипом вірусу гепатиту С, телапревір і боцепревір. Зазначені препарати є антивірусними засобами прямої дії 1-го покоління, вони відносяться до групи інгібіторів протеаз і призначаються в комбінації з PegIFN і рибавірином. Усім пацієнтам перед початком противірусної терапії необхідно провести кількісне визначення РНК вірусу гепатиту С з використанням чутливості молекулярно-генетичних методів (нижня межа визначення <15 МО /мл). Відповідно до клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, специфічна терапія повинна бути невідкладно призначена пацієнтам з вираженим фіброзом печінки і пацієнтам з клінічно вираженими позапечінковими проявами. Для пацієнтів без фіброзу або з мінімальним фіброзом терміни початку специфічної терапії є спірними і можуть бути відкладені до розробки нових методів лікування [13, 61].

Важливою проблемою є лікування пацієнтів, що не відповіли на перший курс противірусної терапії. Повторна терапія пегільованим інтерфероном і рибавірином ефективна тільки у 4-21 % пацієнтів з генотипом 1 HCV. Побічні ефекти сучасної противірусної терапії, такі як нейтропенія, анемія, гіпертермія, ураження щитоподібної залози, депресія - це ще один фактор, що визначає

актуальність розробки нових противірусних препаратів, застосування яких дозволило б скоротити тривалість терапії. Таким чином, існує необхідність у підвищенні ефективності, безпеки, переносимості та доступності антиретровірусної терапії в першу чергу для пацієнтів наступних категорій: наявні протипоказання до застосування інтерферону L і / або рибавіріну, погана переносимість інтерферону L, генотип 1 і високе вірусне навантаження, цироз печінки, рецидив інфекції після трансплантації печінки, коінфекція, викликана вірусами імунодефіциту людини і гепатиту В, алелі TT / TC (rs12979860) і TG / GG (rs8099917) гена ІЛ-28В [43, 64].

Початок лікування для пацієнтів з більш низькою стадією фіброзу має переваги для подальшої СВВ. Так, спостереження протягом 20 років за 820 пацієнтами зі ступенем фіброзу F0 або F1 METAVIR показали, що 15-річний коефіцієнт пристосованості був статистично значимо кращим для тих, хто мав СВВ, у порівнянні з тими, лікування яких не вдалося, або для тих, хто залишився без лікування (93%, 82% і 88% відповідно; $P = 0,003$) [21].

1.3 Фактори, що впливають на перебіг та результати противірусної терапії

Доведено існування прогностичних факторів ефективності противірусної терапії у хворих на ХВГС [63]. Визначення факторів, які можуть прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати схеми противірусної терапії, зменшити кількість і вираженість небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя і зменшити вартість лікування. Останнім часом йдеться про персоналізацію лікування з урахуванням особливостей як вірусу, так і організму людини [57]. Вірусні фактори включають генотип HCV і вихідний рівень вірусного навантаження. Основними факторами є інтерферон-лямбда-3 (IL28B) поліморфізм, пошкодження печінки (фіброз і стеатоз) і метаболічні фактори (індекс маси тіла, або інсулінова резистентність.) [27, 37, 63].

Що стосується організму людини, то доведено, що афроамериканці достовірно гірше відповідають на ПВТ порівняно з американцями не африканського походження та мають значно нижчий рівень СВВ порівняно із світлошкірими [19, 63].

Ожиріння є незалежним предиктором негативної відповіді на лікування хронічного гепатиту С і одним із достовірних чинників прогресування ХВГС. Пацієнти з ожирінням, незалежно від генотипу ВГС та/чи наявності цирозу печінки, мали приблизно у 80 % менший шанс досягнення СВВ на терапію, порівняно з пацієнтами, що мали нормальну чи надлишкову вагу [6]. Продемонстровано також негативний вплив на ефективність ПВТ інших складових метаболічного синдрому: порушення метаболізму глюкози, артеріальна гіпертензія, збільшення понад норми обводу стегон [53]. Механізм, за яким ожиріння може впливати на протівірусну відповідь при лікуванні на теперішній час повністю незрозумілий, але доведено, що втрата ваги у пацієнтів з високим ІМТ може поліпшити ефективність лікування [6, 53].

Ступінь фіброзу та стеатоз класично оцінюється за допомогою біопсії печінки. Через обмеження біопсії (вартості та травматичності процедури) були розроблені неінвазивні біомаркери, які використовуються частіше. На даний час у пріоритеті біомаркери, такі як FibroTest і FibroScan, широко використовуються і вже перевірені в якості альтернативи біопсії в ряді країн [7,18,31]. Ступінь фіброзу за результатами еластографії в останніх дослідженнях достовірно зменшувався у пацієнтів, що пройшли ПВТ та досягли СВВ [53, 54]. В останні роки серед факторів прогресування ХГС почали виділяти стеатоз печінки. У середньому крупнокрапельну жирову дистрофію гепатоцитів виявляють у 50 % (від 30 до 80 %) випадків хронічної HCV- інфекції [44]. Вірус гепатиту С може безпосередньо викликати стеатоз печінки, а нуклеокапсидний білок вірусу (core-протеїн) сприяє накопиченню ліпідів у гепатоцитах. У багатьох дослідженнях на основі динамічних морфологічних досліджень було доведено, що високий ступінь стеатозу

печінки асоціюється з більш швидким наростанням фіброзу. Стеатоз печінки також вважається одним із факторів ризику розвитку ГЦК при ХГС та корелює із 3-ім генотипом вірусу гепатиту С [1, 44, 63].

Проте біопсія печінки перед терапією не є обов'язковою. Це може бути корисним у деяких ситуаціях, наприклад, у пацієнтів з нормальним рівнем трансаміназ, особливо, коли в анамнезі алкогольна залежність, де може існувати невелика кореляція між рівнями ферментів печінки і гістологічним дослідженням. У пацієнтів з нормальним рівнем ферментів печінки і мінімальним гістологічними пошкодженнями, що відзначені на біопсії печінки можна прийняти рішення відкласти лікування поки більш ефективні та менш токсичні ліки не стануть доступними, в той час як пацієнтам з більш вираженою формою ураження печінки потрібно починати лікування раніше [38, 39].

Існує велика кількість факторів, які ускладнюють лікування: фонові захворювання печінки (кріоглобулінемія, автоімунні захворювання, гломерулонефрит, ендокринопатії, запалення слинних залоз, артрити), поєднане зараження ХГС і ВІЛ, ХГС і ХГВ; хворі, які не відповіли на попередній курс лікування. Особливої уваги заслуговують чинники вірусу: прогноз може визначати певний генотип вірусу, початкове вірусне навантаження, кількість підвидів, висока здатність до мутації, схильність до молекулярної мімікрії [59].

Важливе значення мають фактори взаємодії вірусу та хазяїна. Одним з основних прогностичних чинників є визначення початкового вірусного навантаження та його динаміка під час лікування [53, 62]. При початковому низькому вірусному навантаженні у хворих із 1-м генотипом ХВГС, що досягли ШВВ, можливе скорочення терміну лікування до 24 тижнів з ймовірністю досягнення СВВ ≥ 75 [42, 50].

Важливе значення має досягнення РВВ серед пацієнтів з ХГС. За даними досліджень, пацієнти, що не досягли зниження вірусного навантаження більше

ніж на 2 Іg на 12 тижні лікування мають від 0 до 3 % шансу досягнення СВВ і, навпаки, 72 % пацієнтів з РВВ мають шанс повної елімінації вірусу [23, 53].

Зниження вірусного навантаження зменшує смертність. В обсерваційному дослідженні у справах ветеранів HCV клінічні дані обстеження 769 пацієнтів, що охопили понад десяти років, дослідники виявили, що ті, хто досяг СВВ знижує ризик подальшої захворюваності і смерті печінки, зниження вірусного навантаження зменшує ризик для майбутніх ускладнень печінки на 27 % (наприклад, компенсований/ декомпенсований цироз печінки, ГЦК, або захворювань печінки, що пов'язані з госпіталізацією), а також зниження ризику смерті на 45 %, в порівнянні з пацієнтами, які не досягнули зникнення вірусу. Серед досліджуваних хворих серед тільки 24 % були проліковані раніше проти ХВГС; з цих пацієнтів, тільки 16 % (4 % всіх пацієнтів) досягли СВВ. [38, 39].

Щодо різних алельних варіантів гена IL28B у дослідженні Thomas та співав. виявили, що генотип C/C rs12979860 гена IL28B був виявлений у 1,8 рази частіше у осіб із спонтанним кліренсом порівняно з хворими на ХВГС ($p = 3 \times 10^{-13}$) [36]. Частота C/C генотипу була однаковою серед жінок та чоловіків зі спонтанним кліренсом. Уточнені наукові дані підтвердили, що перевага C/C генотипу серед пацієнтів зі спонтанним вірусологічним кліренсом була у два рази частіша, ніж серед хронічних носіїв цієї інфекції [2, 5].

Крім вірусних та екологічних факторів поведінки визначення генетичних особливостей сприяє прогнозуванню індивідуального перебігу захворювань [34]. Наївних пацієнтів з 1 генотипом, комбінація пегільованого інтерферону (PEG-IFN) з рибавірином дає СВВ близько 50 % хворих. Оскільки значна кількість пацієнтів не матимуть відповіді або будуть мати серйозні побічні ефекти, вони становлять зацікавленість як у веденні цих пацієнтів, так і з економічного підходу: передбачити їх стійкість до препаратів та відсутність очікуваної відповіді на лікування. Сканування генома людини, особливо з розвитком високоінформативних технологій, що використовуються для

визначення функції генома, відкриває можливості для прогнозування реакції на лікування.

Науковці використовували асоціації генома у дослідженні (GWAS) для виявлення генетичних варіантів, які прогнозують результат лікування при хронічному гепатиті С [11]. Незабаром GWAS використовувати щільні карти генетичних маркерів, які охоплюють геном людини для виявлення частоти алеля та відмінностей між випадками і контролем. Значна різниця частот свідчить про те, що відповідна область геному містить функціональні варіанти ДНК, які впливають на властивість, що цікавить науковця. Сила генома скринінгу - це його здатність виявити не тільки гени, які можна було б очікувати, щоб відігравати важливу роль, але і гени, у яких не вивчений вплив на дану патологію. [36].

1.4 Автоімунні відхилення у хворих на ХВГС: сучасний погляд на проблему.

HCV має кілька важливих асоціацій з автоімунним гепатитом. Проте, пацієнти, які є серопозитивними по автоімунному компоненту, часто інфіковані вірусом гепатиту С. Ці пацієнти мають домінуючі особливості хронічного вірусного гепатиту і часто мають зменшення кількості антитіл до цитохрому Р-450. Такі пацієнти реагують на лікування інтерфероном. Їх слід відрізнити від анти-ЛКМ-1-інфікованих пацієнтів, які мають позитивний анти-Р-450 ІІД6 тест, є серонегативними по анти-ВГС, і чутливих до стероїдної терапії [28].

Хибно-позитивні результати по анти-HCV, твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA) описані при постановці гіпергаммаглобулінемії, в тому числі, які спостерігалися у пацієнтів з автоімунним гепатитом. У пацієнтів з позитивними ANA і / або ASMA, позитивною серологією до анти-HCV, помилково-позитивної реакції на HCV, діагноз вірусного гепатиту повинен бути виключений шляхом проведення тесту на РНК вірусу гепатиту С з використанням ПЛР. При позитивній ПЛР

маємо вірусний гепатит С з розвиненим автоімунним компонентом, при негативній – автоімунний гепатит. В цілому, у пацієнтів з певним автоімунним компонентом наявні сироваткові титри AMA і ANA 1: 160 і 1: 320 відповідно. На противагу цьому, ці титри можуть бути в діапазоні від 1:80 або менше у хворих з істинно вірусним гепатитом. [28]

Хронічний вірусний гепатит та гепатит, що містить автоімунний компонент гістологічно мало відрізняються, але клітинна інфільтрація портальних трактів від помірної до високої частіше зустрічається у пацієнтів з автоімунним гепатитом. Портальні лімфоїдні агрегати, стеатоз і пошкодження жовчних проток частіше зустрічаються у пацієнтів з хронічним гепатитом С. [28]

Таким чином, з методичної точки зору для діагностики АІГ потрібне застосування значної кількості маркерів, тест-систем, головним чином зарубіжного виробництва, які мають досить високу вартість, що також збільшує обсяг проведеної роботи і доступно тільки в високоспеціалізованих лабораторіях і клініках науково-дослідних центрів. Дана обставина робить необхідним, з одного боку, розробку спрощеного алгоритму, що включає доступні для широкого практичного використання в закладах охорони здоров'я скринінгові тести для оцінки автоімунних станів, з іншого боку - розробку тест-систем для визначення автоантитіл до гепатоспецифічних антигенів для диференційованого аналізу, моніторингу та прогнозування розвитку патологічного процесу [46].

ВГС супроводжується численними позапечінковими проявами. Ключовою ланкою їх патогенезу вважають лімфотропність ВГС, яка проявляється стимуляцією та активацією В-лімфоцитів, що призводить до моно- та поліклональної проліферації у кістковому мозку та печінці. Синтез цими клітинами широкого спектра антитіл, у тому числі моноклонального ревматоїдного фактора, і є підґрунтям розвитку автоімунних процесів, зокрема

синдрому кріоглобулінемії. Проліферація В-клітин може призводити і до розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми[56].

Останнім часом науковці не відхиляють факту про можливість впливу вірусного гепатиту С на запуск автоімунних реакцій. Встановлено, що у хворих на ХГС у 55 % випадків виявляються аутоантитіла (ASMA, AMA, ANA, anti-LKM-1). У хворих на ХГС отриманий прямий кореляційний зв'язок між наявністю РФ і ФНП-а з виразністю цитолітичного синдрому, що визначає тяжкість захворювання. Також доведений кореляційний зв'язок між аутоімунними порушеннями, підвищенням рівня ФНП-а, РФ і виразністю цитолітичного синдрому у хворих на ХГС. У хворих на ХГС з мінімальним ступенем активності не встановлено зв'язок між виявленням аутоантитіл і цитолітичним синдромом, в той же час у хворих у групах помірним і високим ступенем активності патологічного процесу синдром цитолізу більш виражений з наявністю аутоантитіл[66].

На даному етапі більшість дослідників схиляються до гіпотези про поліетіологічність АІГ, тригерними факторами розвитку якого є: інфікування вірусами гепатитів А, В, С і D; індукування інтерферонотерапією з приводу вірусного гепатиту; токсини і бактерії [32,58]. Дійсно, інфекційні збудники можуть провокувати аутоімунний процес, а в разі розвитку інфекції у індивідуумів зі зниженим або спотвореним імунітетом, очевидно, ймовірність розвитку аутоімунних порушень підвищується. Це може, з одного боку, призводити до атипового клінічного перебігу і впливати на ефективність проведеного лікування, з іншого - формувати патогенетичні стани, які безпосередньо пов'язані з аутоімунним процесом, який може протікати як у«чистому» вигляді - АІГ, і як органна патологія при системних захворюваннях (ВКВ, РА і т. п.), або є супутнім порушенням при інфекціях різної етіології [25,46]. Звичайно, істотну роль може мати оцінка аутоімунних порушень при проведенні інтерферонотерапії, оскільки відомо, що інтерферон і

інтерфероногенні препарати здатні зі значною частотою індукувати автоімунний процес [17].

АІГ вважається захворюванням невірусної етіології, але у 4 % хворих АІГ виявляються анти-HCV і ще у 4 % - маркери вірусу гепатиту В. Хворі АІГ, що мають атиповий перебіг хвороби або погано відповідають на терапію стероїдами, нерідко мають у сироватці крові HCV РНК. Цікавим є той факт, що у 11 % хворих на ХВГ виявляються SMA і у 28 % - ANA. У 62 % визначаються автоантитіла до ЩЗ і РФ. Велика частина цих хворих мають низькі титри SMA і ANA (1:80 і нижче), а пацієнти з точним діагнозом АІГ - SMA в титрах 1: 160 і ANA 1: 320. Тому хворі АІГ з виявленими SMA або ANA в титрах нижче 1: 320 можуть бути віднесені до групи з переважанням вірусного захворювання. Проте пацієнти з АІГ мають більш виражену інфільтрацію портальних трактів плазматичними клітинами, більш виражені запальні зміни в часточках і більше східчастих і перисептальних некрозів у порівнянні з пацієнтами з ХВГ. У хворих ХВГ, навпаки, - в портальних трактах переважає лімфоїдноклітинна інфільтрація, частіше виявляються стеатоз і пошкодження жовчних проток, особливо при ХГС. Потрібно пам'ятати, що в даний час не існує ні клінічних, ні лабораторних, ні гістологічних ознак, які могли б вважатися типовими для АІГ. Діагноз даного захворювання повинен ґрунтуватися на комбінації різних характерних ознак з обов'язковим ретельним виключенням інших причин, здатних привести до розвитку хронічного дифузного ураження печінки[48].

Клінічний перебіг АІГ має свої особливості, але при поєднанні з вірусним часто важко виявити певні відмінності. У 10—20 % хворих на ХВГВ і у 45—50 % — на ХВГС реєструють позапечінкові клінічні прояви [65]. Такі симптоми характерні переважно для осіб, схильних до автоімунних реакцій. Своєчасну діагностику хронічних вірусних уражень печінки ускладнює домінування позапечінкових симптомів (васкуліти, ураження нирок, артралгії, пурпура, синдром Рейно) над субклінічними ознаками ураження печінки[49].

Рекомендовано АІГ запідозрювати в будь-якого пацієнта з гострою або хронічною хворобою печінки, особливо якщо присутня гіпергаммаглобулінемія, і якщо у пацієнта є ознаки інших автоімунних захворювань. [20, 22, 41]. АІГ частіше виникає у жінок, проте хвороба може також виникає і в чоловіків (близько 25-30 % всіх хворих АІГ) і можуть проявитися в будь-якому віці і в усіх етнічних групах [4, 8, 12, 29, 30, 40]. У більшості досліджень, вік хворих на АІГ є піковим у дитинстві та юнацьких роках, а також між 4-им та 6-им десятиліттям життя, а також у літньому віці (старше 65 років) [4, 16, 24, 40]. При АІГ частішими є випадки психічних порушень з депресією і симптомів нападу тривоги [33]. Насправді, приблизно 25 % пацієнтів звертаються з гострим початком АІГ, який фенотипово схожий на гострі випадки гепатиту інших причин, що і ускладнює диференційну діагностику [35, 40].

Існує два варіанти АІГ: загострення хронічного та справжній гострий АІГ [47].

Особлива роль у розвитку АІГ відводиться вірусу гепатиту С (HCV) у зв'язку з частим виявленням цієї інфекції при АІГ II типу (HCV RNA зустрічається з частотою від 10 до 80 %), а також властивими їй позапечінковими ураженнями і серологічними маркерами імунної відповіді (кріоглобуліни, ANA, SMA, LKM-1 і ін.), HCV-інфекція також виявляється у 11 % хворих АІГ I типу [67].

Лікування хворих на ВГС, у яких розвинувся автоімунний компонент мають свої особливості. Пацієнти, у яких спонтанно розвинувся АІГ на фоні HBV або HCV-інфекції, або під час лікування інтерфероном, повинні бути вакциновані проти вірусу гепатиту А і гепатиту В. При реплікації вірусу в першу чергу повинна бути використана інтерференова протівірусна терапія, а необхідність імуносупресивної терапії необхідно переглянути після ліквідації вірусу. Але якщо маємо HBsAg-позитивних пацієнтів, то в них потрібно перевірити рівень ДНК HBV і необхідно призначити нуклеозид /нуклеотидні

аналоги разом з імуносупресивною терапією (незалежно від рівня ДНК HBV) і протягом 12 місяців після припинення терапії. Для цих пацієнтів рекомендоване використання або ентекавіру або тенофовіру [15].

Резюме

Таким чином, хронічний гепатит С — актуальна проблема сучасної інфектології. Медичне і соціальне значення гепатиту С визначається значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних симптомів, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень із залученням у патологічний процес багатьох органів і систем. Актуальність HCV-інфекції також обумовлена високим відсотком хронізації з подальшим розвитком цирозу та ГЦК. Виявлені автоімунні відхилення у пацієнтів, що проходять ПВТ, також відомо, що особливим чином реагують під час специфічної терапії АТ до ЩЗ. Залишаються недостатньо висвітленими питання причини цих змін та їх зв'язок з супутньою патологією та іншими лабораторними показниками. На сьогоднішній день не з'ясовані причини підвищення АТ, що провокуються інтерферонотерапією, а також відсутні методи вирішення цієї проблеми.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Матеріали дослідження. Загальна характеристика клінічних груп хворих.

Для вирішення поставлених завдань обстежено 60 хворих із встановленим діагнозом ХВГС та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбулаторного хворого. Усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ імені З. Й. Красовицького та отримували ПВТ у 2014-2016 роках.

Чоловіків було у 2,3 раза більше, ніж жінок (відповідно 70 % і 30 %). Особи молодого віку становили 55 %, що у 1,3 раза більше, ніж середнього (42 %) та у 15,5 раза більше, ніж похилого (3 %) віку. Переважали пацієнти, які проживали у містах (73 %), що майже втричі вище порівняно із жителями сільської місцевості (27 %).

Діагноз ХВГС був встановлений на підставі критеріїв, рекомендованих ВООЗ, а також підтверджувався виявленням у зразках крові сумарних анти-НСV, РНК-НСV методом ПЛР (чутливість методу ≥ 100 МО/мл). Усім пацієнтам проводилось генотипування НСV та визначалось вірусне навантаження. Анамнестично визначали ймовірний час інфікування, характер початку захворювання (маніфестний чи безсимптомний), можливий шлях інфікування. У загальному аналізі крові визначалися кількість еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, співвідношення різних видів лейкоцитів у лейкоцитарній формулі, ШОЕ (CobasMicros); біохімічні показники (загальний білок, білірубін, фракції білірубину, АсАТ, АлАТ). У всіх хворих визначався ступінь фіброзу (фібротест – визначення аполіпопротеїну, гамма-глутамілтрансферази, гаптоглобіну, альфа-2-макроглобуліну, загального білірубину), враховувались стать та вік хворих, оцінка фіброзу виконувалась за шкалою METAVIR; фіброеластометрія; пункційна біопсія - проводилась голками «UNICUTG16» фірми «Bard» (Німеччина) та «Nru-CutG14» фірми «Allegiance» (США). Отриманий матеріал фіксували у розчині формаліну та

піддавали гістологічному дослідженню). Методом ІФА встановлювався рівень антитіл (ANA, AMA, АТПО, АТТГ). Щодо аналізу автоімунного статусу, нормальними вважались наступні значення: АТТГ до 115,0 МО/мл, АТПО до 34,0 МО/мл, AMA та ANA менше коефіцієнта 1,1. Проводилося ультразвукове дослідження черевної порожнини та щитоподібної залози за допомогою УЗ-апарату «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц. Вивчалася супутня патологія, за результатами консультативних висновків спеціалістів.

Критеріями залучення у дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність типових клінічних симптомів ХВГС (тяжкість в правому підребер'ї, слабкість, зниження працездатності);

б) дані епідеміологічного анамнезу (вживання ін'єкційних наркотиків, медичні маніпуляції, татуювання, пірсинг, лікування у стоматолога);

в) відсутність тяжкої супутньої патології, при якій протипоказана ПВТ.

2 Лабораторні:

а) підтвердження ХВГС методом ІФА та ПЛР (якісний метод виявлення РНК збудника);

б) рівень формених елементів допустимий для ПВТ;

в) відсутність некомпенсованої патології ЩЗ за результатами рівню гормонів у крові.

Критеріями вилучення з дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність гострих чи некомпенсованих станів за основною патологією (некомпенсований цироз печінки; ПКН III ст.),

б) наявність супутньої патології, яка є протипоказанням до ПВТ (неконтрольована депресія, психоз або епілепсія; неконтрольований перебіг автоімунних захворювань (клас В за класифікацією Child – Pugh або більше);

погано контрольована гіпертензія, серцева недостатність, некомпенсований цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень);

в) вагітні жінки або пари з неможливістю дотримуватися адекватної контрацепції.

2 Лабораторні:

а) не виявлена вірусна РНК методом ПЛР у кількісному варіанті;

б) тромбоцитопенія нижче $60 \times 10^9/\text{л}$.

3 Соціальні:

а) відсутність прихильності до лікування.

2.2 Методи дослідження

Було проведено збір епідеміологічного анамнезу, анамнезу хвороби та життя (вік хворих, стать, місце проживання), фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний аналіз крові (CobasMicros) (від терміну до початку терапії до 12 тижня ПВТ), біохімічний аналіз крові, що проводився у лабораторії лікарні (COBASEMira) та у комерційній лабораторії «СІНЕВО», серологічні дослідження (імуноферментний аналіз для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ) проводилися у комерційній лабораторії «СІНЕВО», ПЛР (встановлення генотипу вірусу, кількісного навантаження) – лабораторія «СІНЕВО», методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (пункційна біопсія - виконувалась голками «UNICUTG16» фірми «Bard» (Німеччина) та «NruCutG14» фірми «Allegiance» (США), отриманий матеріал фіксували у розчині формаліну та піддавали гістологічному аналізу; фібро тест, що вираховувався за спеціальною формулою з урахуванням аполіпопротеїну 1А (г/л), гамма-глутамілтрансферази (Од/л), гаптоглобіну (г/л), альфа-2макроглобуліну (г/л), загального білірубіну (мкмоль/л), статі та віку хворих; фіброеластометрія), інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП та УЗД ЩЗ), які виконували на ультразвуковому сканері «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

Також була вивчена супутня патологія. Більш детально була вивчена серцева патологія, зокрема СН та її вплив на судинну систему печінки. Порівняно зміни кровоносної системи печінки у хворих на ХВГ С, що мають СН з пацієнтами, у яких відсутня серцева патологія.

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Для досліджуваних показників визначали середнє значення, стандартне відхилення і середню помилку.

Вираховувався коефіцієнт кореляції Пірсона, для виявлення залежності двох змінних:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^m (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{cov(x, y)}{\sqrt{s_x^2 s_y^2}},$$

де \bar{x}, \bar{y} — вибіркові середні x^m і y^m , s_x^2, s_y^2 — вибіркові дисперсії, $r_{xy} \in [-1, 1]$.

Розрахування вірогідності залежності показників один від одного проводилось за формулою Стюдента (t-критерій Стюдента):

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad m^2 = \frac{\sigma^2}{n}$$

x_1 та x_2 — середнє арифметичне вибірок n_1 та n_2 ;

m_1 та m_2 — похибка середніх величин;

s — стандартне відхилення;

n — об'єм вибірки.

Сила зв'язку оцінювалася за шкалою Чеддока:

Значення	Інтерпретація
від 0 до 0,3	дуже слабка
від 0,3 до 0,5	слабка
від 0,5 до 0,7	середня
від 0,7 до 0,9	висока
від 0,9 до 1	дуже висока

Для спрощення обчислювальних операцій використовувався доступ до електронної статистичної обробки даних <http://medstatistic.ru/calculators.html>.

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Загальна характеристика обстежених хворих на ХВГС

Проведено обстеження 60 хворих на ХВГС та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбулаторного хворого. Усі пацієнти були госпіталізовані чи лікувалися в гепатологічному центрі СОІКЛ у 2014-2016 рр.

Серед обстежених переважали чоловіки (42), їх було у 2,3 раза більше порівняно з жінками (18) (рис. 1).

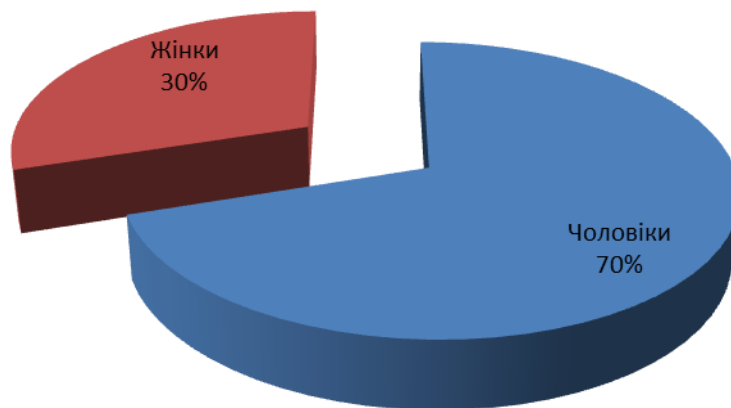


Рисунок 1 Розподіл хворих на ХВГС за статтю

Середній вік обстежених склав $(42,55 \pm 1,41)$ року. Хворих молодого віку було у 1,3 раза більше (33 особи), ніж пацієнтів середнього (25) та в 16,5 раза більше, ніж похилого віку (2) (рис. 2).

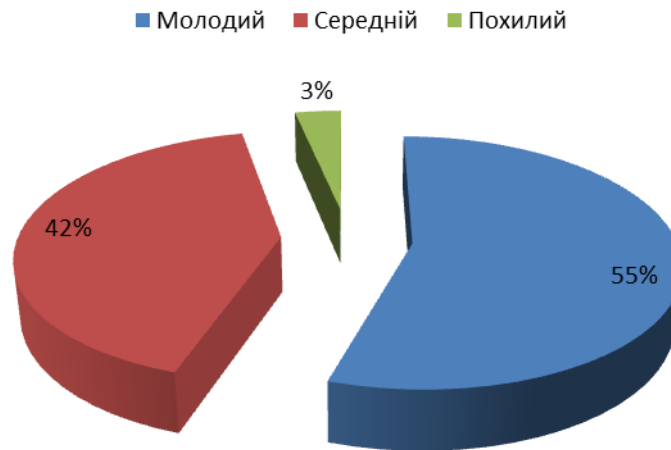


Рисунок 2 Розподіл хворих на ХВГС за віком

Кількість жителів міста (44 особи) у 2,8 раза переважала над жителями сільської місцевості (16 осіб) (рис. 3).

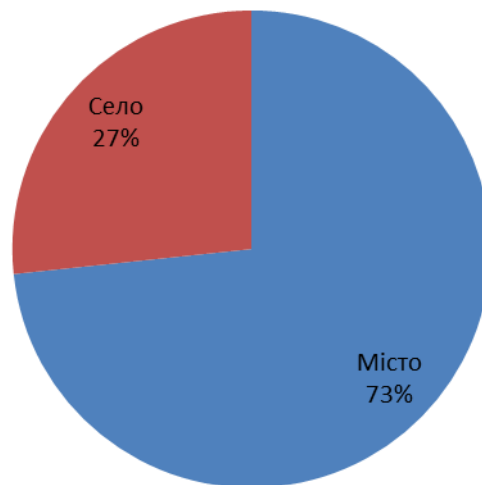


Рисунок 3 Розподіл хворих на ХВГС за місцем проживання

За генотипом хворі на ХВГС розподілились наступним чином: найбільшу частку склали пацієнти з 1в генотипом (47 осіб), у 4,2 раза менше було хворих з 3в генотипом (11), найменшу частку склали пацієнти з 2 генотипом (2) (рис. 4).

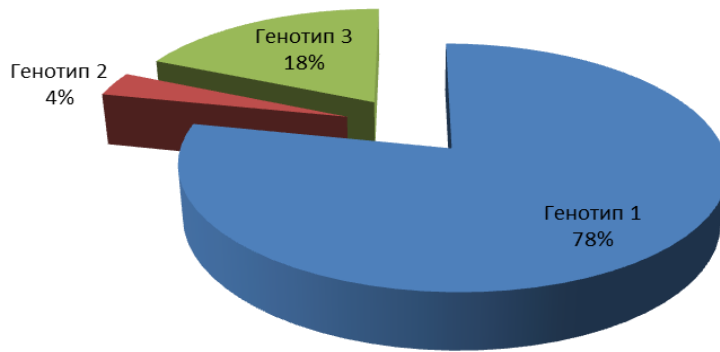


Рисунок 4 Розподіл хворих на ХВГС за генотипом

У досліджуваній групі були хворі, що мали коінфекцію з іншими вірусними інфекційними захворюваннями: гепатит С + гепатит В, гепатит С + ВІЛ-інфекція (рис. 5).

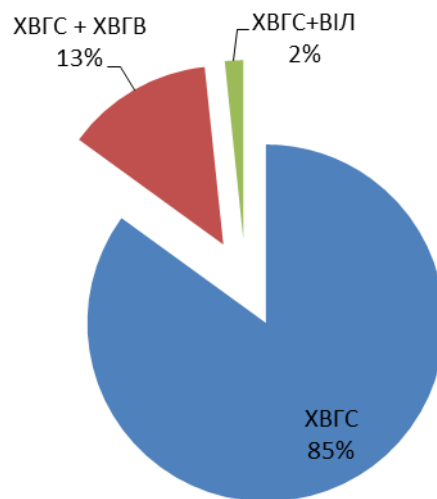


Рисунок 5 Розподіл хворих на ХВГС за наявністю інших хронічних вірусних інфекцій

Серед хворих на ХВГС переважали пацієнти з мінімальною активністю (46 осіб), що у 3,5 раза більше, ніж пацієнтів з помірною активністю (13), у 1 була виявлена виражена активність (рис. 6).

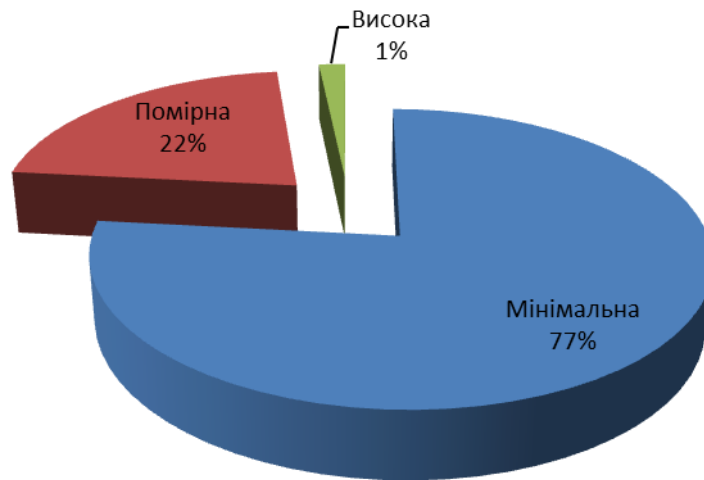


Рисунок 6 Розподіл хворих на ХВГС за ступенем активності

За рівнем вірусного навантаження найбільшу частку займали пацієнти з кількістю $X \times 10^5$ МО/мл (28 осіб), що у 1,3 раза більше, ніж хворих з $X \times 10^4$ МО/мл (22) та у 4,6 раза більше, ніж осіб з рівнем $X \times 10^3$ МО/мл (6). Незначну кількість склали пацієнти з вірусним навантаженням $X \times 10^6$ МО/мл (2 особи), $X \times 10^2$ МО/мл (1) та з $X \times 10^7$ МО/мл (1) (рис. 7).

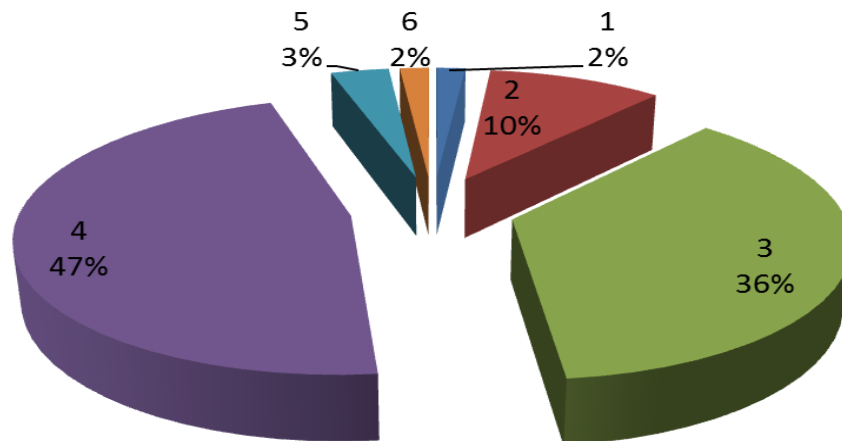


Рисунок 7 Розподіл хворих на ХВГС за рівнем вірусного навантаження

Примітка. Вірусне навантаження: 1 - $X \times 10^2$ МО/мл; 2 - $X \times 10^3$ МО/мл; 3 - $X \times 10^4$ МО/мл; 4 - $X \times 10^5$ МО/мл; 5 - $X \times 10^6$ МО/мл; 6 - $X \times 10^7$ МО/мл.

Вивчаючи алелі ІЛ-28В, було встановлено, що найбільшу кількість склали пацієнти, що мали алель СТ/ТГ (22 особи), у 2,4 раза було менше хворих з алеллю СТ/ТТ (9), у 2,8 раза менше становили особи з алеллю СС/ТТ (8) та у 3,7 раза меншу частку склали пацієнти, що мали алель ТТ/ТГ (6). Найменше було хворих, що мали алель ІЛ 28В ТТ/ГГ (2 особи) (рис. 8).

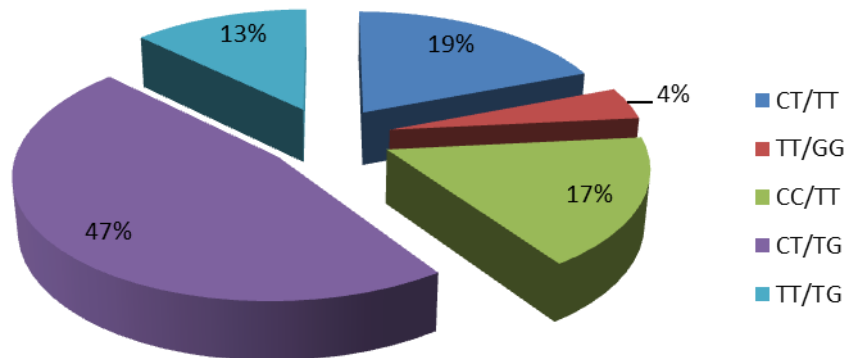


Рисунок 8 Розподіл хворих на ХВГС за ІЛ 28В

Більшість обстежених мала ступінь фіброзу F2 (12 осіб), який у 1,2 раза зустрічався частіше порівняно з F1 (10), у 1,3 раза частіше, ніж F 4 та у 1,5 раза частіше, ніж F0 та F3. Значно меншу частку склали пацієнти з перехідними значеннями фіброзу F0-1 (3 особи), F1-2 (7) та F3-4 (3) (рис. 9).

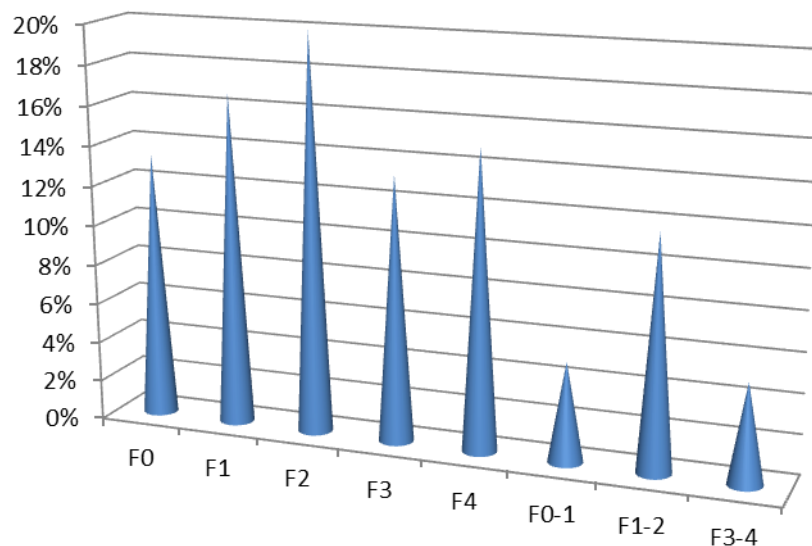


Рисунок 9 Розподіл хворих на ХВГС за ступенем фіброзу

Більшість пацієнтів відмічають декілька можливих шляхів інфікування HCV, але були й такі, в яких встановити його не вдалося. Лідируючу позицію займають лікування у стоматолога та хірургічні маніпуляції (по 41 особі), на другому місці знаходяться переливання крові та процедури по догляду та декору (татування, пірсинг, манікюрні процедури, гоління небезпечною бритвою; по 19 осіб). Вагому частку серед обстежених складають донори (16). Невелика кількість хворих були медичними працівниками, що мають контакт з кров'ю (3 особи), знаходяться на гемодіалізі (2 особи), жоден з обстежених не встановив статевий шлях як можливу причину інфікування.

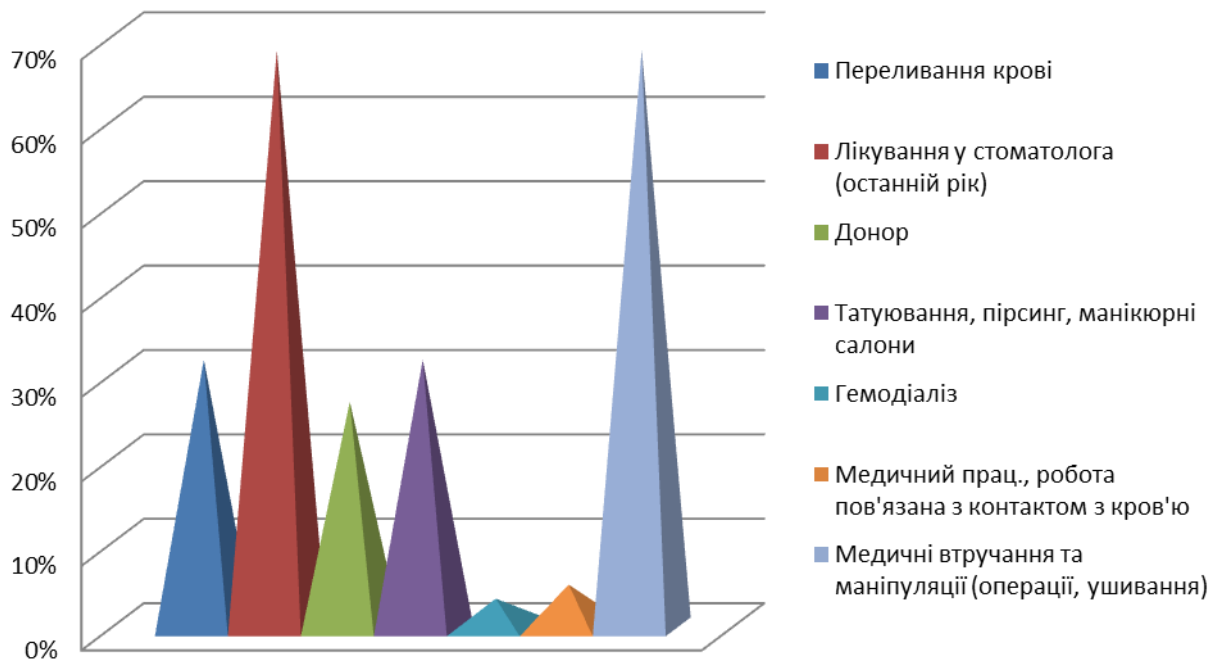


Рисунок 10 Ймовірні шляхи інфікування обстежених пацієнтів

У клінічній картині спостерігалися такі основні суб'єктивні ознаки: загальна слабкість та зниження працездатності - 95 %, тяжкість у правому підребер'ї – 65 %, біль у правому підребер'ї - у 7 %, відчуття гіркоти у ротовій порожнині – у 10 %, жовтушність шкіри чи іктеричність склер – у 18 %, артралгії та м'язевий біль – 18 %, диспептичний синдром – у 8 %, наявність висипань на шкірі – 10 %, телеангієктазії – 15 % (рис. 11).

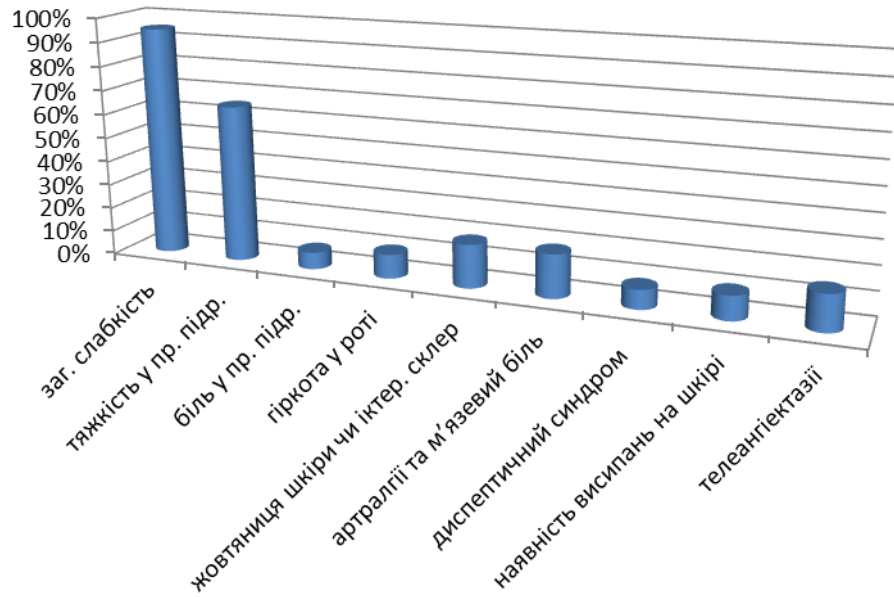


Рисунок 11 Клінічні прояви у хворих на ХВГС

Під час дослідження були виявлені наступні супутні захворювання: запальні захворювання ШКТ (холецистити, панкреатити, гастродуоденіти; 23 особи), цукровий діабет (5), ІХС (11), гіпертонічна хвороба та вторинна артеріальна гіпертензія (22), серцева недостатність (28). Також у 5 хворих була виявлена супутня патологія, що в патогенезі свого розвитку містить порушення автоімунних реакцій (псоріаз, гломерулонефрит, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, ревматична хвороба серця).

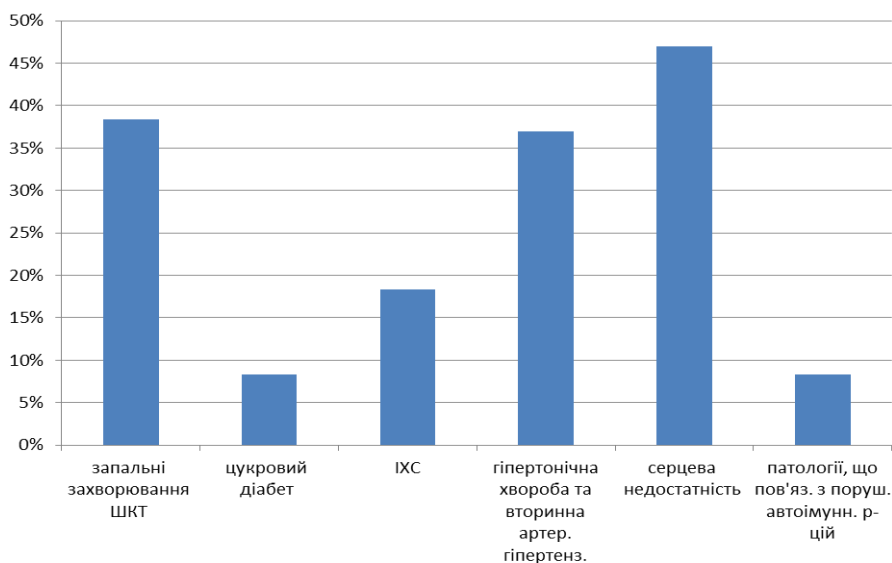


Рисунок 12 Супутня патологія у хворих на ХВГС

Перед початком ПВТ, середні показники загального аналізу крові були у межах норми: кількість лейкоцитів – $(5,05 \pm 0,17) \times 10^9/л$; ШОЕ – $(6,66 \pm 0,54)$ мм/год. У лейкоцитарній формулі нейтропенії не виявлено: нейтрофілів було $(51,70 \pm 1,78) \%$, еозинофілів нормальна кількість – $(2,37 \pm 0,25) \%$, лімфоцитів – $(35,10 \pm 1,35) \%$, моноцитів – $(6,90 \pm 0,36) \%$. Середні показники червоної крові у хворих на ХВГС також були у межах норми: Нь – $(147,54 \pm 2,14)$ г/л, еритроцити $(4,91 \pm 0,08) \times 10^{12}/л$. Середня кількість тромбоцитів була нормальною та складала $(174,20 \pm 6,29) \times 10^9/л$.

Після першої ін'єкції середні показники достовірно змінилися наступним чином: лейкоцити зменшилися у 1,2 раза $(4,37 \pm 0,17) \times 10^9/л$ ($p < 0,05$), ШОЕ підвищилась у 1,3 раза $(8,33 \pm 0,64)$ мм/год ($p < 0,05$), кількість нейтрофілів знизилась у 1,2 раза $(44,0 \pm 1,56) \%$ ($p < 0,05$), лімфоцити підвищилися у 1,3 раза $(44,05 \pm 1,55) \%$ ($p < 0,05$), Нь дещо знизився $(140,91 \pm 2,12)$ г/л ($p < 0,05$) Ці зміни свідчать про активацію запальної відповіді після першої ін'єкції. Рівень моноцитів $(7,59 \pm 0,34) \%$, еритроцитів $(4,90 \pm 0,17) \times 10^{12}/л$ та тромбоцитів $(158,31 \pm 5,88) \times 10^9/л$ достовірно не змінився ($p > 0,05$). Усі показники залишалися в межах допустимої норми.

Після другої ін'єкції у клінічному аналізі крові порівняно з даними перед ПВТ відмічалися наступні зміни: лейкоцити зменшилися у 1,3 раза $(3,92 \pm 0,13) \times 10^9/л$ ($p < 0,05$), ШОЕ підвищилась у 1,8 раза $(11,85 \pm 1,70)$ мм/год ($p < 0,05$), кількість нейтрофілів знизилась у 1,2 раза $(42,08 \pm 1,42) \%$ ($p < 0,05$), лімфоцити підвищилися у 1,3 раза $(45,85 \pm 1,48) \%$ ($p < 0,05$), моноцитів збільшилося у 1,4 раза $(9,88 \pm 0,58) \%$ ($p < 0,05$). Середній показник Нь $(134,38 \pm 2,05)$ г/л, еритроцитів $(4,54 \pm 0,07) \times 10^{12}/л$ та тромбоцитів $(146,37 \pm 5,13) \times 10^9/л$ також був нижчим, ніж перед ПВТ ($p < 0,05$), але усі показники залишалися в межах норми.

Після першого місяця ПВТ кількість лейкоцитів зменшилась у 1,5 раза $(3,45 \pm 0,09) \times 10^9/л$ ($p < 0,05$), ШОЕ підвищилась у 1,9 раза $(12,24 \pm 1,22)$ мм/год ($p < 0,05$), нейтрофіли знизились у 1,2 раза $(41,98 \pm 0,96) \%$ ($p < 0,05$), лімфоцити

підвищилися у 1,3 раза ($45,80 \pm 1,05$) % ($p < 0,05$), моноцити в 1,3 раза ($9,25 \pm 0,38$) % ($p < 0,05$). Показники червоної крові змінилися наступним чином: Нв знизився у 1,1 раза ($130,67 \pm 1,59$) г/л ($p < 0,05$) порівняно з показниками перед терапією, еритроцити знизилися у 1,1 раза ($4,31 \pm 0,08$) $\times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$), тромбоцити у 1,2 раза ($147,30 \pm 4,93$) $\times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Після дванадцяти тижнів специфічного лікування (пацієнти з 3-ім генотипом у цей час закінчили терапію) середня кількість лейкоцитів майже вирівнялась зі значенням, що було перед ПВТ ($4,91 \pm 0,41$) $\times 10^9$ /л ($p > 0,05$). ШОЕ підвищилось у 2,3 раза ($15,0 \pm 2,10$) мм/год ($p < 0,05$). Порівняно з результатами перед початком терапії змінилась лейкоцитарна формула: нейтрофіли знизились ($47,37 \pm 0,95$) % порівняно з початком ПВТ ($p < 0,05$), та стали вищими, ніж після другого місяця лікування; лімфоцити підвищилися у 1,2 раза ($42,22 \pm 0,84$) % ($p < 0,05$), моноцити підвищились у 1,23 раза ($8,48 \pm 0,28$) % ($p < 0,05$), але порівнюючи з кінцем першого місяця лімфоцити та моноцити знизились. Рівень Нв знизився у 1,2 раза ($124,95 \pm 2,84$) г/л ($p < 0,05$), еритроцити знизилися у 1,2 раза ($4,10 \pm 0,08$) $\times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$), тромбоцити – у 1,3 раза ($133,18 \pm 4,37$) $\times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Після сорока восьми тижнів, тобто після закінчення ПВТ, порівняно зі значеннями до початку лікування, формені елементи крові мали такі значення: лейкоцити зменшилися у 1,6 раза ($3,16 \pm 0,12$) $\times 10^9$ /л ($p < 0,05$), ШОЕ підвищилась у 2,5 раза ($16,69 \pm 2,54$) мм/год ($p < 0,05$), кількість нейтрофілів знизилась незначно ($48,1 \pm 1,14$) % ($p < 0,05$), лімфоцити підвищилися у 1,2 раза ($40,14 \pm 1,13$) % ($p < 0,05$), моноцитів збільшилося у 1,5 раза ($10,27 \pm 0,54$) % ($p < 0,05$). Рівень Нв знизився у 1,2 раза ($120,29 \pm 3,05$) г/л ($p < 0,05$), еритроцити знизилися у 1,3 раза ($3,83 \pm 0,09$) $\times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$). Тромбоцити знизилися у 1,2 раза ($140,35 \pm 3,41$) $\times 10^9$ /л ($p < 0,05$) та вийшли за нижню межу норми (Таблиця 1).

Таблиця 1 Зміна показників клінічного аналізу крові у хворих на ХВГС під час отримання ПВТ

Показник	Термін взяття крові (тиждень ПВТ)					
	0	1	2	4	12	48 (1в ген.)
Лейкоцити (x 10 ⁹ /л)	5,05±0,17	4,37±0,17 *	3,92±0,13 *, **	3,45±0,09 *, **	4,91±0,41 **	3,16±0,12 *, **
ШОЕ (мм/год)	6,66± 0,54	8,33±0,64 *	11,85±1,70 *, **	12,24±1,22 *	15,0±2,10 *,**	16,69±2,54*
Нейтрофіли (%)	51,70±1,78	44,0±1,56 *	42,08±1,42 *	41,98±0,96 *	47,37±0,95 *,**	48,1±1,14 *
Лімфоцити (%)	35,10±1,35	44,05±1,55 *	45,85±1,48 *	45,80±1,05 *	42,22±0,84 *,**	40,14± 1,13 *
Моноцити (%)	6,90±0,36	7,59±0,34 *	9,88± 0,58 *,**	9,25± 0,38 *	8,48±0,28 *,**	10,27±0,54 *,**
Нь (%)	147,54±2,14	140,91±2,12 *	134,38±2,05 *,**	130,67±1,59 *	124,95±2,84 *,**	120,29±3,05 *
Еритроцити (x 10 ¹² /л)	4,91± 0,08	4,90±0,17	4,54±0,07 *	4,31±0,08 *,**	4,10±0,08 *,**	3,83±0,09 *,**
Тромбоцити (x 10 ⁹ /л)	174,20±6,29	158,31±5,88 *	146,37±5,13 *,**	147,30±4,93 *	133,18±4,37 *,**	140,35±3,41 *,**

Примітка. Достовірна різниця у порівнянні з: * - показником до початку ПВТ; ** - з попереднім показником (p<0,05, розраховано за критерієм Стюдента)

Серед пацієнтів, що готувалися на ПВТ, кількість тих, що мали еритроцитопенію склала – 5 %, знижений рівень гемоглобіну – 5 %,

тромбоцитопенію – 38 %, лейкопенію – 17 %. На другому тижні терапії кількість хворих з еритроцитопенією, тромбоцитопенією та зниженим гемоглобіном не змінилася, але кількість хворих з лейкоцитопенією зросла у 2,5 раза (43 %). На другому тижні кількість пацієнтів зі зниженим рівнем еритроцитів не змінилася, хворих зі зменшенням гемоглобіну нижче норми збільшилося у 1,4 раза (7 %), з тромбоцитопенією – зросло у 1,6 раза (60 %), з лейкоцитопенією – зросло у 3,7 раза (62 %). Після першого місяця лікування, порівняно з початком терапії, значно зросла кількість пацієнтів з еритроцитопенією (28 %) – у 5,6 раза, з лейкоцитопенією – у 4,3 раза (73 %). Кількість пацієнтів зі зниженою концентрацією гемоглобіну не змінилися (3 %), із тромбоцитопенією – збільшилася, але меншою мірою (у 1,5 раза, 57 %).

Після дванадцятого тижня знову зросла кількість осіб з еритроцитопенією (у 7,4 раза, порівняно зі значеннями перед лікуванням), у 3,4 раза зі зниженим гемоглобіном (17 %), у 1,9 раза зі зниженим рівнем тромбоцитів (72 %). Пацієнтів з лейкоцитопенією (38 %) було у 2,2 раза більше ніж перед ПВТ, але ця кількість майже вдвічі менша, ніж після місяця лікування. Таким чином, за цей період кількість лейкоцитів у значній кількості пацієнтів нормалізувалась.

Після сорок восьмого тижня лікування кількість еритроцитопеній максимально збільшилась (у 8,4 раза, порівняно з кількістю перед ПВТ, 42 %), кількість осіб, що мали зниження гемоглобіну також досягли свого піку (у 3,6 раза, 18 %). Кількість пацієнтів з тромбоцитопенією (45 %) була вищою у 1,2 раза, ніж при взятті їх на ПВТ, але нижчою, ніж попередньо у 1,6 раза, що обумовлено в т.ч. й прийманням у цей проміжок стимуляторів тромбопоезу. Кількість лейкоцитопеній була такою, як і після першого місяця лікування (73 %). Зменшення кількості лейкоцитопеній у проміжку з п'ятого по дванадцятий тиждень, може бути обумовлено у значній кількості пацієнтів максимальним напруженням захисної функції імунітету саме в цей період.

Середнє значення загального білка перед початком ПВТ становило (74,23±0,74) г/л, загального білірубину (14,22±1,13) мкмоль/л, прямого

білірубіну ($1,96 \pm 0,27$) мкмоль/л, АЛТ – ($92,37 \pm 9,75$) МО/л, АСТ – ($59,38 \pm 5,92$) МО/л.

У процесі терапії загальний білок практично не змінювався ($p > 0,05$): після четвертого тижня специфічного лікування середнє значення становило ($74,36 \pm 0,80$) г/л, після дванадцятого тижня також залишалось на тому ж рівні ($74,11 \pm 1,13$) г/л, після сорок восьмого тижня - ($75,09 \pm 1,43$) г/л.

Після четвертого тижня специфічного лікування середнє значення загального білірубіну зросло у 1,3 раза ($18,64 \pm 1,83$) мкмоль/л ($p < 0,05$), після дванадцятого тижня знизилось до попередніх значень ($13,92 \pm 1,50$) мкмоль/л ($p > 0,05$), після сорок восьмого тижня залишилось на тому ж рівні - ($13,69 \pm 1,73$) мкмоль/л ($p > 0,05$).

Рівень прямого білірубіну після четвертого тижня не змінився ($2,33 \pm 0,42$) мкмоль/л ($p > 0,05$), після дванадцятого тижня його середнє значення стало у 1,6 раза більшим ($3,26 \pm 0,46$) мкмоль/л ($p < 0,05$) та після закінчення терапії його рівень був у 2,2 раза вищим ($4,10 \pm 0,75$) мкмоль/л ($p < 0,05$), порівняно з даними до ПВТ.

Середній рівень АЛАТ знизився у 1,6 раза після четвертого тижня лікування ($57,42 \pm 7,50$) МО/л ($p < 0,05$), після дванадцятого тижня лікування знизився у 2,2 раза ($42,15 \pm 6,95$) МО/л ($p < 0,05$), по закінченню лікування середнє значення було у 3,5 раза менше ($26,13 \pm 3,15$) МО/л ($p < 0,05$), порівняно з рівнем перед початком специфічної терапії.

Середнє значення АсАТ ($40,18 \pm 4,16$) МО/л знизилось у 1,5 раза після чотирьох тижнів терапії ($p < 0,05$), також на зниженому рівні трималось до 12 тижня ($38,72 \pm 5,53$) МО/л ($p < 0,05$), та у 2,2 раза знизилось на кінець ПВТ ($27,2 \pm 1,90$) МО/л ($p < 0,05$) (Таблиця 2).

Таблиця 2 Зміна показників біохімічного аналізу крові у хворих на ХВГС на протязі ПВТ

Показник	Термін взяття крові (тиждень ПВТ)			
	0	4	12	48
Загальний білок (г/л)	74,23±0,74	74,36 ± 0,80	74,11± 1,13	75,09±1,43
Загальний білірубін (мкмоль/л)	14,22±1,13	18,64± 1,83	13,92± 1,50	13,69± 1,73
Прямий білірубін (мкмоль/л)	1,96±0,27	2,33± 0,42	3,26± 0,46	4,10± 0,75
АлАТ (МО/л)	92,37± 9,75	57,42± 7,50 *	42,15± 6,95 *,**	26,13± 3,15 *,**
АсАТ (МО/л)	59,38±5,92	40,18± 4,16 *	38,72± 5,53 *	27,2± 1,90 *,**

Примітка. Достовірна різниця у порівнянні з: * - показником до початку ПВТ; ** - з попереднім показником ($p < 0,05$, розраховано за критерієм Стюдента)

При обстеженні хворих на антинуклеарні антитіла (ANA) перед ПВТ, у 31 хворого вони не визначалися, у 12 мали пограничне значення, у 17 були виявлені ANA. (рис. 13).

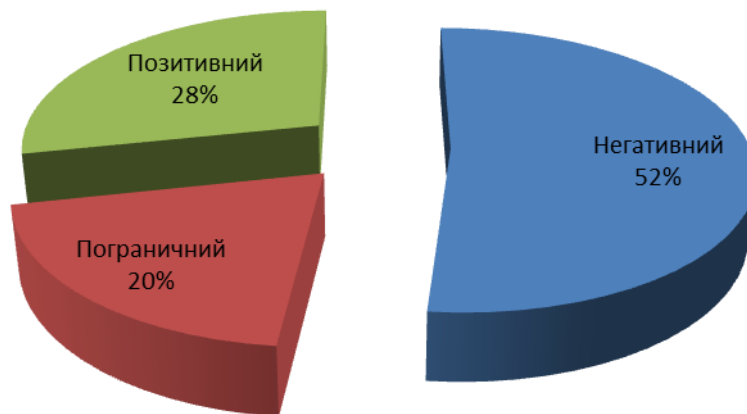


Рисунок 13 Результати обстеження пацієнтів на ANA перед ПВТ

При обстеженні хворих на ANA після дванадцятого тижня найбільшу частку склали також пацієнти з негативним результатом, але їх стало менше (29 осіб), на другому місці пацієнти з пограничним значенням, що було у 1,4 раза менше (21 особа) та найменше осіб з позитивним результатом (10 хворих, у 1,6 раза менше) (рис. 14).

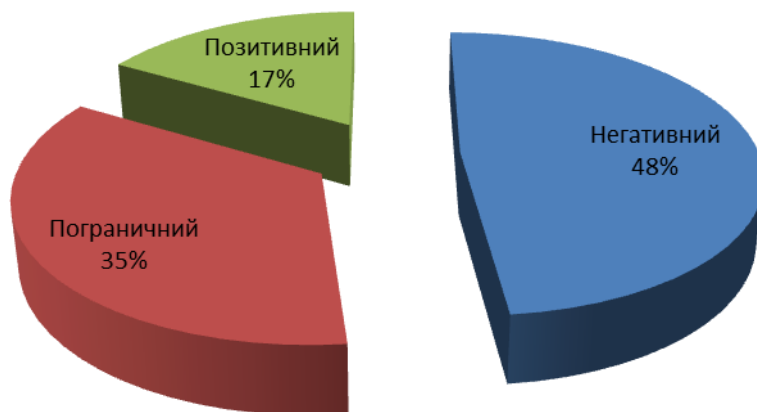


Рисунок 14 Результати обстеження пацієнтів на ANA після 12 тижнів ПВТ

Пацієнти за рівнем АМА перед ПВТ розподілилися наступним чином: найбільше було пацієнтів з негативним результатом (48 осіб), у 5,3 раза менше було хворих, що мали пограничний результат (9 осіб) та у 16 разів менше - з позитивним значенням (3 особи) (рис. 15).

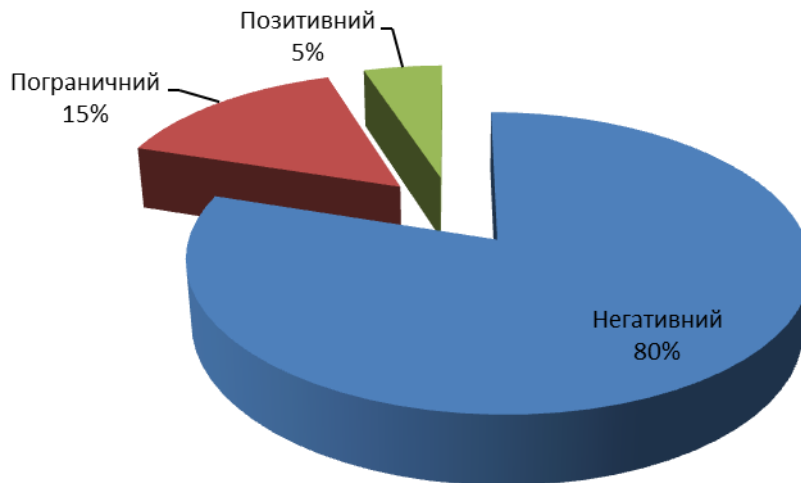


Рисунок 15 Результати обстеження пацієнтів на АМА перед ПВТ

Після дванадцятого тижня хворих з негативним результатом було 33 особи, з пограничним у 1,3 раза менше (25 осіб), з позитивним у 2,8 раза менше (12 осіб) (рис. 16).

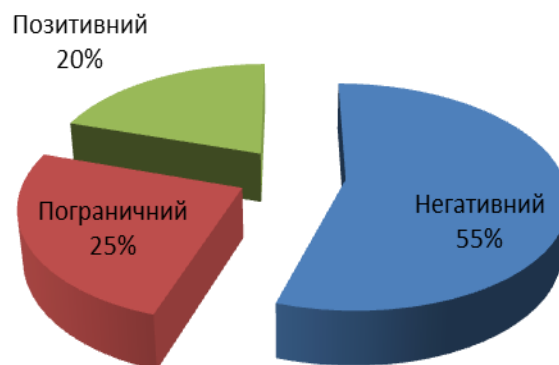


Рисунок 16 Результати обстеження пацієнтів на АМА після 12 тижнів ПВТ

Та слід звернути увагу на те, що пацієнтів з позитивним результатом ANA після дванадцятого тижня стало у 1,6 рази менше (рис. 17), у той час, як кількість осіб із позитивними АМА стала у 4 рази вищою, ніж перед початком лікування (рис. 18), що може свідчити про стимуляцію препаратами для ПВТ посиленого синтезу АМА, але відсутність впливу на ANA.

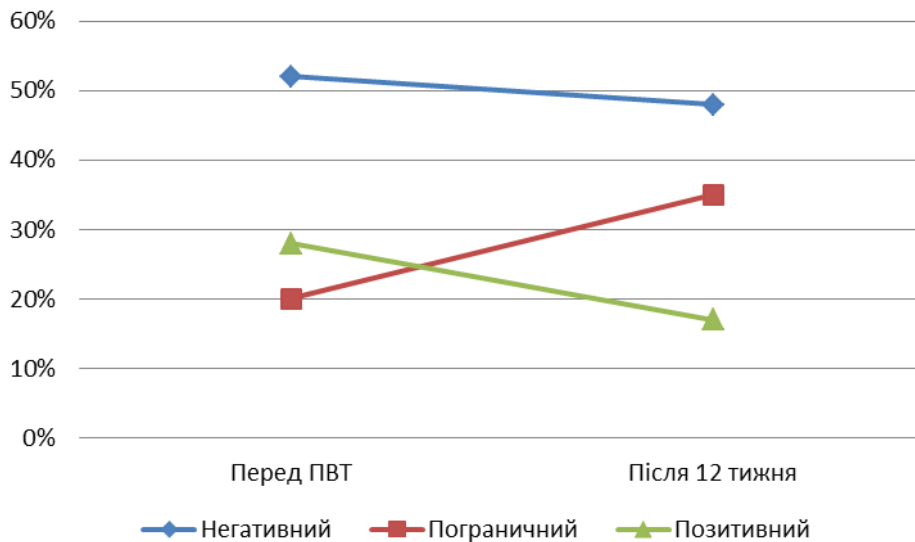


Рисунок 17 Зміна кількості пацієнтів із негативними, пограничними та позитивними значеннями ANA у динаміці (перед ПВТ, після 12 тижня ПВТ)

Аналізуючи динаміку змін кількості хворих з різним значенням АМА (рис. 18), слід відмітити, що кількість пацієнтів зростає як з пограничним, так і з позитивним значенням, а знижується лише кількість хворих, що мають негативний показник. Це також може підтверджувати стимулювальний вплив ПВТ на активацію автоімунних процесів.

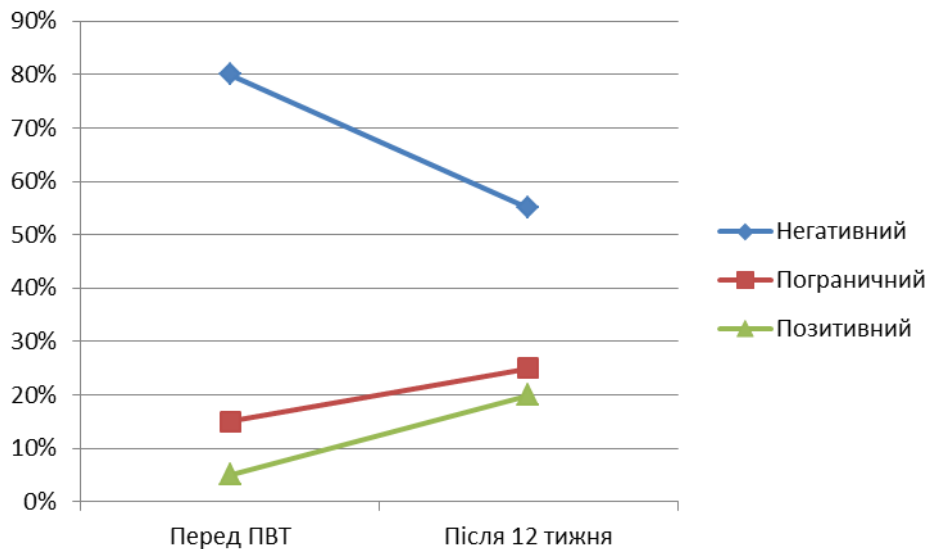


Рисунок 18 Зміна кількості пацієнтів із негативними, пограничними та позитивними значеннями АМА у динаміці (перед ПВТ, після 12 тижня ПВТ)

Аналізуючи рівень органоспецифічних АТ – антитіла до пероксидази щитоподібної залози (АТПО) та антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) - слід зробити висновок про те, що розбіжність у значеннях серед пацієнтів була значною ($30,30 \pm 10,08$ МО/мл та $37,30 \pm 8,57$ МО/мл).

Із рівнем, що перевищував верхню межу норми, АТПО перед ПВТ та після дванадцятого тижня терапії була однакова кількість пацієнтів (по 8%). Підвищення рівня АТТГ перед початком терапії спостерігалось у (5 %), після дванадцятого тижня збільшилось у 1,4 раза (7 %).

У кожного з пацієнтів відмічалась зміна рівня АТПО та АТТГ на дванадцятому тижні, порівняно з показниками перед початком терапії. Пацієнти, у яких підвищилось значення АТПО, склали майже однакову кількість (29 осіб), порівняно з хворими, які мали тенденцію до зниження цих антитіл у крові (31 особа) (рис. 19).

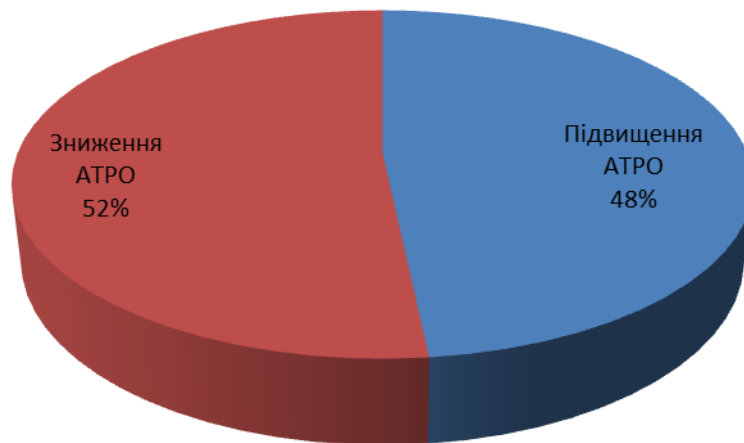


Рисунок 19 Розподіл хворих за реакцією АТПО на ПВТ

Кількість обстежених пацієнтів, що мали підвищення АТТГ до дванадцятого тижня, було більш, ніж у 1,5 раза менше (23 особи), ніж хворих, у яких ці антитіла знизились (37) (рис. 20).



Рисунок 20 Розподіл хворих за реакцією АТТГ на ПВТ

За допомогою УЗД у 18 осіб був виявлений вузловий чи дифузний зоб, 42 особи не мали патології ЩЗ (рис. 21).

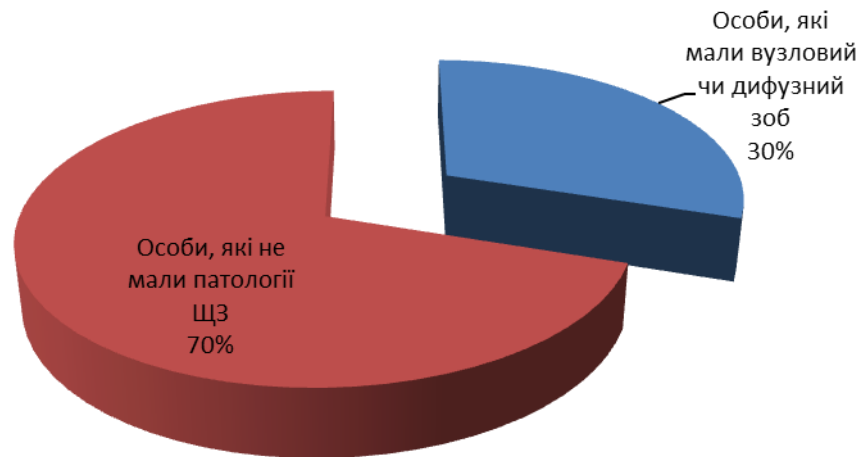


Рисунок 21 Розподіл хворих на ХВГС за наявністю патології ЩЗ на основі даних УЗД

За даними УЗД ОЧП, хворих з гепатомегалією (48 осіб) було у 1,7 раза більше, ніж пацієнтів з нормальними розмірами печінки. Хворих із підвищеною ехогенністю печінки (45) було втричі більше, ніж осіб зі звичайною структурою паренхіми. Особи, що мали ущільнення судин печінки (27), склали меншу частину (у 1,2 раза), порівняно з пацієнтами, які не мали змін судинної системи печінки. Хворі, що мали збільшену селезінку становили значну частину обстежуваних (21 особа), проте їх було майже вдвічі менше, ніж пацієнтів з нормальними розмірами. Хворі, які мали розширення портальної вени, склали 8 %, що в 11 разів менше, ніж тих, що не мали цієї патології (рис. 22).

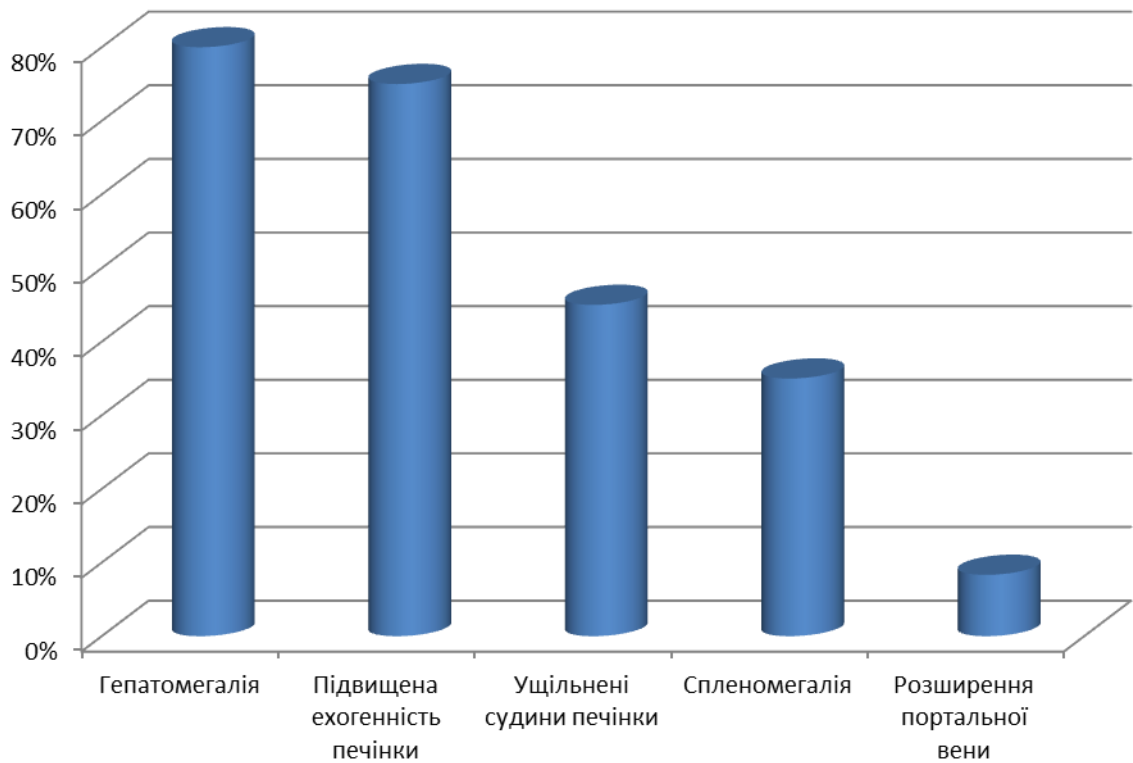


Рисунок 22 Патологічні ознаки, що виявлені на УЗД ОЧП

3.2 Особливості клініко-епідеміологічних та лабораторно-інструментальних показників у хворих, які мали підвищення АМА під час ПВТ

Виходячи з результатів попереднього аналізу про те, що за 12 тижнів терапії різко знизилася кількість пацієнтів, які мали негативні АМА, та зросла кількість пацієнтів, що мали пограничний чи позитивний результат, усіх обстежених було розподілено на три групи:

- 1) хворі на ХВГС, у яких АМА підвищилися (18) – 1 група;
- 2) хворі на ХВГС, у яких змін АМА не відбулося (38) – 2 група;
- 3) хворі на ХВГС, у яких АМА знизилися (4) – 3 група.

При аналізі кількісних змін АМА було встановлено, що за дванадцять тижнів терапії у 30 % хворих відмічалася підвищення цих АТ, лише у 7 % осіб відмічалася зниження АТ, у 63 % пацієнтів АМА не змінили своїх показників. Враховуючи незначну кількість хворих зі зниженими АМА, порівнювалися дві групи – із підвищеними АМА та з незміненими рівнями АМА.

При порівнянні віку в осіб з першої та другої групи за віком суттєвої різниці виявлено не було: у групі хворих, які мали підвищений рівень АМА, так само як і серед осіб, що мали сталий рівень АМА, переважали чоловіки, причому майже з однаковою кратністю (у 2,0 та 2,4 раза відповідно) (χ^2 Пірсона - 0.374, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 3.841, зв'язок між факторною та результативною ознаками відсутній, $p > 0.05$) (рис. 23).

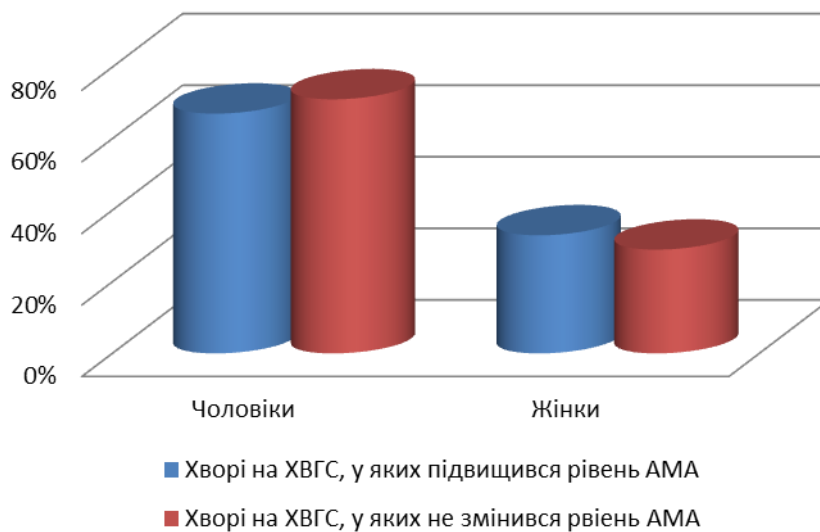


Рисунок 23 Порівняльна характеристика за статтю у групах із підвищеним в динаміці рівнем АМА та із незмінним рівнем АМА

У осіб, які мали підвищення рівня АМА у 1,5 раза переважали особи молодого віку (61 %) над хворими із середнім віком (39 %) та не було осіб похилого віку. Серед пацієнтів, що мали сталий рівень АМА спостерігалася схожа тенденція: у 1,3 раза молоді хворі (53 %), превалювали над особами середнього віку (42 %), але у цій вибірці ще 5 % займали особи похилого віку. Отже, залежності між віком пацієнтів та рівнем АМА не виявлено (χ^2 Пірсона - 5.673, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 5.991, зв'язок між факторною та результативною ознаками відсутній, $p > 0.05$) (рис. 24).

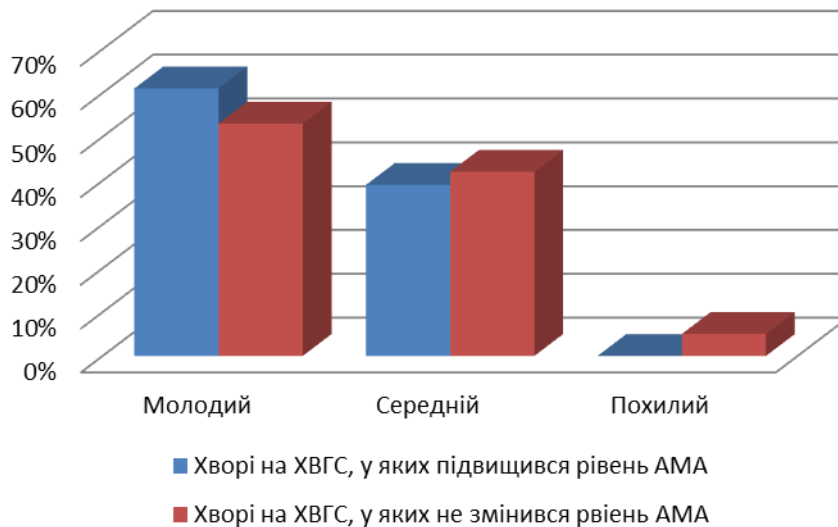


Рисунок 24 Порівняльна характеристика за віком у групах із підвищеним в динаміці рівнем АМА та із незмінним рівнем АМА

Серед хворих, у яких підвищився рівень АМА, у 1,3 раза переважали особи, що проживають в містах (56 %), порівняно із пацієнтами з сільської місцевості (44 %). Із тих хворих на ХВГС, у яких рівень АМА не змінився переважали також містяни (79 %) над селянами (21 %), але у 3,8 раза. Проте відношення (хворі з підвищеними АМА)/(хворі зі сталими АМА) вище у популяції осіб із сільської місцевості, що й свідчить про більш часті випадки підвищених АМА у селах (χ^2 Пірсона - 12.057, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.01$ становить 6.635, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значущий, $p < 0.01$). З цього випливає, що достовірно вища ймовірність підвищення АМА у хворих, що живуть у сільській місцевості. Це може бути пов'язано із наявністю у сільській місцевості антигенів, які у пацієнтів викликають такі зміни в роботі імунної системи.

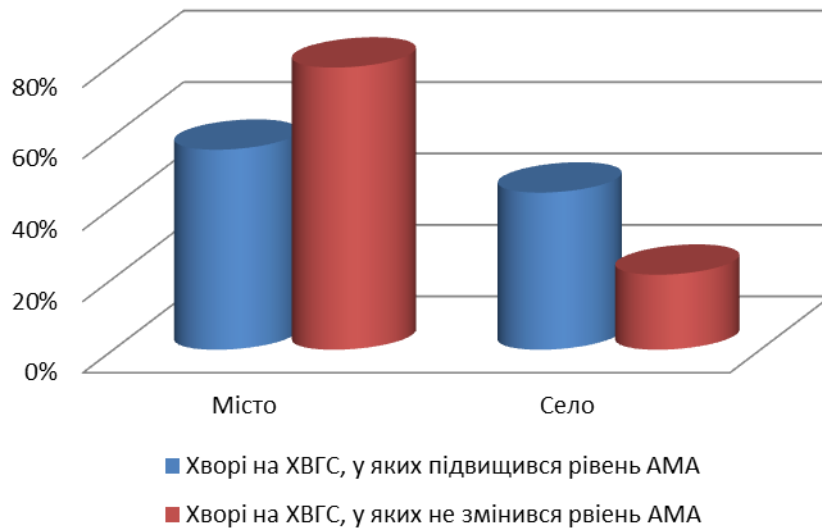


Рисунок 25 Порівняльна характеристика за місцем проживання у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

Достовірної залежності змін АМА під час ПВТ та шляхів зараження встановлено не було (χ^2 Пірсона - 7.318, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 12.592, зв'язок між факторною та результативною ознаками відсутній, рівень значущості $p > 0.05$) (рис. 26).

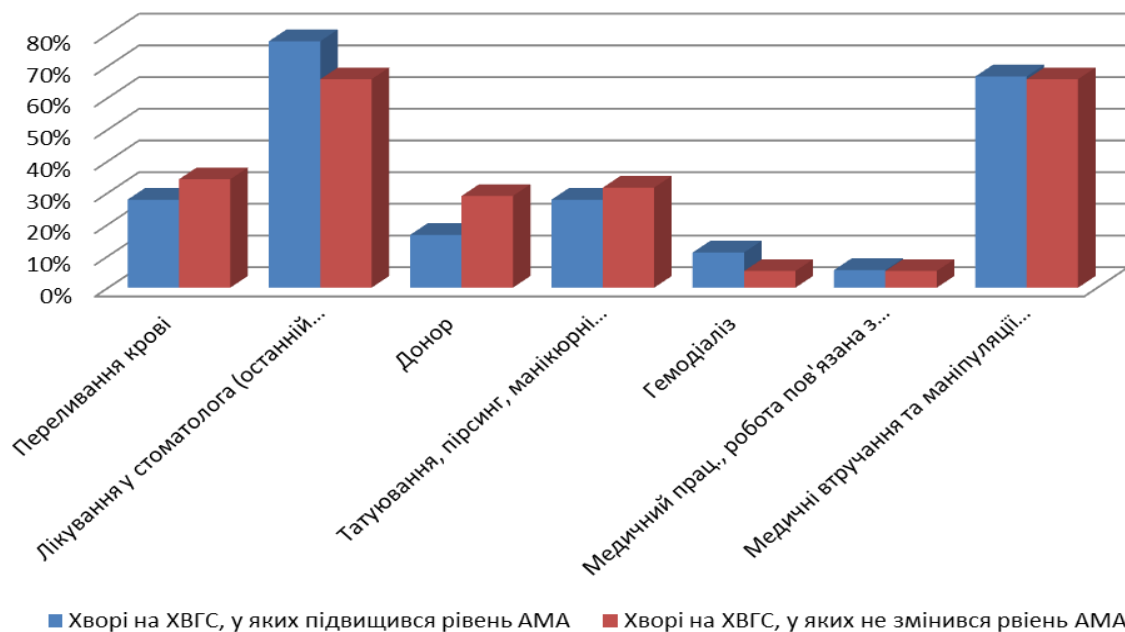


Рисунок 26 Порівняльна характеристика за ймовірним шляхом зараження у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

У обох групах переважали пацієнти з 1в генотипом (78 % та 79 % відповідно), в усіх хворих з генотипом 2 не змінився рівень АМА, також майже порівну було осіб в обох групах з генотипом 3а (χ^2 Пірсона - 3.406, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 5.991, зв'язок між факторною та результативною ознаками відсутній, $p > 0.05$). Отже залежності зміни АМА в динаміці від генотипу не спостерігалось (рис. 27).

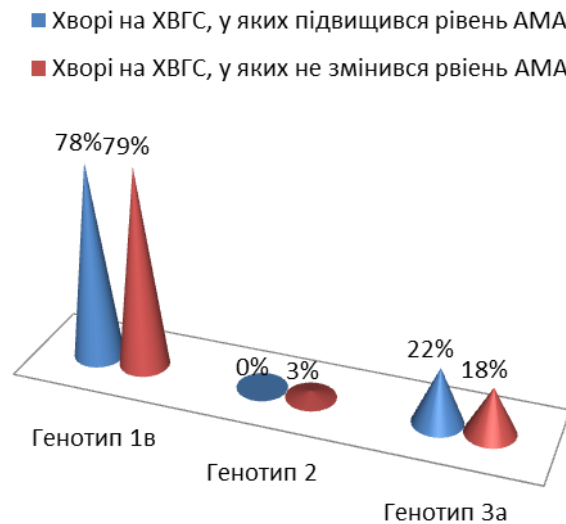


Рисунок 27 Порівняльна характеристика за генотипом у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

У осіб з підвищеними АМА та з незмінними АМА так само, як і в загальній вибірці, переважали хворі з мінімальною активністю (у першій групі – 72 %, у другій – 82 %). Хворих з помірною активністю у першій групі було у 3,3 раза менше, у другій - у 4,6 раза, порівняно кількістю осіб з мінімальною активністю. Зі зростанням активності підвищувалось співвідношення (кількість хворих з підвищеними АМА/кількість хворих зі сталими АМА): мінімальна активність - 0,9, помірна активність – 1,2, висока – лише особи з підвищеними АМА (χ^2 Пірсона - 7.049, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 5.991, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значуща при рівні значущості $p < 0.05$). Це свідчить про залежність рівня АТ від ступеня активності патологічного процесу і може бути пов'язано із

активацією автоантитіл при підвищенні активності вірусу внаслідок запуску автоімунних реакцій високою концентрацією трансаміназ (рис. 28).

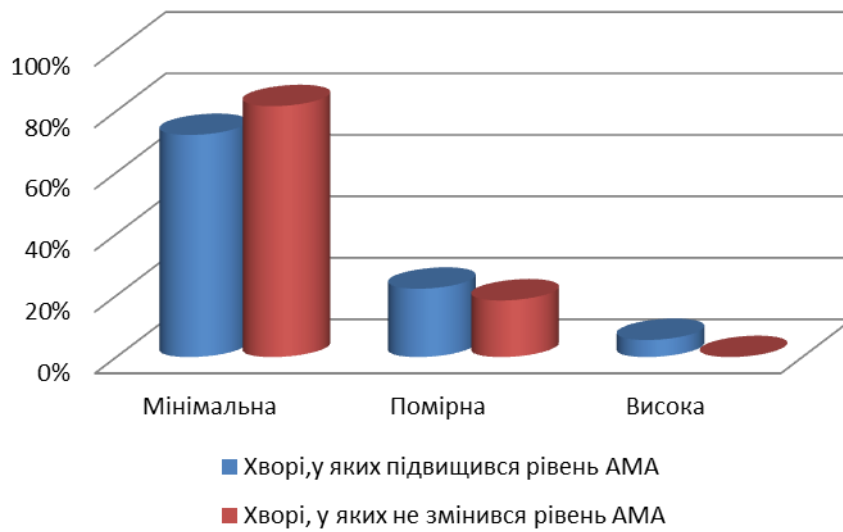


Рисунок 28 Порівняльна характеристика за ступенем активності у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

При зростанні вірусного навантаження, кількість хворих у першій групі зростала (1×10^4 МО/мл – на 2 %; 1×10^5 МО/мл - на 3 %; 1×10^7 МО/мл – лише з підвищеними АМА), по відношенню до хворих з другої групи (χ^2 Пірсона - 12.611, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 9.488, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значуща, $p < 0.05$).

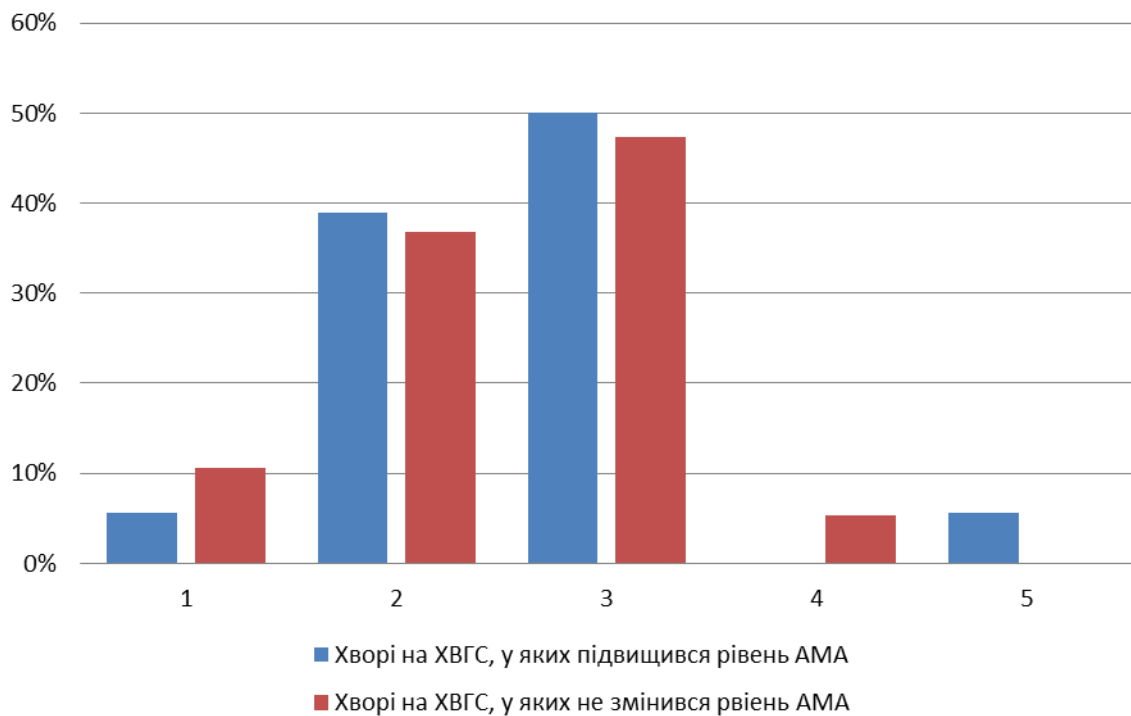


Рисунок 29 Порівняльна характеристика за рівнем вірусного навантаження у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

Примітка. Вірусне навантаження: 1 - $X \times 10^3$ МО/мл; 2 - $X \times 10^4$ МО/мл; 3 - $X \times 10^5$ МО/мл; 4 - $X \times 10^6$ МО/мл; 5 - $X \times 10^7$ МО/мл.

При аналізі впливу типу ІЛ-28В на рівень АМА, можемо відмітити наступне: хворі з першої групи з алелю СТ/ТТ переважають у 1,2 раза; із ТТ/ГГ – лише пацієнти, у яких рівень АМА не змінився; із СС/ТТ хворих з першої групи у 1,4 раза менше; із СТ/ТГ - у 1,4 раза більше; із ТТ/ТГ - у 2,4 раза більше, порівняно з особами, що мали сталі АМА (χ^2 Пірсона - 15.607, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.01$ становить 13.277, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значущий, $p < 0.01$) (рис. 30).

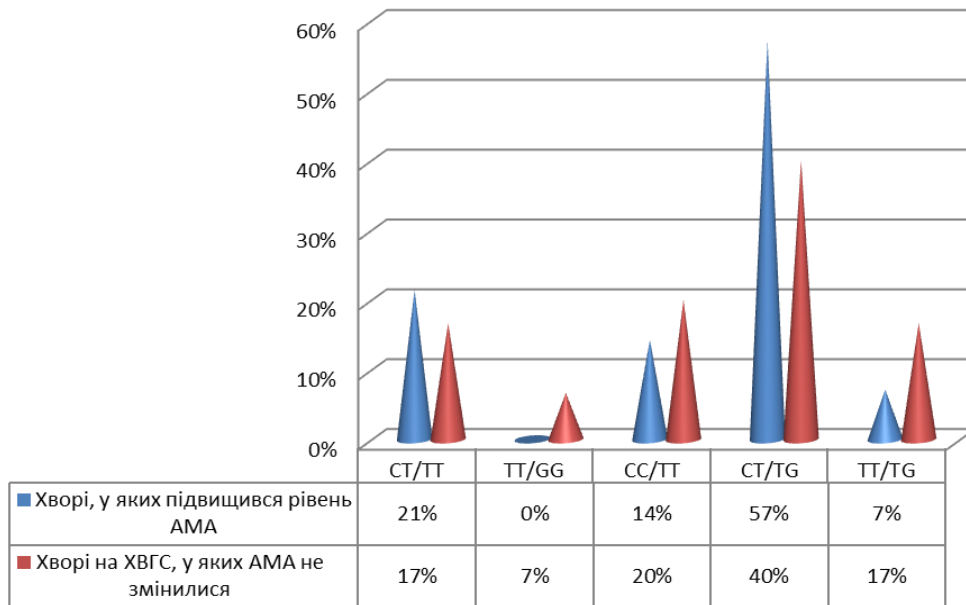


Рисунок 30 Порівняльна характеристика за ІЛ-28В у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

Серед пацієнтів, що мали невиражений ступінь фіброзу (F0, F1, F2, F3) вищою була кількість пацієнтів, які мали підвищення АМА в динаміці, ніж при вираженому фіброзі (F4). Порівнявши дві результативні групи (з підвищенням АМА в динаміці та з незмінними АМА), було встановлено, що при підвищенні ступеню фіброзу збільшується відсоток осіб, у яких не відбувалось підвищення АМА (пацієнти з перехідними значеннями становлять виняток, за рахунок незначної кількості осіб в цих групах) (χ^2 Пірсона - 26.513, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.01$ становить 18.475, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значущий, $p < 0.01$) (рис. 31).

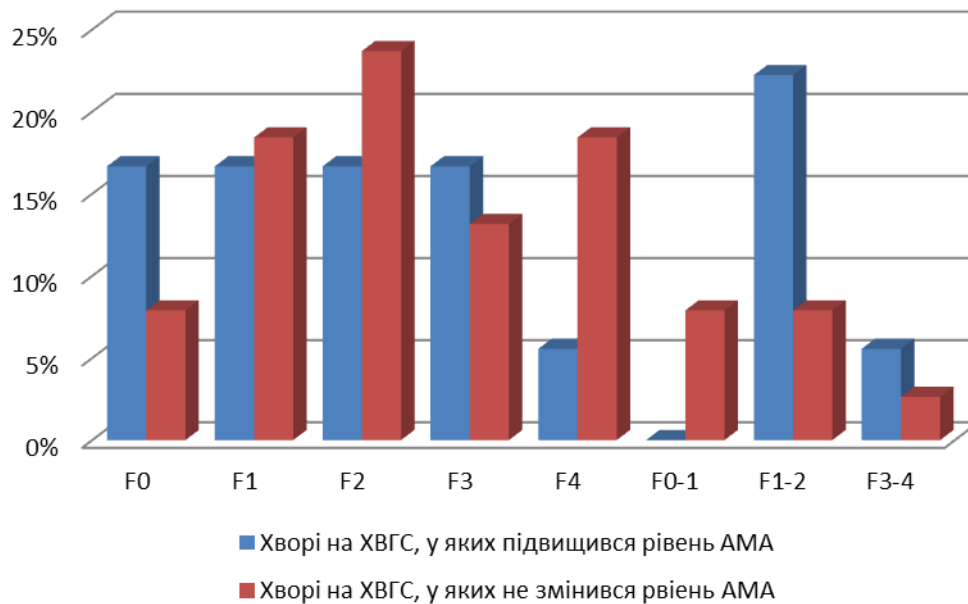


Рисунок 31 Порівняльна характеристика за ступенем фіброзу у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

Аналізуючи та порівнюючи дві групи за клінічними показниками, слід звернути увагу на те, що клінічні ознаки в осіб, у яких не змінився рівень АМА, були наступними: загальна слабкість (частіше у 1,2 раза), тяжкість у правому підребір'ї (частіше у 1,5 раза), біль у правому підребер'ї (винятково в осіб зі сталими АМА), диспепсичний синдром (частіше у 1,3 раза), телеангіектазії (частіше у 3,5 раза, що підтверджує попереднє із ступенями фіброзу). У хворих, які мали підвищені АМА, порівняно з попередньою групою переважали такі скарги: гіркота у роті (частіше у 2 рази), жовтяниця шкіри та іктеричність склер (у 1,4 раза), артралгії та м'язевий біль (у 1,3 раза). Наявність висипань на шкірі було в обох групах пацієнтів порівну. Таким чином, можна стверджувати про специфічність клініки у осіб з підвищенням АМА під час ПВТ, та у хворих з незмінними значеннями АМА (χ^2 Пірсона - 25.574, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.01$ становить 20.09, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значущий, $p < 0.01$) (рис. 32).

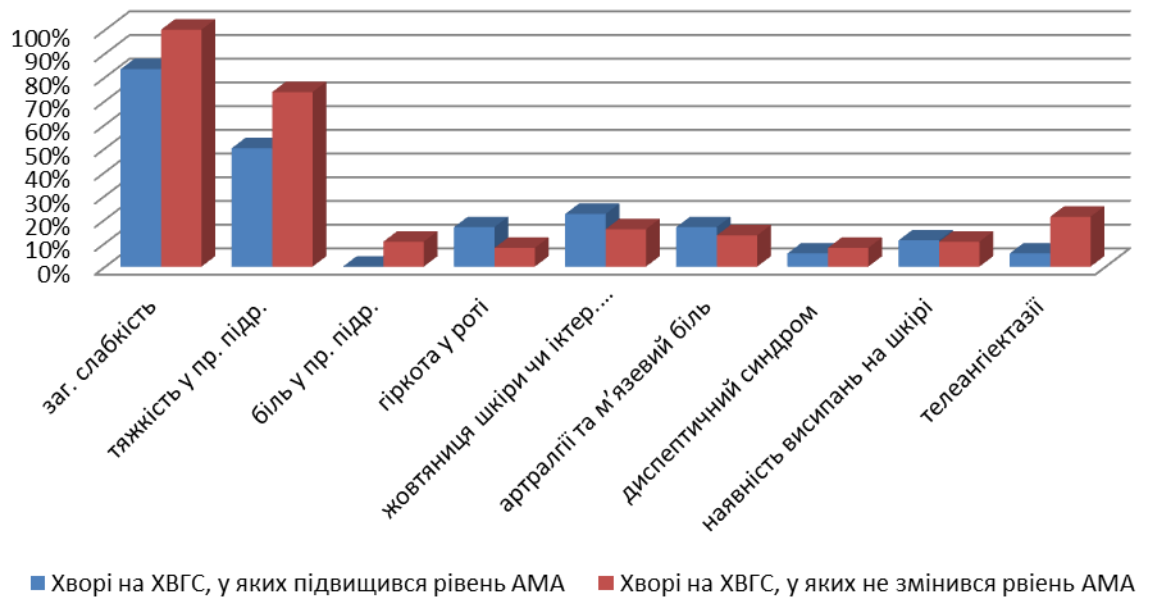


Рисунок 32 Порівняльна характеристика за клінічними даними у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

При вивченні супутньої патології було встановлено, що серед хворих, які мали цукровий діабет, ІХС, гіпертонічну хворобу і вторинну артеріальну гіпертензію і СН більша кількість належала до групи з незмінними рівнями АМА (при чому в обох групах кількість хворих з патологіями зростала майже пропорційно одна до одної), а у більшості хворих із запальними захворюваннями ШКТ та хворобами, що в патогенезі мають активацію автоімунних реакцій, - більшість належала до групи з підвищеними АМА (χ^2 Пірсона - 20.530, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.01$ становить 15.086, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значущий, $p < 0.01$) (рис. 33).

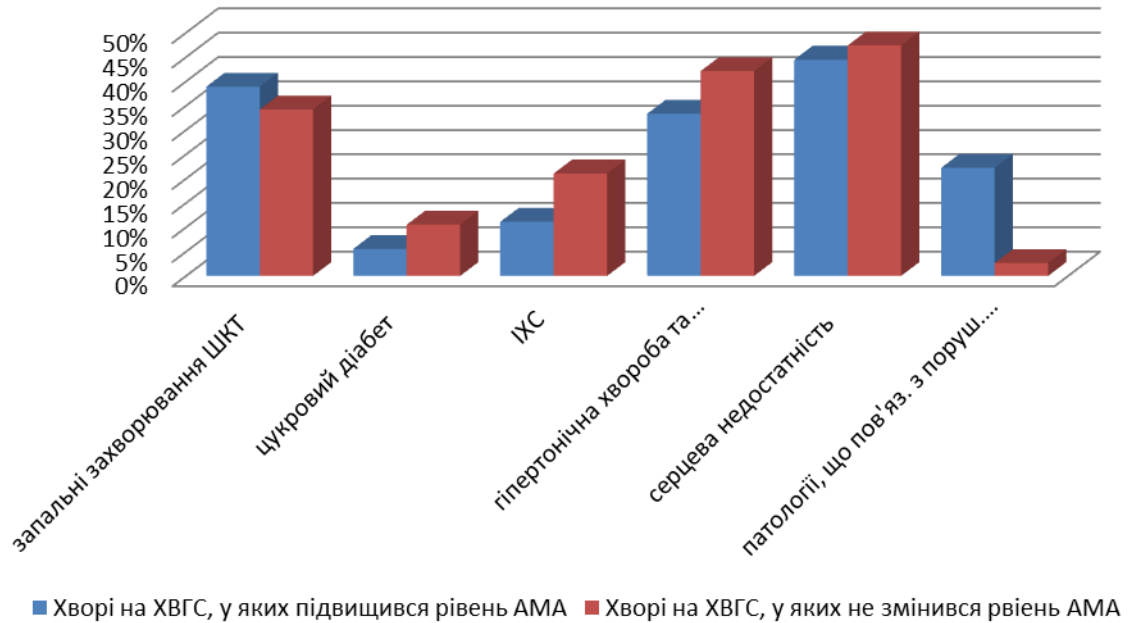


Рисунок 33 Порівняльна характеристика за супутньою патологією у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

При проведенні УЗД ЩЗ, серед хворих з першої групи, пацієнти, що мали вузловий чи дифузний зоб, становили у 4,9 раза меншу частину, ніж особи зі сталим АМА (рис. 34).

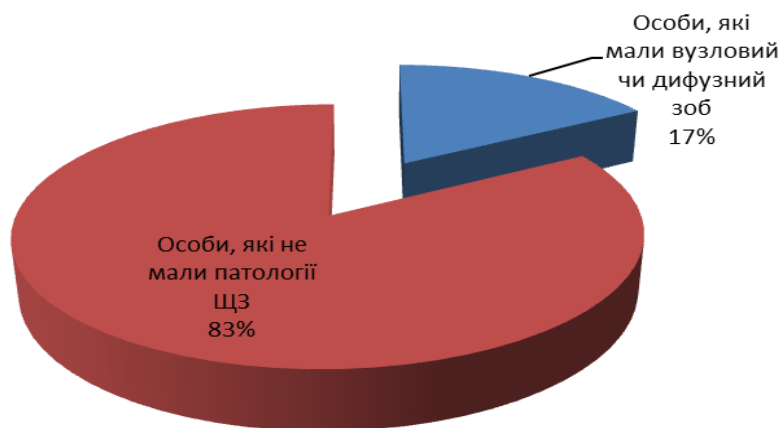


Рисунок 34 Дані УЗД ЩЗ у хворих, які мали підвищення АМА під час ПВТ

Серед досліджуваних із другої групи, особи, які мали зоб займали лише вдвічі меншу частину, ніж хворі без патології (рис. 35).

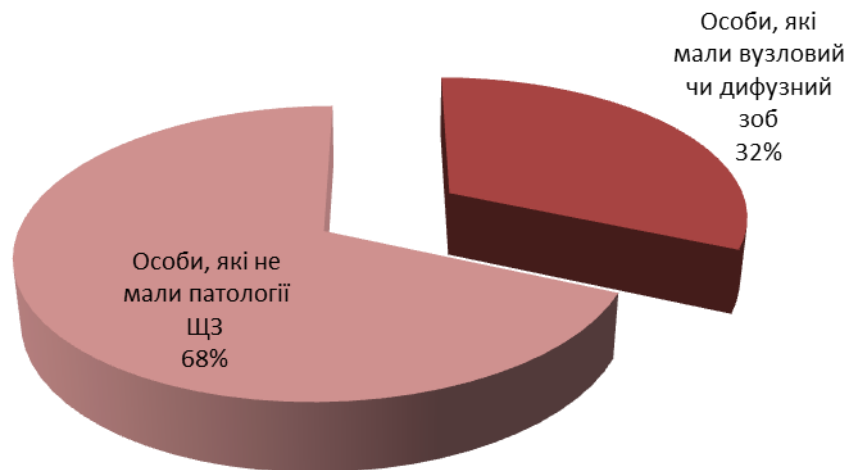


Рисунок 35 Дані УЗД ЩЗ у хворих, які не мали підвищення АМА під час ПВТ

До того ж, хворих із зобом у групі зі сталими АМА було у 1,8 рази більше, ніж таких самих у групі з підвищеними АМА. Цим самим підтверджується незалежність зобу від автоімунних порушень, а навпаки, у досліджуваній групі відмічається схильність до зобу в осіб, без структурної патології ЩЗ (χ^2 Пірсона - 6.082, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 3.841, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значущий, $p < 0.05$).

Достовірної залежності змін на УЗД ОЧП та змін АМА під час ПВТ виявлено не було (χ^2 Пірсона - 4.562, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.05$ становить 9.488, зв'язок між факторною та результативною ознаками відсутній, рівень значущості $p > 0.05$).

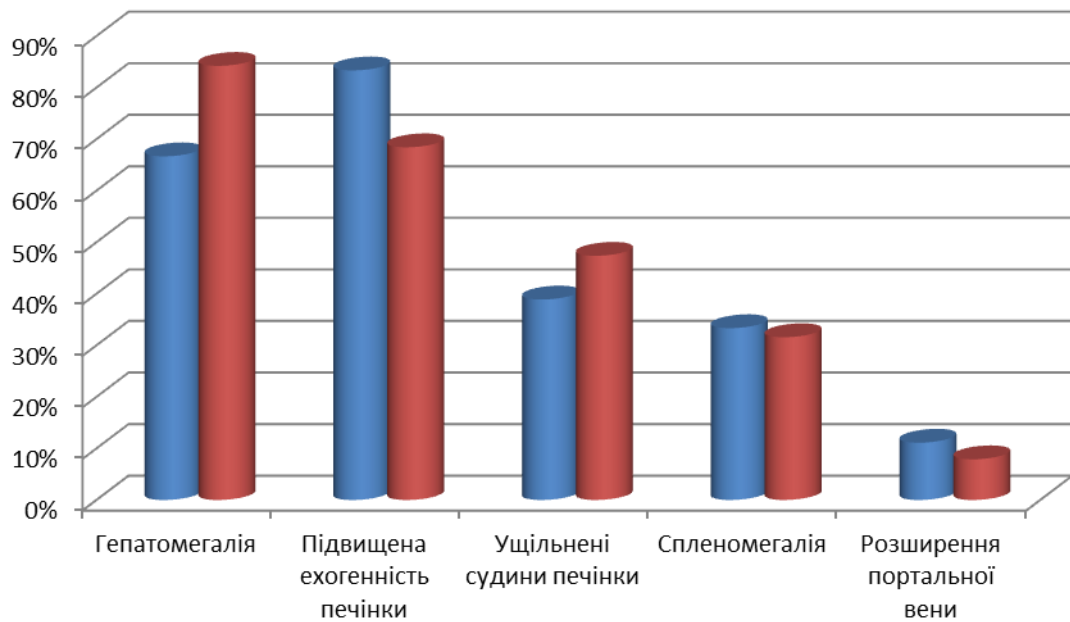


Рисунок 36 Порівняльна характеристика за даними УЗД ОЧП у групах із підвищеним та із незмінним у динаміці рівнем АМА

Резюме.

При вивченні загальної популяції були встановлені характерні ознаки, що свідчать про вплив інтерферону на показники клінічного аналізу крові, та виникнення типових змін (лейкопенія, тромбоцитопенія, еритропенія, підвищення ШОЕ). У біохімічному аналізі крові спостерігали нормалізацію рівня трансаміназ. При аналізі зміни АТ в динаміці встановлено підвищення кількості пацієнтів з АМА під час ПВТ, порівняно із результатами до початку лікування. Встановлено відсутність прямої залежності між підвищенням АМА і наявністю зобу у пацієнтів. Також виявлено залежність, між клінічними даними (особливо скарг, які характерні для захворювань з аутоімунними порушеннями – артралгії, міалгії) та супутньою патологією з аутоімунним генезом із підвищенням АМА у крові хворих.

У нашій вибірці у хворих з підвищенням АМА під час ПВТ також була встановлена залежність між місцем проживання (переважно в сільській місцевості), ступенем активності (прямо пропорційна залежність), ступенем фіброзу (обернено пропорційна залежність), рівнем вірусного навантаження (прямо пропорційна залежність) та алелів ІЛ-28В (переважно СТ/ТТ, СТ/ТG).

РОЗДІЛ 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для вивчення впливу протівірусної терапії при ХВГС на автоімунний статус хворих у залежності від клініко-епідеміологічних особливостей, у дослідження було залучено 60 пацієнтів, що отримували подвійну ПВТ, на базі відділень та гепатоцентру СОІКЛ за 2014-2016 рр. У процесі обробки даних, було виявлено збільшення кількості хворих із підвищенням АМА на 12 тижні терапії, порівняно із даними до початку ПВТ. Виходячи з цього із загальної кількості хворих було виокремлено дві групи: особи з підвищенням АМА та хворі зі сталими значеннями АМА, з подальшим проведенням порівняння цих двох груп.

Серед обстежених у 2,3 раза переважали чоловіки (70 %), порівняно з жінками (30 %). Після виокремлення двох груп мали, майже такий же результат: у групі хворих, які мали підвищений рівень АМА, як і серед осіб, що мали сталий рівень АМА, переважали чоловіки, при чому майже з однаковою кратністю (у 2,0 та 2,4 раза відповідно). Середній вік обстежених склав (42,55±10,94) року. Хворих молодого віку (33 особи) було у 1,3 раза більше, ніж пацієнтів середнього (25) та в 16,5 раза більше, ніж похилого віку (2). Після розподілу пацієнтів на дві групи тенденція збереглась: більшість – молодий вік, найменше – похилий. Але залежності між віком пацієнтів та рівнем АМА виявлено не було (χ^2 Пірсона - 0.374, $p > 0.05$).

Кількість жителів міста (73 %) у 2,8 раза переважала над жителями сільської місцевості (27 %). Після розподілу на дві групи було виявлено, що достовірно вища ймовірність підвищення АМА у хворих, що живуть у селах (χ^2 Пірсона - 12.057, $p < 0.01$).

За генотипом хворі на ХВГС розподілились наступним чином: найбільшу частку склали пацієнти з 1в генотипом (79 %), у 4,2 раза менше було хворих з 3а генотипом (18 %), найменшу частку склали пацієнти з 2 генотипом (3 %) так само, як і у загальній популяції [28]. Залежності реакції АМА в процесі лікування від генотипу вірусу не було встановлено (χ^2 Пірсона - 3.406, $p > 0.05$).

Серед хворих на ХВГС переважали пацієнти з мінімальною активністю (76 %), що у 3,5 раза більше, ніж пацієнтів з помірною активністю (22 %), у незначної кількості осіб була виявлена виражена активність (2 %). У результаті встановлення кореляційного зв'язку між залежністю рівня АТ від ступеня активності патологічного процесу, він виявився достовірно значущим (χ^2 Пірсона - 7.049, $p < 0.05$), і це може бути пов'язано із активацією автоантитіл при підвищенні активності вірусу внаслідок запуску автоімунних реакцій високою концентрацією трансаміназ.

За рівнем вірусного навантаження найбільшу частку займали пацієнти з кількістю $X \cdot 10^5$ МО/мл (46 %), що у 1,3 раза більше, ніж хворі з $X \cdot 10^4$ МО/мл (37 %) та у 4,6 раза більше, ніж осіб з рівнем $X \cdot 10^3$ МО/мл (10 %). Незначну кількість склали пацієнти з вірусним навантаженням $X \cdot 10^6$ МО/мл (3 %), $X \cdot 10^2$ МО/мл (2 %) та з $X \cdot 10^7$ МО/мл (2 %). При дослідженні двох окремих груп виявилось, що при зростанні вірусного навантаження, кількість хворих з першої групи зростала ($X \cdot 10^4$ МО/мл – на 2%; $X \cdot 10^5$ МО/мл - на 3%; $X \cdot 10^7$ МО/мл – лише з підвищеними АМА), по відношенню до хворих з другої групи (χ^2 Пірсона - 12.611, $p < 0.05$).

Вивчаючи ІЛ-28В було встановлено, що найбільшу кількість склали пацієнти, що мали алель СТ/ТГ (47 %), у 2,4 раза було менше хворих з алелями СТ/ТТ (19 %), у 2,8 раза менше становили особи з комбінацією алелів СС/ТТ (17 %) та у 3,7 раза меншу частку склали пацієнти, що мали алелі ТТ/ТГ (13 %). Найменше було хворих, що мали алель ІЛ-28В ТТ/ТГ (4 %). При окремому вивченні осіб із підвищеними АМА та зі сталими АМА, виявилася схильність деяких комбінацій алелів до підвищення в них АМА: із СТ/ТТ хворі з першої групи переважають у 1,2 раза, із ТТ/ТГ – лише пацієнти, у яких рівень АМА не змінився, із СС/ТТ хворих з першої групи - у 1,4 раза менше, із СТ/ТГ - у 1,4 раза більше та із ТТ/ТГ - у 2,4 раза більше, порівняно з особами, що мали сталі АМА (χ^2 Пірсона - 15.607, $p < 0.01$).

Більшість обстежених хворих мала ступінь фіброзу F2 (20 %), який у 1,2 раза зустрічався частіше, порівняно з F1 (17 %) у 1,3 раза частіше, ніж F4 (15 %) та у 1,5 раза частіше, ніж F0 (13 %) та F3 (13 %). Значно меншу частку склали пацієнти з перехідними значеннями фіброзу F0-1 (5 %), F1-2 (12 %) та F3-4 (5 %). Порівнявши дві результативні групи (з підвищенням АМА у динаміці та з незмінними АМА), було відмічено, що при підвищенні ступеню фіброзу збільшується відсоток осіб, у яких не відбувається підвищення АМА (χ^2 Пірсона - 26.513, $p < 0.01$).

Серед можливих шляхів зараження першу позицію займають лікування у стоматолога та хірургічні маніпуляції (по 68 %), на другому місці знаходяться переливання крові та процедури по догляду та декору (татуювання, пірсинги, манікюрні процедури, гоління небезпечною бритвою; по 32 %). Вагому частку серед обстежених складають донори (27 %). Невелика кількість хворих склали: медичні працівники, що мають контакт з кров'ю (5 %); а також хворі, що знаходяться на гемодіалізі (3 %). Жоден з обстежених не вказав на статевий шлях, як можливу причину інфікування, про другорядне значення якого свідчать і дані літератури [56]. Достовірної залежності змін АМА під час ПВТ та шляхів зараження встановлено не було (χ^2 Пірсона - 7.318, $p > 0.05$).

У клінічній картині спостерігалися такі суб'єктивні ознаки: загальна слабкість та зниження працездатності - 95 %, тяжкість у правому підребер'ї – 65 %, біль у правому підребер'ї – у 7 %, відчуття гіркоти у ротовій порожнині – у 10 %, жовтяничність шкіри чи іктеричність склер – у 18 %, артралгії та м'язові болі – у 18 %, диспепсичний синдром – у 8 %, наявність висипань на шкірі – у 10 %, телеангіектазії – у 15 %. При порівнянні двох груп, можна стверджувати про специфічність клініки у осіб з підвищенням АМА в процесі ПВТ та у хворих з незмінними значеннями АМА (χ^2 Пірсона - 25.574, $p < 0.01$): у хворих, які мали підвищені АМА, порівняно з попередньою групою переважали скарги на гіркоту в роті (частіше вдвічі), жовтяницю шкіри та іктеричність склер (у 1,4 раза), артралгії та м'язові болі (у 1,3 раза).

Під час дослідження було виявлено наступні супутні захворювання: запальні захворювання ШКТ (холецистити, панкреатити, гастродуоденіти, 38 %), цукровий діабет (8 %), ІХС (18 %), гіпертонічна хвороба та вторинна артеріальна гіпертензія (37 %), серцева недостатність (47 %). Також у 8% хворих була виявлена супутня патологія, що в патогенезі свого розвитку містить порушення автоімунних реакцій (псоріаз, гломерулонефрит, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, ревматична хвороба серця). Також встановлено, що серед хворих, які мали цукровий діабет, ІХС, гіпертонічну хворобу і вторинну артеріальну гіпертензію і СН більша кількість належала до групи з незмінними рівнями АМА (при чому в обох групах кількість хворих з патологіями зростала майже пропорційно одна до одної). Більшість хворих із запальними захворюваннями ШКТ та хворобами, що в патогенезі мають активацію автоімунних реакцій, - більшість належала до групи з підвищеними АМА (χ^2 Пірсона - 20.530, $p < 0.01$).

Що стосується змін у клінічному аналізі крові, то слід відмітити, що рівень лейкоцитів у динаміці зменшувався, при чому на 2-ому та 4-ому тижні ПВТ був нижче норми ($p < 0,05$), на 12-ому тижні нормалізувався ($p > 0,05$) та на 48-ому знову був нижче норми ($p < 0,05$). Середнє значення ШОЕ на протязі усього терміну ПВТ наростало ($p < 0,05$). У лейкоцитарній формулі виявлені наступні зміни: кількість нейтрофілів на першому місяці дещо зменшувалась (у 1,2 раза менше на 4 тижні, ніж перед ПВТ) ($p < 0,05$), на 12-48 тижні незначно підвищилась ($p < 0,05$), але так і не досягнула рівня, що був перед ПВТ, лімфоцити та моноцити навпаки спочатку підвищувалися ($p < 0,05$), на 12 тижні знизилися. Рівень гемоглобіну та еритроцити від початку ПВТ до її закінчення поступово знижувалися ($p < 0,05$); тромбоцити також знижувалися ($p < 0,05$) і вже на другому тижні лікування середнє значення було нижче норми.

У біохімічному аналізі крові визначені такі особливості: рівень загального білку на всьому протязі лікування практично не змінювався ($p > 0,05$) та зберігався в межах норми, загальний білірубін підвищився після першого

місяця лікування у 1,3 раза, але не вийшов за межі допустимої норми, на 12 тижні знову знизився і значно не відрізнявся від того рівня, що був до ПВТ ($p > 0,05$). Середні значення прямого білірубіну не змінилися після місяця лікування ($p > 0,05$), але зросли на 12 тижні та максимально в 2,2 рази наприкінці ПВТ ($p < 0,05$). Рівні трансаміназ поступово зменшувалися, а наприкінці лікування АЛАТ максимально зменшилася у 3,5 раза, а АсАТ у 2,2 раза ($p < 0,05$).

При обстеженні пацієнтів на ANA була виявлена наступна закономірність: пацієнтів з позитивним результатом цих АТ після лікування стало у 1,6 раза менше: 28 % перед ПВТ (за даними інших наукових досліджень у 28 % хворих виявляються підвищені ANA при ХВГ різної етіології [48]) та 17 % після 12 тижня лікування. Кількість осіб із позитивними АМА стала у 4 рази вищою, ніж перед початком лікування, що може свідчити про стимуляцію препаратами для ПВТ посиленого синтезу АМА без впливу на ANA. Кількість хворих із пограничним значенням ANA і АМА зросла, а з негативним и знизилась, але значно виразніші зміни спостерігались в динаміці АМА (у 1,5 раза).

У кожного з пацієнтів відмічалась зміна рівня АТПО та АТТГ на дванадцятому тижні, порівняно з показниками перед початком терапії. Пацієнти, у яких підвищилось значення АТПО, склали незначно меншу кількість (48 %), порівняно з хворими, які мали тенденцію до зниження цих антитіл в крові (52 %). Кількість обстежених пацієнтів, що мали підвищення АТТГ до дванадцятого тижня, було у півтора рази менше (38 %), ніж хворих, у яких ці антитіла знизилась (62 %).

При проведенні УЗД у 2,3 раза було менше осіб, у яких був виявлений вузловий чи дифузний зоб (30 %), порівняно з хворими, які не мали патології ЩЗ (70 %). До того ж, хворих із зобом у групі зі сталими АМА було у 1,8 раза більше, ніж таких самих у групі з підвищеними АМА. Цим самим підтверджується незалежність зобу від автоімунних порушень, а навпаки, у

досліджуваній групі відмічається схильність до зобу у осіб, без структурної патології ЩЗ (χ^2 Пірсона - 6.082, $p < 0.05$).

Більше половини хворих на ХВГС мали гепатомегалію та підвищену ехогенність печінки, ще для значної кількості осіб були характерні ущільнення судин печінки (45 %), спленомегалія (35 %), розширення портальної вени (8 %). Достовірної залежності змін на УЗД ОЧП та змін АМА під час ПВТ виявлено не було (χ^2 Пірсона - 4.562, $p > 0.05$).

Отже, ми отримали результати, що раніше були підтвержені в наукових публікаціях про вплив інтерферону на показники клінічного аналізу крові та виникнення типових змін (лейкопенія, тромбоцитопенія, еритропенія, підвищення ШОЕ). У біохімічному аналізі крові спостерігали нормалізацію рівня трансаміназ. Щодо імунного статусу, то встановлено підвищення кількості АМА у хворих на ХВГС, які перебувають на інтерфероновій ПВТ та відсутність прямої залежності між підвищенням АМА і наявністю зобу у пацієнтів. Також нам вдалося встановити достовірну кореляцію між клінічними даними (особливо скарг, які характерні для захворювань з автоімунними порушеннями – артралгії, міалгії) та супутньою патологією з автоімунним генезом із підвищенням АМА у крові хворих.

У нашій вибірці також була встановлена залежність між місцем проживання, ступенем активності, ступенем фіброзу, рівнем вірусного навантаження та алелів ІЛ 28В із підвищенням АМА.

Було встановлено відсутність залежності між підвищеними АМА та статтю, віком, генотипом, шляхами зараження, даними УЗД ОЧП. Не було відмічено впливу ІФН на АНА.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень було поглиблено і узагальнено уявлення про епідеміологічні, клініко-анамнестичні, лабораторні особливості перебігу ХВГ С на тлі проведення ПВТ та доведено можливість використання стартових автоімунних показників як прогностичного фактора перенесення пацієнтом ПВТ.

1 За даним ВООЗ, Україна відноситься до країн із середнім рівнем поширеності вірусного гепатиту С – інфіковано від 1,0 % до 2,5 % громадян, що становить біля 1170000 осіб.

2 При проведенні інтерферонотерапії необхідна оцінка автоімунних порушень, оскільки інтерферон і інтерфероногенні препарати здатні їх індукувати.

3 До початку ПВТ необхідне обстеження пацієнтів на наявність автоантитіл, оскільки деякі пацієнти можуть мати автоімунні захворювання у маніфестній або латентній формі. До початку ПВТ у 5,6 раза частіше виявлялися підвищені показники ANA (у 28 % обстежених) порівняно з особами з позитивними AMA (5 %) ($p < 0.05$).

4 Встановлено достовірно вищу ймовірність підвищення AMA у хворих, що живуть у сільській місцевості (χ^2 Пірсона - 12.057, критичне значення χ^2 при рівні значущості $p < 0.01$ становить 6.635, зв'язок між факторною та результативною ознаками статистично значущий, $p < 0.01$).

5 Доведено особливості кількісних та якісних змін автоімунного статусу у хворих при ПВТ на 12-му тижні порівняно із вихідними показниками: збільшення у 4 рази осіб з позитивними AMA ($p < 0,05$), зниження у 1,6 раза кількості з позитивними ANA ($p < 0,05$), переважання пацієнтів зі зниженням значень АТТГ (62 %) порівняно із обстеженими, у яких вони підвищилися (38 %) ($p < 0,05$), відсутність залежності змін АТПО у динаміці (48 % - підвищення та 52 % зниження) ($p > 0,05$).

6 Встановлена відсутність порушення білковосинтезуючої функції печінки (рівень білка у крові достовірно не змінювався – $p > 0,05$), стан гепатоцитів на фоні ПВТ покращився (достовірне зниження рівня АсАТ, АлАТ – $p < 0,05$)

7 У обстежених хворих, що отримували інтерферонову подвійну ПВТ, виявлено типові зміни у клінічному аналізі крові (лейкопенія, тромбоцитопенія, еритропенія, підвищення ШОЕ, $p < 0,05$).

8 Встановлена достовірна залежність між підвищенням АМА та ступенем активності (прямопропорційна), ступенем фіброзу (оберненопропорційна), рівнем вірусного навантаження (прямопропорційна) та алелів ІІ-28В (більшість хворих з комбінацією алелів СТ/ТТ, СТ/ТG мають підвищені АМА в динаміці) (коефіцієнт Пірсона $p < 0,01$).

9 Не встановлено залежності між підвищенням АМА та статтю, віком, генотипом, шляхами зараження, даними УЗД ОЧП.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 З метою попередження розвитку автоімунних уражень, перед плануванням ПВТ необхідно обов'язкове з'ясування клінічних даних, наявності супутньої патології з порушення автоімунних процесів.

2 При проведенні ПВТ особливу увагу звертати не лише на початкове значення АТ, але й на зміну їх у динаміці для прогнозування виникнення автоімунних захворювань внаслідок дисбалансу в автоімунних процесах.

3 Слід здійснювати моніторинг маркерів автоімунних процесів пацієнтів із високим рівнем вірусного навантаження та комбінацією алелів ІЛ-28В СТ/ТТ, СТ/ТG.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ РОБОТИ

1. Лішневська А. Г. Особливості автоімунного статусу у хворих на вірусний гепатит С. /А. Г. Лішневська, науковий керівник – М.Д. Чемич// Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 р. / М.В. Погорєлов – Суми: СумДУ, 2015. – С.184.

2. Лішневська А. Г. Порівняльна характеристика основних епідеміологічних показників вірусних гепатитів В та С у Сумській, Миколаївській та Запорізькій областях./ А. Г. Лішневська.// Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, 26 листопада 2015 р./ К.В. Волошин - м. Харків, 2015. – С.43-44.

3. Лішневська А. Г. Вплив протівірусної терапії хронічного вірусного гепатиту С на автоімунні показники щитоподібної залози/ А. Г. Лішневська, науковий керівник - М. Д. Чемич// Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21–22 квітня 2016 р. Том 2/ М.В. Погорєлов – Суми: СумДУ, 2016. - С. 157-158.

4. Чемич М. Д., Лішневська А. Г. Вплив ступеня фіброзу та вірусного навантаження на вміст формених елементів крові хворих на хронічний вірусний гепатит С./ М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська// Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15–16 червня 2016 р. // М. Д. Чемич, А. І. Піддубна, В. Д. Москалюк та ін. – Суми : Сумський державний університет, 2016. - С. 207-209.

5. Чемич М. Д., Лішневська А. Г. Вплив серцевої недостатності на стан судинної системи печінки і селезінки при хронічному вірусному гепатиті С/ М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська // Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-

практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів”, 29-30 вересня 2016 р/ О. Л. Івахів - м. Вінниця, 2016. - С. 101-102

6. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. Епідеміологічні особливості перебігу вірусного гепатиту С/ А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич // Актуальні питання епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчя створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, 12-13 травня 2016 р./ Н. О. Виноград – м. Львів, 2016. – С. 142.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection / A. J. Muir, S. Arora, G. Everson [et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 1238 – 1246.
2. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus / L. Prokunina-Olsson, B. Muchmore, W. Tang [et al.] // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45 (2). – P. 164 – 71.
3. AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. HCV Guidance. Available at <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Accessed: June 30, 2015.
4. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46:1136–1141.
5. Association of the IFNL4-ΔG allele with impaired spontaneous clearance of hepatitis C virus / P. V. Aka, M. H. Kuniholm, R. M. Pfeiffer [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 209 (3). – P. 350 – 354
6. Barclay Laurie. Obesity Predicts Poor Response to Hepatitis C Treatment/ Laurie Barclay // *Journal of Hepatology.* – 2003. – P. 557 – 559, 639 – 644.
7. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010;375:1419—20.
8. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:117–124.
9. Chung-Feng H. Linkage of the Hepatitis C Virus Genotype and Interleukin-28B Genetic Polymorphisms in Asian Patients / Chung-Feng Huang, Chia-Yen Dai, Jee-Fu Huang // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53(1). – P. 367-368.

10. Costa J. M. IL28b, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C / J. M. Costa, M. Munteanu, Ten Ngo Y [et al.] // *J. Gastroenterology and Clinic Biology*. – 2010. Vol. 35 (3). – P. 457-459.
11. D. Ge, J. Fellay, A.J. Thompson, J.S. Simon, K.V. Shianna, T.J. Urban, *et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance//*Nature*. – 2009. - №461 ст. 399–401.
12. Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;14:611–618.
13. EASL (2014) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, vol. 60, no 2, pp. 392–420.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection / *J. Hepatology*. – 2011. – №55. – P. 245–264.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57:167–185.
16. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.
17. Gutkowski K., Gutkowska D., Bilkiewicz T. Interferon therapy in chronic viral hepatitis; an autoimmunity dilemma. *Przegl. Lek.*, 2007. Vol. 64. № 3. P. 148-152.
18. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:22—39.
19. Hansen N. PrediC/Tors of Antiviral Treatment Initiation in Hepatitis C Virus-infeC/Ted Patients: A Danish Cohort Study / N. Hansen // *J. Viral Hepat.* – 2009. – Vol. 16 (9). – P. 1 – 10.

20. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.
21. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up. Presented at: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); April 22-26, 2015; Vienna, Austria.
22. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–182.
23. Lukasiewicz E. PrediC/Tion of nonSVR to Therapy with Pegylated Interferon- α 2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients after 4, 8 and 12 Weeks of Treatment / E. Lukasiewicz, M. Gorfine, L. S. Freedman // *J. Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17 (5). – P. 345 – 351.
24. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
25. Maya R., Gerswin E., Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.*, 2008. Vol. 34. P. 85-102.
26. McCarthy J. J. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin / J. J. McCarthy, J. H. Li, A. Thompson [et al.] // *J. Gastroenterology.* – 2010. – №6. – P. 2307–2314.
27. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580—93.
28. Medscape Medical News, 2014 – [електронне видання] – Режим доступу <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>.
29. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.

30. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014;7:145–148.

31. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Massard J, Mous-salli J, et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir Ther* 2010;15:617—31.

32. Prof. Dr. U. Leuschner. Аутоиммунный гепатит// - Франкфурт-на-Майні. - 2008. – Ст. 7.

33. Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegard C, Glaubke C, et al. Health related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;60:618–624

34. T. Asselah, I. Bieche, A. Sabbagh, P. Bedossa, R. Moreau, D. Valla, *et al.* Gene expression and hepatitis C virus infection//*Gut*. -2009. - №58. –С. 846–858.

35. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011;41:498–504.г.

36. Tarik Asselah. Genetic polymorphism and response to treatment in chronic hepatitis C: The future of personalized medicine// *Journal of Hepatology*. — 2010. — P. 452-454.

37. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained viro-logic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120—9.

38. Tucker ME. FDA approves 'game changer' hepatitis C drug sofosbuvir. *Medscape Medical News from WebMD*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/817371>. 2013 Dec 6; Accessed: December 21, 2013.

39. US Food and Drug Administration. FDA approves Sovaldi for chronic hepatitis C. *FDA News Release*. Available at

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm377888.htm>.

2013 Dec 6; Accessed: December 23, 2013.

40. Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245–1254.

41. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887–913.

42. Zeuzem S. What is optimal treatment for naïve patients with chronic hepatitis C? / S. Zeuzem, C. Sarrazin // *Management of patients with viral hepatitis* ; ed. P. Marcellin. – France : Service d’Hépatologie Hôpital Beaujon University of Paris VII, 2007. – P. 1 – 6.

43. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С. *Клин. гепатология*, 2010, 6 (3), 3-9.

44. Агаев Г. Ш. Влияние стеатоза печени на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / Г. Ш. Агаев // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2009. – № 3. – С. 23.

45. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.

46. В.В. Немов, М.И. Попкова, З.И. Никитина, Т.Г. Мартынова. Аутоимунные нарушения и методы их оценки при гепатитах различной этиологии// *Медицинский Альманах*. – 2009. - № 2 (7). –С. 139-141.

47. В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко, О.Є. Бондар О.М. Винокурова, Д.Б. Пеньков. Діагностика фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С: сучасний стан проблеми та перспективи/ *Гепатологія*. – 2015р. - № 1. – С. 27-33.

48. Е.В. Колесникова, к. мед. н.; С.А. Супрун, к. мед. н., доцент. Аутоиммунный гепатит: современный взгляд на этиопатогенез, клинику, диагностику и лечение/Ліки України. - 2009р. - №6 (132). – С.72-78.

49. Євстігнєєв І.В. Серологічні і молекулярно-біологічні методи діагностики вірусних гепатитів В і С/ Сучасна гастроентерологія. – 2010р. - № 2 (52). – С.111-116.

50. Заболевания печени (Обзор материалов 17 Российской Гастроэнтерологической недели, 10-12 октября 2011г., Москва) / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый, Е. А. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2012. – Т. 22, № 3. – С. 49 – 56.

51. И.Г. Никитин. Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов/ Лечебное дело. - 2007р. - № 1. – С. 69-74.

52. І.І. Незгода, д. мед. н., професор, Н.А. Рикало, к. мед. н. Парентеральні вірусні гепатити у дітей: погляд на проблему. - 2009 р. - № 1 (57) . – С.38-40.

53. Кобрін Т. І. Прогнозування ефективності противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С / Т. І. Кобрін, Д. Є. Телегін // Інфекційні хвороби. – 2010. – №2(60). – С. 69-79.

54. Лапшин А. В. Нестандартные ситуации в лечении больных хроническим гепатитом С / А. В. Лапшин, А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 2. – С. 72 – 77.

55. Маев И. В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение / И. В. Маев, Е. В. Полунина, Т. Е. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – № 11 – С. 12 – 17.

56. Малий В.П., д.м.н., професор. Вірусний гепатит С/ Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014р. - № 4 (73). – С. 11-16.

57. Мороз Л.В., Романчук К.Ю. Прогнозирование фармакотерапии хронического гепатита С в зависимости от полиморфизма гена I28b// Актуальная инфектология. – 2014. -№ 3(4). – С.39-41.

58. О.Б. Ворожбит, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун. Автоімунний гепатит: сучасні підходи до діагностики/ Науково-практичний медичний журнал «Гепатологія». - № 1 (27). - 2015р. – С. 6-20.

59. Павловська М. Поступ у лікуванні гепатиту С ПЕГ-Інтерфероном/ М. Павловська, В. Гальота // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 4. – С. 62 – 65.

60. 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.

61. Печенка А.М., Гриневич А.И., Крючко Т.А., Шагинян В.Р., Соломаха Л.Н. Протефлазид: специфическая активность в отношении вируса гепатита С в доклинических исследованиях; эффективность и безопасность при лечении гепатитов В и С в клинической практике (систематический обзор)/ Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. - № 2 (13). – С. 80-99.

62. Полиморфизм гена IЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С / Т. В. Симанкова, И. В. Гармаш, О. С. Аришева, Н. В. Манухина // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21 (1). – С. 17 – 21.

63. Романчук К.Ю. Персоналізація фармакотерапії та її прогнозування у хворих на хронічний гепатит С/ Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. – 2016 р.

64. Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С. Полиморфизм гена IЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. Клин. фармакол. тер., 2012, 21 (1), 17-22.

65. Стерн С., Сайфу А., Олткорн Д. От симптома к диагнозу: Руководство для врачей: Пер. с англ.— М.: Гэотар-Медиа, 2008.— 816 с.

66. Сундукова Анна Николаевна. Характер аутоиммунных нарушений и уровень цитокинов воспаления при хроническом вирусном гепатите С/ Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2005р.

67. Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, А.И. Чернобай, д.м.н., доцент. Аутоиммунный гепатит/ Новости медицины и фармации. – 2013. – №6 (450) (Электронна версія http://www.mif-ua.com/archive/article_print/35664).

68. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография/ Федорченко С. В. – К. : ВСИ «Медицина», 2010. – С. 7 – 9.