

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЛІШНЕВСЬКА АНАСТАСІЯ ГЕННАДІЇВНА**

УДК 616.36-002.2:578.89]-07-085:616.36-003.6(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**«КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ  
ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ФІБРОЗУ  
ПЕЧІНКИ І ЛІКУВАННЯ»**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ А. Г. Лішневська

Науковий керівник: Чемич Микола Дмитрович, доктор медичних наук, професор

Суми 2021

## АНОТАЦІЯ

*Лішневська А. Г.* Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Сумський державний університет, Суми, 2021.

Дисертаційна робота містить новий підхід до розв’язання наукового завдання, діагностики хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) і передбачає визначення концентрації галектину-9 (Гал-9) у сироватці крові хворих для встановлення виразності фіброзу печінки, ступеню запалення, цирозу та спленомегалії, прогнозування розвитку автоімунних порушень. Доведено доцільність розрахунку показників неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації перед початком протівірусної терапії (ПВТ) та під час лікування з метою визначення автоімунного компонента запалення та виразності реагування клітинної ланки імунітету. Обґрунтовано здійснення розрахунку неінвазивних маркерів фіброзу печінки не лише з метою встановлення ймовірності фіброзу печінки, а й для оцінки його ступеню. Доведено доцільність визначення Гал-9 у сироватці крові хворих на ХВГС з метою встановлення цирозу печінки та спленомегалії, виявлення печінково-клітинної недостатності (ПКН), прогнозування розвитку автоімунних процесів у хворих, які отримують інтерфероновмісну терапію.

З метою удосконалення діагностики цирозу, прогнозування імунологічних порушень при хронічному вірусному гепатиті С на підставі вивчення клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних особливостей перебігу залежно від схеми протівірусної терапії та концентрації галектину-9, до дослідження були залучені пацієнти за таких умов: наявність ХВГС, підтвердженого методом ПЛР (якісна). Пацієнти не були включені в дослідження при наявності супутніх захворювань у стадії загострення та/або декомпенсації, гострих та хронічних інфекційних захворювань іншої етіології, онкологічних та автоімунних хвороб, у разі встановленої алкогольної та наркотичної залежності. Усі обстежені нами

пацієнти підписували інформовану добровільну згоду на проведення діагностики та лікування (форма № 003-6о). Обстеження та вибір лікування інфікованих здійснювали згідно з Наказом МОЗ України №729 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С» від 18.07.2016 та рекомендацій Європейської асоціації вивчення печінки (EASL) 2016 та 2018 рр.

Дослідження було проведено у чотири етапи. Перший етап було присвячено вивченню клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних особливостей перебігу ХВГС, розрахунок інтегративних показників та порівняння даних у групах з різними генотипами вірусу та ступенями активності. Другий етап полягав у порівнянні клініко-лабораторних та інтегративних показників у пацієнтів з різними схемами лікування та на різних етапах терапії (до початку, 4 тиждень, 12 тиждень). На третьому етапі було вивчено кореляційні зв'язки між отриманими даними та ступенем фіброзу печінки F (METAVIR), а також орієнтовними неінвазивними методами діагностики фіброзу (APRI, FIB-4). На четвертому етапі у хворих було визначено концентрацію Гал-9, встановлено її залежність від лабораторних та інтегративних показників, схеми терапії, фіброзу печінки.

На перших трьох етапах було обстежено 287 пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С та 55 практично здорових осіб, які проходили профілактичний медичний огляд в університетській клініці СумДУ. На четвертому етапі концентрацію галектину-9 визначено у 68 інфікованих та 20 осіб з групи порівняння. Усі групи були репрезентативні за віком та статтю.

Усім хворим було проведено фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний аналіз крові (для хворих, які отримували ПВТ - перед початком та на 4 тиж., 12 тиж. ПВТ), біохімічний аналіз крові, імунологічні дослідження хворим, які лікувалися інтерфероновмісною схемою (ІФА для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ), ПЛР (виявлення РНК HCV, встановлення генотипу вірусу), методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (фібротест (METAVIR)). Для кожного пацієнта було розраховано APRI та FIB-4,

показники неспецифічної імунореактивності, активності запалення та ендогенної інтоксикації.

З метою вивчення та аналізу клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних особливостей перебігу та інтегративних показників, хворих на ХВГС було поділено на групи у залежності від ступеню активності (мінімальна активність – 210 осіб, помірна - 68, виражена – 9) та від генотипу вірусу (1в – 150 осіб, 2 – 19, 3а – 102; у 16 осіб генотип не був визначений або не визначався).

Встановлено, що пацієнти груп з різними генотипами за більшістю ознак були однорідними, крім того, що в обстежених: з 1в генотипом частіше зустрічалися телеангіектазії, вищим був вміст білка у сироватці крові, нижчими – лужна фосфатаза (ЛФ) та креатинін ( $p < 0,05$ ); з 2 генотипом рідше зустрічалась гепатомегалія, не було анемії, був нижчим креатинін ( $p < 0,05$ ); з 3а генотипом вищим був рівень загального білка ( $p < 0,05$ ).

Доведено, що серед обстежених з різними ступенями активності, більшість показників відповідало загальній групі. Але у осіб з мінімальною активністю рівень сегментоядерних нейтрофілів та ШОЕ був вищим, лімфоцитів та тромбоцитів – нижчим ( $p < 0,05$ ). Серед хворих з помірною активністю вищі значення мали вміст гемоглобіну та сегментоядерних нейтрофілів, нижчі – лімфоцити та тромбоцити ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з вираженою активністю були вищими ЛФ, ГГТП та загальний білірубін, а нижчим – рівень глюкози ( $p < 0,05$ ).

У загальній групі хворих на ХВГС порівняно з практично здоровими особами спостерігались вищі показники: ентропії лейкоцитарної формули; індекси неспецифічної реактивності – коефіцієнт резистентності (КР), лімфоцитарний індекс (Ілімф), індекс алергізації (ІА) ( $p < 0,05$ ); нижчі – індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення еозинофілів та лімфоцитів (ІСЕЛ) ( $p < 0,05$ ). Також були змінені усі показники запалення: знизилися - сумарний індекс запалення (СІЗ) і індекс Кребса (ІК); підвищилися - лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ), індекс співвідношення лейкоцитів та швидкості осідання еритроцитів (ІЛ ШОЕ) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з 2 генотипом спостерігалось нижче значення СІЗ, з 3а генотипом – інтегральний показник тяжкості (ІПТ), ІЛ

ШОЕ та показник інтоксикації (ПІ) ( $p < 0,05$ ). В осіб з мінімальною активністю було встановлено вищі значення показників ендогенної інтоксикації (індекс агресії - Іагр, гематологічні показники інтоксикації - ГПІ, ПІ); нижчі значення у хворих з помірною активністю - ядерний індекс (ЯІ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛПІ), Іагр, ПІ, а у пацієнтів з вираженою активністю - Іагр ( $p < 0,05$ ).

Для встановлення клінічних, гематологічних, біохімічних, аутоімунних особливостей перебігу та інтегративних показників, хворих на ХВГС залежно від схеми ПВТ на різних етапах лікування, було поділено на 4 групи: базисна (патогенетична та симптоматична; 131 особа), подвійна схема ПВТ (Пег-ІФН + рибавірин, 84); потрійна (ПЕГ-ІФН + рибавірин + софосбувір, 25); безінтерферонова (препарати прямої противірусної дії (ПППД), 47).

Встановлено, що у хворих перед початком лікування, порівняно зі здоровими, спостерігалось зменшення кількості тромбоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, а також збільшення - лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). Після 4 тижнів лікування в обстежених, що отримували подвійну і потрійну терапію зменшилась кількість лейкоцитів, еритроцитів та підвищилася ШОЕ, а при подвійній терапії - додатково кількість тромбоцитів ( $p < 0,05$ ). При використанні ПППД через місяць зменшився лише вміст еритроцитів та збільшилась ШОЕ, а на 12 тижні встановлено зменшення вмісту гемоглобіну ( $p < 0,05$ ).

Доведено, що перед початком лікування у загальній вибірці хворих у біохімічному аналізі крові спостерігалось збільшення концентрації білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) ( $p < 0,05$ ). Після четвертого тижня лікування у хворих, що перебували на подвійній та потрійній терапії зменшилась активність АЛТ, АСТ, гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) та підвищилась концентрація загального білірубіну і лужної фосфатази (ЛФ) ( $p < 0,05$ ). На 12 тижні у цих пацієнтів знизилась показники загального білірубіну, АЛТ, АСТ, ГГТП, креатиніну, але підвищився коефіцієнт де Рітіса ( $p < 0,05$ ). У хворих на безінтерфероновій терапії після 4 тижня зменшилась концентрація загального білірубіну, активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ,

збільшився коефіцієнт де Рітиса ( $p < 0,05$ ) і залишився сталим до закінчення лікування.

Зміни інтегративних показників у всіх обстежених вказували на превалювання клітинного імунітету, виразне запалення з переважанням автоімунного компонента. У хворих з інтерфероновмісною терапією показники, що вказували на домінування клітинного імунітету збільшилися, а на 12 тижні знизилися. Індeksi, які свідчили про запалення автоімунного генезу залишалися підвищеними весь період лікування. У осіб, які отримували ПППД, підвищувалися показники, що вказували на посилення запалення на 4 тижні та інтоксикацію, спричинену автоімунним процесом.

З метою встановлення клінічних, гематологічних, біохімічних особливостей перебігу та інтегративних показників, залежно від ступеня фіброзу (F), пацієнтів було поділено на 5 груп (за результатами Fibrotest (METAVIR): F0 (51 особа), F1 (43), F2 (90), F3 (24), F4 (79).

Було встановлено прямі кореляційні зв'язки: між ступенем фіброзу за METAVIR і FIB-4 (Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis;  $+0,229$ ,  $p < 0,05$ ); FIB-4 і APRI (AST to Platelet Ratio Index;  $+0,745$ ,  $p < 0,05$ ) і тенденцію до кореляції між F (METAVIR) і APRI ( $+0,635$ ,  $p = 0,085$ ). Спостерігався прямий зв'язок між віком, індексом маси тіла (ІМТ) та значеннями F (METAVIR) (відповідно  $+0,372$ ,  $p < 0,05$ ;  $+0,183$ ,  $p < 0,05$ ), APRI ( $+0,215$ ,  $p < 0,05$ ;  $+0,166$ ,  $p < 0,05$ ), FIB-4 і ( $+0,657$ ,  $p < 0,05$ ;  $+0,174$ ,  $p < 0,05$ ).

Клінічна симптоматика (набряково-асцитичний синдром, телеангіектазії, збільшення селезінки) мала прямо пропорційну кореляцію з усіма неінвазивними методами оцінки фіброзу: Fibrotest (METAVIR) (відповідно  $+0,211$ ,  $+0,183$ ,  $+0,277$ ;  $p < 0,05$ ), APRI ( $+0,160$ ,  $+0,133$ ,  $+0,154$ ;  $p < 0,05$ ) та FIB-4 ( $+0,231$ ,  $+0,154$ ,  $+0,337$ ;  $p < 0,05$ ), прямий зв'язок був встановлений між F (METAVIR), FIB-4 і астеновегетативним синдромом (відповідно  $+0,155$ ,  $+0,126$ ;  $p < 0,05$ ), між F (METAVIR), APRI і збільшенням розмірів печінки ( $+0,139$ ,  $+0,130$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено обернено пропорційну кореляцію між значеннями F (METAVIR), APRI, FIB-4 і рівнем тромбоцитів (відповідно  $-0,164$ ,  $-0,644$ ,  $-0,700$ ;  $p$

<0,05); між APRI, FIB-4 і кількістю лейкоцитів (-0,225, -0,291,  $p < 0,05$ ); FIB-4 і кількістю еритроцитів (-0,228,  $p < 0,05$ ). Прямий зв'язок спостерігався між APRI, FIB-4 і ШОЕ (+ 0,159, + 0,308,  $p < 0,05$ ). Дані всіх трьох методів прямо пропорційно корелювали з вмістом загального білірубину (F (METAVIR) + 0,219; APRI + 0,261; FIB-4 + 0,248;  $p < 0,05$ ); F (METAVIR) мав зворотний зв'язок, а APRI, FIB-4 - прямий з АЛТ (-0,230, + 0,737, + 0,247;  $p < 0,05$ ), АСТ (-0,125, + 0,891, + 0,531;  $p < 0,05$ ) і ГГТП ((-0,113, + 0,396, + 0,149;  $p < 0,05$ ). Також результати F (METAVIR) мали пряму кореляцію з ЛФ(+ 0,283,  $p < 0,05$ ), F (METAVIR), FIB-4 - з коефіцієнтом де Рітіса (+ 0,302, + 0,345;  $p < 0,05$ ).

Прямо пропорційний зв'язок було встановлено між F (METAVIR) і ІПТ (+ 0,189,  $p < 0,05$ ), ІЛ ШОЕ (+ 0,188,  $p < 0,05$ ) і між FIB-4 та ІПТ (+ 0,187,  $p < 0,05$ ). Обернено пропорційний кореляційний зв'язок - між F (METAVIR) і індексом імунореактивності (ІІР) (-0,204,  $p < 0,05$ ), ІСНМ (-0,131,  $p < 0,05$ ), ІСЛМ (-0,206,  $p < 0,05$ ); між APRI і ентропією лейкоцитарної формули (-0,145,  $p < 0,05$ ), Іа<sub>gr</sub>; між FIB-4 і ІІР (-0,110,  $p < 0,05$ ).

Концентрація Гал-9 була визначена у 88 осіб: усі хворі були поділені, у залежності від отримуваного лікування, на 3 групи: базисна терапія (патогенетична та симптоматична) – 20 осіб, Пег-ІФН у поєднанні з рибавірином – 24 особи, велпатасвір з софосбувіром – 24 особи. Також кількість Гал-9 визначалась у 20 практично здорових осіб (група порівняння).

Інфіковані вірусом гепатиту С мали вищий рівень Гал-9, порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ). Використання у лікуванні Пег-ІФН та рибавірину значно збільшувало вміст лектину у хворих на ХВГС ( $p < 0,05$ ). Спостерігалась тенденція до зменшення кількості Гал-9 під впливом софосбувіру та велпатасвіру, порівняно з хворими без ПВТ ( $p=0,073$ ).

Встановлено, що підвищення концентрації Гал-9 корелювало із збільшенням показників F (METAVIR; +0,550;  $p < 0,05$ ), APRI (+0,505;  $p < 0,05$ ), FIB-4 (+0,448;  $p < 0,05$ ), коефіцієнтом де Рітіса (+0,448,  $p < 0,05$ ) та зменшенням кількості тромбоцитів (-0,531,  $p < 0,05$ ), що доводить доцільність визначення кількості

лектину у сироватці крові хворих на ХВГС для встановлення фіброзу печінки та ПКН.

Обернено пропорційна кореляція між вмістом Гал-9 на 4-ому тиж. інтерфероновмісної ПВТ та ЯІ на 12-ому (-0,424,  $p < 0,05$ ) дозволяє прогнозувати виразність запальної відповіді організму у хворих на ХВГС під час лікування.

Доведено, що при концентрації Гал-9 вище 8360 пг/л на 4 тиж. інтерфероновмісної ПВТ існує висока ймовірність розвитку автоімунних процесів, що підтверджується виявленням позитивних антинуклеарних антитіл (ANA) на 12 тиж. (чутливість (Se) – 75,0%, специфічність (Sp) – 68,7%). У пацієнтів, які не отримували ПВТ, при показнику Гал-9 вище 3929 пг/мл можна прогнозувати наявність цирозу печінки (Se – 75,0 %, Sp – 81,2 %), а вище 4829 пг/мл - спленомегалію (Se – 100,0 %, Sp – 88,9 %).

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, гематологічні показники, біохімічні показники, клініка, діагностика, фіброз печінки, Fib-4, галектин-9, інтегративні показники неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації, протівірусна терапія.



## SUMMARY

*Lishnevska A. H.* Clinical, laboratory and immunological changes in viral hepatitis C, depending on the degree of liver fibrosis and treatment. - Qualifying scientific work as a manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 "Medicine". - Sumy State University, Sumy, 2021.

The dissertation contains a new approach to solving the scientific problem, diagnosis of chronic viral hepatitis C and involves determining the concentration of galectin-9 (Gal-9) in the serum of patients to determine the severity of liver fibrosis, the degree of inflammation, cirrhosis and splenomegaly, predicting the development of autoimmune disorders. The expediency of calculating the indicators of nonspecific immunoreactivity, inflammation and endogenous intoxication before starting antiviral therapy (AVT) and during treatment to determine the autoimmune component of inflammation and the severity of the response of the cellular immune system has been proved. The calculation of non-invasive markers of liver fibrosis is reasoned not only in order to establish the probability of liver fibrosis, but also to assess its degree. The expediency of determination of Gal-9 in the serum of patients with chronic hepatitis C infection in order to establish cirrhosis of the liver and splenomegaly, detection of hepatocellular insufficiency, predicting the development of autoimmune processes in patients receiving interferon-containing therapy is proved.

In order to improve the diagnostics of cirrhosis, prediction of immunological disorders in chronic viral hepatitis C based on the study of clinical, hematological, biochemical, integrative features depending on the regimen of antiviral therapy and galectin-9 concentration, patients were included in the study under the following conditions: the presence of chronic hepatitis C infection confirmed by PCR (qualitative). Patients were not included in the study in the presence of comorbidities in the stage of exacerbation and / or decompensation, acute and chronic infectious diseases of other etiologies, cancer and autoimmune diseases, in the case of established alcohol and drug addiction. All patients examined by us signed informed voluntary consent for diagnostics and treatment (form № 003-6o). Examination and treatment of infected persons was

carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine №729 "On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for viral hepatitis C" from 18.07.2016 and recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) 2016 and 2018.

The study was conducted in four stages. The first stage was devoted to the study of clinical, hematological, biochemical, immunological features of chronic hepatitis C infection, calculation of integrative indicators and comparison of data in groups with different genotypes of the virus and degrees of activity. The second stage consisted of comparing clinical, laboratory and integrative parameters in patients with different treatment regimens and at different stages of therapy (before the beginning, 4th week, 12th week). In the third stage, correlations between the data obtained and the degree of liver fibrosis F (METAVIR), as well as indicative non-invasive methods for the diagnosis of fibrosis (APRI, FIB-4) were studied. At the fourth stage, the concentration of Gal-9 was determined in patients, and its dependence on laboratory and integrative parameters, treatment regimen, and liver fibrosis was established.

In the first three stages, 287 patients with chronic viral hepatitis C and 55 practically healthy individuals who underwent preventive medical examination at the University Clinic of SSU were examined. In the fourth stage, the concentration of galectin-9 was determined in 68 infected and 20 people from the comparison group. All groups were representative by age and sex.

All patients underwent physical examination, study of the clinical picture of the disease, clinical blood test (for patients receiving AVT - before it and in the 4th week, 12th week of AVT), biochemical blood test, immunological examination in patients treated with interferon-containing regimen (ELISA to determine the titer of ANA, AMA, ATPO, Anti-Tg Ab), PCR (HCV RNA detection, determining the genotype of the virus), methods for determining the degree of liver fibrosis (fibrotest (METAVIR)). APRI and FIB-4, indicators of non-specific immunoreactivity, inflammation activity and endogenous intoxication were calculated for each patient.

In order to study and analyze clinical, hematological, biochemical, immunological features of the course and integrative indicators, patients with chronic viral hepatitis C

were divided into groups depending on the degree of activity (minimum activity - 210 people, moderate - 68, severe - 9) and the genotype of the virus (1b - 150 people, 2 - 19, 3a - 102; in 16 people the genotype was not determined or was not determined).

It was found that patients of groups with different genotypes were homogeneous on most traits, moreover, in the examined patients: telangiectasias were more common with genotype 1b, as well as serum protein content was higher, alkaline phosphatase (ALP) and creatinine ( $p < 0.05$ ) were lower; hepatomegaly was less common with genotype 2, there was no anemia, creatinine was lower ( $p < 0.05$ ); with genotype 3a, the level of total protein was higher ( $p < 0.05$ ).

It is proved that among the examined patients with different degrees of activity, most of the indicators corresponded to the general group. However, in individuals with minimal activity, the level of segmental neutrophils and ESR was higher, lymphocytes and platelets - lower ( $p < 0.05$ ). Among patients with moderate activity, the content of hemoglobin and segmental neutrophils was higher, lymphocytes and platelets were lower ( $p < 0.05$ ). Patients with severe activity had higher ALP, GGTP and total bilirubin, and lower glucose levels ( $p < 0.05$ ).

In the general group of patients with chronic viral hepatitis C compared to almost healthy individuals, such higher rates were observed: entropy of leukocyte formula; indices of nonspecific reactivity – resistance coefficient (CR), lymphocyte index ( $I_{lymph}$ ), allergy index (IA) ( $p < 0,05$ ); and such lower as neutrophil-monocytes ratio (NMR), eosinophils-lymphocytes ratio (ELR) ( $p < 0,05$ ). All indicators of inflammation were also changed: the total inflammation index (TII) and the Krebs index (KI) decreased; lymphocyte-granulocyte index (ILG), index of leukocyte and ESR ratio (ILES) ( $p < 0.05$ ) increased. In patients with genotype 2, lower values of TII were observed, with genotype 3a - integrated severity index (ISI), ILES and intoxication index (II) ( $p < 0.05$ ). In persons with minimal activity, higher values of indicators of endogenous intoxication (aggression index - agrI, hematological index of intoxication - HII, II) were found; lower values were found in patients with moderate activity - nuclear index (NI), leukocyte intoxication index (LII), agrI, II, and in patients with severe activity - agrI ( $p < 0.05$ ).

To establish the clinical, hematological, biochemical, autoimmune features of the course and integrative indicators the patients with chronic viral hepatitis C were divided into 4 groups, depending on the AVT regimen at different stages of treatment: basic (pathogenetic and symptomatic; 131 individuals), dual AVT regimen (PEG-IFN + ribavirin, 84); triple (PEG-IFN + ribavirin + sofosbuvir, 25); interferon-free (drugs of direct antiviral action (DDAA), 47).

It was found that in patients before treatment, compared with healthy people, there was a decrease in the number of platelets and segmental neutrophils, as well as an increase in lymphocytes ( $p < 0.05$ ). After 4 weeks of treatment, the number of leukocytes and erythrocytes decreased and the ESR increased in the examined patients receiving double and triple therapy. And the number of platelets increased additionally in double therapy ( $p < 0.05$ ). With the use of DDAA in a month only the content of erythrocytes decreased and ESR increased, and at the 12th week a decrease in hemoglobin was found ( $p < 0.05$ ).

It was proved that before the start of treatment in the general sample of patients, there was an increase in bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) ( $p < 0,05$ ) in the biochemical analysis of blood. After the fourth week of treatment, ALT, AST, *Gamma-glutamyl transpeptidase* (GGTP) activity decreased, and the concentration of total bilirubin and alkaline phosphatase (AP) increased ( $p < 0.05$ ) in patients with double and triple therapy. At week 12, these patients had decreased total bilirubin, ALT, AST, GGTP, creatinine, but increased ALT/AST ratio ( $p < 0.05$ ). In patients on interferon-free therapy after 4 weeks, the concentration of total bilirubin, the activity of ALT, AST, GGTP, AP decreased, ALT/AST ratio increased ( $p < 0.05$ ) and remained stable until the end of treatment.

Changes in integrative indexes in all examined patients indicated the prevalence of cellular immunity, severe inflammation with a predominance of the autoimmune component. In patients with interferon-containing therapy, the indexes of the dominance of cellular immunity increased, and at 12th week they decreased. Indices of autoimmune inflammation remained elevated throughout treatment. Individuals receiving DDAA had increased rates of inflammation at 4th week and intoxication caused by autoimmune processes.

In order to establish clinical, hematological, biochemical features of the course and integrative indicators, patients were divided into 5 groups, depending on the degree of fibrosis (F) (according to Fibrotest (METAVIR): F0 (51 people), F1 (43), F2 (90), F3 (24), F4 (79).

Direct correlations were found: between the degree of fibrosis according to METAVIR and FIB-4 (Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis;  $+0.229$ ,  $p < 0.05$ ); FIB-4 and APRI (AST to Platelet Ratio Index;  $+0.745$ ,  $p < 0.05$ ) and a tendency to correlate between F (METAVIR) and APRI ( $+0.635$ ,  $p = 0.085$ ). There was a direct connection between age, body mass index (BMI) and values of F (METAVIR) (respectively  $+0.372$ ,  $p < 0.05$ ;  $+0.183$ ,  $p < 0.05$ ), APRI ( $+0.215$ ,  $p < 0.05$ ;  $+0.166$ ,  $p < 0.05$ ), FIB-4 and ( $+0.657$ ,  $p < 0.05$ ;  $+0.174$ ,  $p < 0.05$ ).

Clinical symptoms (edema-ascites syndrome, telangiectasia, splenic enlargement) had a directly proportional correlation with all non-invasive methods of fibrosis assessment: Fibrotest (METAVIR) (respectively  $+0.211$ ,  $+0.183$ ,  $+0.277$ ;  $p < 0.05$ ), APRI ( $+0.160$ ),  $+0.133$ ,  $+0.154$ ;  $p < 0.05$ ) and FIB-4 ( $+0.231$ ,  $+0.154$ ,  $+0.337$ ;  $p < 0.05$ ), direct link was established between F (METAVIR), FIB-4 and asthenovegetative syndrome (respectively  $+0.155$ ,  $+0.126$ ;  $p < 0.05$ ), between F (METAVIR), APRI and increase in liver size ( $+0.139$ ,  $+0.130$ ;  $p < 0.05$ ).

An inversely proportional correlation was found between the values of F (METAVIR), APRI, FIB-4 and the level of platelets (respectively  $-0.164$ ,  $-0.644$ ,  $-0.700$ ;  $p < 0.05$ ); between APRI, FIB-4 and the number of leukocytes ( $-0.225$ ,  $-0.291$ ,  $p < 0.05$ ); FIB-4 and the number of erythrocytes ( $-0.228$ ,  $p < 0.05$ ). A direct relationship was observed between APRI, FIB-4 and ESR ( $+0.159$ ,  $+0.308$ ,  $p < 0.05$ ). Data from all three methods were directly proportionally correlated with the content of total bilirubin (F (METAVIR)  $+0.219$ ; APRI  $+0.261$ ; FIB-4  $+0.248$ ;  $p < 0.05$ ); F (METAVIR) had feedback, and APRI, FIB-4 - direct with ALT ( $-0.230$ ,  $+0.737$ ,  $+0.247$ ;  $p < 0.05$ ), AST ( $-0.125$ ,  $+0.891$ ,  $+0.531$ ;  $p < 0.05$ ) and GGTP ( $-0.113$ ,  $+0.396$ ,  $+0.149$ ;  $p < 0.05$ ). Also, the results of F (METAVIR) had a direct correlation with AP ( $+0.283$ ,  $p < 0.05$ ), F (METAVIR), FIB-4 - with ALT/AST ratio ( $+0.302$ ,  $+0.345$ ;  $p < 0.05$ ).

A directly proportional relationship was found between F (METAVIR) and ISI (+ 0.189,  $p < 0.05$ ), ILESR (+ 0.188,  $p < 0.05$ ) and between FIB-4 and ISI (+ 0.187,  $p < 0.05$ ). Inversely proportional correlation between F (METAVIR) and immunoreactivity index (IR) (-0.204,  $p < 0.05$ ), NLR (-0.131,  $p < 0.05$ ), LMR (-0.206,  $p < 0.05$ ); between APRI and entropy of leukocyte formula (-0.145,  $p < 0.05$ ), agrI; between FIB-4 and IR (-0.110,  $p < 0.05$ ).

The concentration of Gal-9 was determined in 88 people: all patients were divided into 3 groups, depending on the treatment: basic therapy (pathogenetic and symptomatic) - 20 people, Peg-IFN in combination with ribavirin - 24 people, velpatasvir with sofosbuvir - 24 people. Also, the amount of Gal-9 was determined in 20 healthy individuals (comparison group).

Infected with hepatitis C virus had higher levels of Gal-9 compared with healthy ones ( $p < 0.05$ ). The use of PEG-IFN and ribavirin in the treatment significantly increased the lectin content in patients with chronic viral hepatitis C ( $p < 0.05$ ). There was a tendency to decrease of Gal-9 under the influence of sofosbuvir and velpatasvir, compared with patients without AVT ( $p = 0.073$ ).

It was found that the increase in the concentration of Gal-9 correlated with an increase in F (METAVIR; +0.550;  $p < 0.05$ ), APRI (+0.505;  $p < 0.05$ ), FIB-4 (+0.448;  $p < 0.05$ ), ALT/AST ratio (+0.448,  $p < 0.05$ ) and a decrease in platelet count (-0.531,  $p < 0.05$ ), which proves the feasibility of determining the amount of lectin in the serum of patients with chronic viral hepatitis C for liver fibrosis and hepatocellular insufficiency.

Inversely proportional correlation between the content of Gal-9 at the 4th week of interferon-containing AVT and NI at the 12th week (-0.424,  $p < 0.05$ ) allows to predict the severity of the inflammatory response in patients with chronic viral hepatitis C during treatment.

It is proved that at the concentration of Gal-9 above 8360 pg / l at the 4th week of interferon-containing AVT there is a high probability of autoimmune processes, which is confirmed by the detection of positive antinuclear antibodies (ANA) at 12th week (sensitivity (Se) - 75.0%, specificity (Sp) - 68.7%). In patients who did not receive AVT,

with a Gal-9 above 3929 pg / ml, it is possible to predict the presence of liver cirrhosis (Se - 75.0%, Sp - 81.2%), and above 4829 pg / ml - splenomegaly - 100.0%, Sp - 88.9%).

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, hematological parameters, biochemical parameters, clinic, diagnosis, liver fibrosis, Fib-4, galectin-9, integrative indicators of nonspecific reactivity, inflammation and endogenous intoxication, antiviral therapy.

### Список публікацій здобувача

*Список публікацій, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

- 1) Chemych M. D., Lishnevskaya A. G. 2021. "The role of galectin-9 in patients with chronic viral hepatitis C and its connection with the type of therapy, the degree of fibrosis, clinical, laboratory, autoimmune and integrative indicators." *Wiadomości Lekarskie* LXXIV (5): 1180-1188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090287/>
- 2) Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. 2020. «Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С.» *Гепатология и гастроэнтерология* 1 (4): 45-54. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54>.
- 3) Lishnevskaya, A. H., Chemych, M. D. 2020. "Changes in clinical, biochemical, immunological and integrative parameters in patients with chronic hepatitis C virus infection according to the virus genotype and the grade of activity." *Zaporozhye Medical Journal* 22(4): 485-494. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208363>
- 4) Lishnevskaya A. H., Chemych M. D. 2020. "Dependence of changes in hematological and integrative parameters in patients with chronic viral hepatitis C on the received antiviral therapy." *Journal of Education, Health and Sport* 10(2):177-195. eISSN 2391-8306. doi <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.023>.
- 5) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2019. «Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регуляторна роль при хронічному вірусному гепатиті.» *Гепатология* 3 (45): 6-21. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/80814>

- 6) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. 2017. «Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С у хворих, які отримують противірусну терапію з використанням пегильованих інтерферонів.» *Гепатологія* 1 (35): 32-39.  
<https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67572>
- 7) Чемич М. Д., Лішневська А. Г. 2017. «Хронічний вірусний гепатит С: клініко-епідеміологічні особливості, сучасні методи діагностики та лікування, взаємозв'язок з автоімунними порушеннями.» *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень* 2 (5): 749-760.  
<https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/58294>
- 8) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2017. «Зміни рівнів антимітохондріальних антитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними.» *Гепатологія* 4 (38): 29-36. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67594>
- 9) Патент на корисну модель №144948. Україна, МПК G01N 33/49. Опубл. 10.11.2020. «Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити»/ М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська, О. Б. Берест, В. А. Паращенко, заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № U 2020 02 685 . Заявлено 04.05.2020; Бюл. № 21, 2020р.
- 10) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Зв'язок концентрації галектину-9 з лабораторними та імунологічними змінами у крові хворих на хронічний гепатит С, залежно від схеми противірусної терапії». Х з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 року, м. Суми) - Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2021: 76-77.
- 11) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Взаємозв'язок галектину-9 і фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.» Мечниковські читання – 2020 : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (5–6



- листопада 2020 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2020. С. 85-87.
- 12) Lishnevskaya A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Features of clinical and biochemical changes and indicators of APRI and FIB-4 in patients with chronic viral hepatitis C." *Medicina. Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia Volume 56, Supplement 1, 2020*
- 13) Chemych M., Lishnevskaya A., Horbachevskyi A. "Dependence of clinical and laboratory changes in chronic viral hepatitis C on the degree of fibrosis." *Wiadomości Lekarskie. International public health conference «Public health in Ukraine modern challenges and developing prospects», Sumy, 23–24 April 2020. LXXIII, Issue 5: 1060–1061. doi: 10.36740/WLek202005141.*
- 14) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Взаємозв'язок галектину-9 і фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.» Матеріали Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасстю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків), ХНМУ: Харків, 85–87.
- 15) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Порівняльна характеристика розрахунку ступеня фіброзу різними неінвазивними методами за допомогою мобільного додатку для Android.» *Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.). Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2019: 96-97.*
- 16) Лішневська А. Г., Берест О. Б., Чемич М. Д., Паращенко В. А. «Розробка мобільного додатку для Android для розрахунку ступеню фіброзу та цирозу у хворих на ХВГС.» *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 29–30 травня 2019 року). Суми: Сумський державний університет, 2019. 65-68 с.*

- 17) Lishnevskaya A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Correlation between the results of calculating different types of fibrotest using the mobile application for Android." Biomedical perspectives: abstract book of international scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists (Sumy, October 16-18, 2019). Sumy: Sumy State University. 2019:129.
- 18) Lishnevskaya A.G. "Degree of severity of laboratory syndromes in patients with chronic viral hepatitis C." Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. – Sumy: Sumy State University, 2018: 54.
- 19) Чемич М. Д., Лішневська А.Г. «Взаємозв'язок ступеня недостатності імунітету і змін рівнів ANA у хворих на хронічний гепатит С, що перебувають на противірусній терапії.» Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 жовтня 2018 року, м. Чернівці). – Тернопіль: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2018: 114-116.
- 20) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Лейкоцитарний індекс інтоксикації та імунореактивність у хворих на хронічний вірусний гепатит С та їх зміни при лікуванні.» Мечниковські читання - 2018: «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (17-18 травня 2018 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2018: 73-74.
- 21) Лішневська А. Г. «Зміни біохімічних показників у крові хворих на хронічний вірусний гепатит С, які перебували на противірусній терапії.» Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (19 травня 2017 року, м. Харків). 2017: 85-87.

- 22) Лішневська А. Г. «Взаємозв'язок автоімунного статусу хворих на хронічний вірусний гепатит С з рівнем тромбоцитів у крові.» Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (Суми, 25–26 травня 2017 року): 152-154.
- 23) Чемич М. Д., Лішневська А. Г. «Залежність ступеня активності, фіброзу та рівня вірусного навантаження від змін рівня АМА у хворих на хронічний вірусний гепатит С при лікуванні пегільованими інтерферонами.» Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16-17 листопада 2017 р. Суми : СумДУ, 2017: 18-19.
- 24) Лішневська А. Г. «Залежність ступеня фіброзу від особливостей метаболізму у хворих на хронічний вірусний гепатит С.» Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. - Суми : СумДУ, 2017: 466-467.
- 25) Лішневська А. Г. «Залежність епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту С від автоімунного статусу хворих.» Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО "Всеукраїнська асоціація інфекціоністів", м. Житомир, 5-6 Жовтня 2017 року: 90-92.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С, ЇХ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ, ПІДХОДИ У ДІАГНОСТИЦІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА РОЛЬ ГАЛЕКТИНУ-9 (огляд літератури).....	31
<b>1.1</b> <b>Особливості перебігу вірусного гепатиту С .....</b>	<b>31</b>
<b>1.2</b> <b>Оцінка ступеню фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С ..</b>	<b>38</b>
<b>1.3</b> <b>Сучасні діагностичні аспекти та різні схеми терапії при хронічному вірусному гепатиті С .....</b>	<b>41</b>
<b>1.4</b> <b>Галектин-9 як регулятор імунних процесів, його роль при хронічному вірусному гепатиті С .....</b>	<b>52</b>
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	65
<b>2.1</b> <b>Матеріали дослідження. Характеристика клінічних груп хворих .....</b>	<b>65</b>
<b>2.2</b> <b>Група порівняння .....</b>	<b>70</b>
<b>2.3</b> <b>Методи дослідження .....</b>	<b>73</b>
<b>2.3.1</b> <b>Встановлення ступеню фіброзу печінки з використанням неінвазивних методів діагностики за допомогою мобільного додатку для Android.....</b>	<b>77</b>
<b>2.3.2</b> <b>Визначення концентрації Гал-9 у сироватці крові методом ІФА та розрахунок кореляційних зв'язків з іншими клініко-лабораторними даними та інтегративними показниками .....</b>	<b>81</b>
<b>2.3.3</b> <b>Методи статистичного аналізу .....</b>	<b>81</b>
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ТА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ .....	86
<b>3.1</b> <b>Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С .....</b>	<b>86</b>
<b>3.2</b> <b>Зв'язок варіантів отримуваної противірусної терапії з клініко- лабораторними змінами під час лікування .....</b>	<b>100</b>
<b>3.2.1</b> <b>Гендерно-вікові особливості досліджуваних груп хворих з різними схемами противірусної терапії.....</b>	<b>100</b>

<b>3.2.2</b>	<b>Гематологічні, біохімічні, інтегративні особливості досліджуваних груп хворих з різними видами противірусної терапії на різних етапах спостереження .....</b>	<b>103</b>
<b>3.3</b>	<b>Зв'язок між клінічними, гематологічними, біохімічними, інтегративними показниками і ступенем фіброзу .....</b>	<b>111</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Гендерно-вікові особливості хворих з різними ступеня фіброзу</b>	<b>111</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Характеристика клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних показників у хворих з різними ступенями фіброзу .....</b>	<b>111</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Кореляційні зв'язки між результатами неінвазивних методів оцінки фіброзу та клініко-біохімічними показниками .....</b>	<b>114</b>
	<b>РОЗДІЛ 4 ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІКО – ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ХВГС, ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ СХЕМ ПВТ, ВІД КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ–9 У СИРОВАТЦІ КРОВІ .....</b>	<b>125</b>
	<b>РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....</b>	<b>143</b>
	<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>154</b>
	<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>157</b>
	<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>158</b>
	<b>ДОДАТКИ .....</b>	<b>193</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АІГ – автоімунний гепатит  
АлАТ– аланінамінотрансфераза  
АМА – антимітохондріальні антитіла  
АсАТ– аспартатамінотрансфераза  
Гал-9 – галектин-9  
ГВГС – гострий вірусний гепатит С  
ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІФН - інтерферон  
ІХС–ішемічна хвороба серця  
НХЛ – неходжкінська лімфома  
Пег-ІФН– пегільований інтерферон  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
ПППД (DAAs - direct-acting antivirals) – препарати прямої противірусної дії  
РНК – рибонуклеїнова кислота  
СВВ – стійка вірусологічна відповідь  
СВВ – стійка вірусологічна відповідь  
СН– серцева недостатність  
ХВГ– хронічний вірусний гепатит  
ХВГС – хронічний вірусний гепатит С  
ХВГС – хронічний вірусний гепатит С  
ЦД– цукровий діабет  
ЦП – цироз печінки  
ЩЗ – щитоподібна залоза  
ANA - антинуклеарні антитіла  
F(METAVIR) – Fibrotest за METAVIR  
HBV – вірус гепатиту В  
HCV (ВГС) – вірус гепатиту С  
HCV-інфекція – інфекція, спричинена вірусом гепатиту С  
Se - чутливість  
Sp - специфічність

## ВСТУП

*Актуальність теми.* За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 325 мільйонів людей у світі живуть з хронічною інфекцією, яка викликана вірусом гепатиту В (HBV) або вірусом гепатиту С (HCV). Близько 1,34 млн випадків смерті реєструється від вірусного гепатиту – цю кількість можна порівняти з числом випадків смерті від туберкульозу і ВІЛ. Але якщо смертність від туберкульозу та ВІЛ знижується, то чисельність випадків смерті від вірусних гепатитів зростає. За даними ВООЗ загальна кількість людей, що живуть з гепатитом С, досягає 71 млн чоловік [1]. В Україні у 2019 році було зареєстровано 473 випадки госрого вірусного гепатиту С (ГВГС) та 5906 – хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС), у той час, як у 2018 році було виявлено 477 осіб з ГВГС та 5485 – з ХВГС [2].

Крім збитків, що завдає безпосередня захворюваність на ХВГС, витрати на лікування позапечінкових наслідків додають державам економічного тягара. Розрахункова загальна річна вартість підтримки здоров'я внаслідок позапечінкових наслідків HCV- інфекції в США складає близько 1,505 млрд дол. [3]. У країнах Європейського Союзу значне фінансування виділяється на охорону здоров'я внаслідок п'яти позапечінкових наслідків (цукровий діабет 2 типу, змішана кріоглобулінемія, інфаркт міокарда, термінальна стадія захворювання нирок та інсульт). Найбільших фінансових збитків зазнала Італія (на рівні 145 133 371 євро), а найнижчі - у Великобританії (у розмірі 22 913 784 євро). Крім того, додаткові щорічні витрати на ХВГС у Європі, які не належали охороні здоров'я, у нелікованих пацієнтів порівняно з неінфікованими, варіювалися від 280 євро (Великобританія) до 659 євро (Франція) [3; 4; 5]. До непрямого економічного навантаження належить втрата працездатності працівників. Більшість осіб з ХВГС працездатного віку, які продовжують працювати, мають порушення працездатності. Однак, рівень зайнятості серед хворих у США значно нижчий (54 %) порівняно з загальнонаціональним рівнем (62 %). Як результат, щорічні збитки за рахунок втрати продуктивності працівників внаслідок хронічного вірусного гепатиту оцінюються у 7,1 млрд дол. у США [6] у Європі - близько 2,6 млрд [7].

ХВГС є основною причиною хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [8]. У 85 % хворих на вірусний гепатит С відбувається перехід до хронічної інфекції. Серед хворих на ХВГС 68 % - стабільні, а у 17 % спостерігається прогресування до цирозу печінки (ЦП). У 13 % пацієнтів з цирозом захворювання не прогресує, а 4 % складають летальні випадки. [9]. У 3% пацієнтів з цирозом розвивається рак печінки. У цілому, тільки частина пацієнтів (близько 30 % протягом життя) характеризуються розвитком цирозу або його наслідків, але це все ще становить багато тисяч пацієнтів через повсюдне поширення захворювання і високу щорічну смертність. До факторів ризику прогресування захворювання належать чоловіча стать, значна тривалість інфекції, супутнє зловживання алкоголем та безалкогольна жирова хвороба печінки [10].

Не існує жодної ефективної вакцини проти HCV-інфекції, а лікування пегільованими інтерферонами (Пег-ІФН) та рибавірином асоціюється з відносно невисокою частотою відповіді [11,12]. Крім обмежень до цієї терапії, вона ще й включає низьку стійку вірусологічну відповідь (СВВ).

Але, не зважаючи на наявність більш ефективних схем лікування, вивчення впливу Пег-ІФН залишається актуальним. На даний час значна частина інфікованих була пролікована інтерфероновмісними схемами і не отримала СВВ, тобто необхідне подальше лікування, що потребує обізнаності лікаря про вплив попередніх препаратів на організм. Крім цього, на даний час проводяться дослідження щодо використання роpegінтерферону у хворих на ХВГС, який раніше застосовувався для лікування поліцитемії. За рекомендаціям EASL, Пег-ІФН може використовуватися у країнах з низьким та середнім рівнем прибутку, де препарати прямої противірусної дії (ПППД) недоступні. Протягом останніх років варіанти лікування та його ефективність поліпшуються з відкриттям нових класів ПППД, які містять інгібітори протеаз, інгібітори NS5A та NS5B. Незважаючи на те, що в даний час затверджені ПППД різко підвищують показники СВВ та революціонізували схему лікування, вони пов'язані зі значними побічними ефектами, і ця терапія може не мати змогивилікувати інфекцію у деякій кількості випадків [13]. Незважаючи на те, що останнім часом розроблені противірусні препарати з прямою дією,



зокрема інгібітори протеази HCV NS3/4 A (боцепревір, телапревір та симепревір), NS5A (даклатасвір, ледіпасвір, омбітасвір, велпатасвір) та полімерази NS5B (софосбувір, меріцітабін та дасабувір), які зробили революцію у лікуванні гепатиту С, деякі важливі завдання залишаються [11,12]. Потенційні несприятливі наслідки, ризик наявності стійких до терапії типів мутацій, взаємодії лікарських препаратів та важкодоступних груп є важливими питаннями, які обмежують доступність ПППД для всіх пацієнтів із HCV-інфекцією [12]. Що більш важливо, висока вартість ПППД обмежує їхню доступність у більшості країн світу. Таким чином, продовжується безперервний розвиток альтернативних інгібіторів, які спрямовані на різні етапи життєвого циклу ВГС, включаючи проникнення вірусу [14]. Крім того, залишається актуальним пошук діагностичних маркерів для призначення оптимальних схем терапії з певними особливостями вірусу та організму хазяїна.

***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 «Поширені інфекційні хвороби Північного регіону України: сучасні підходи до діагностики і лікування» (номер державної реєстрації 0117U003216).

***Мета дослідження:*** удосконалення діагностики фіброзу, прогнозування імунологічних порушень при хронічному вірусному гепатиті С на підставі вивчення клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних особливостей перебігу залежно від схеми противірусної терапії та концентрації галектину-9 у сироватці крові.

***Для досягнення поставленої мети визначені наступні завдання:***

- 1) Встановити гендерно-вікові, епідеміологічні та клініко-лабораторні особливості у хворих на ХВГС.
- 2) Оцінити гематологічні та біохімічні показники у пацієнтів з ХВГС, вивчити вплив генотипу, активності, схем ПВТ (ПЕГ-ІФН+рибавірин, ПЕГ-ІФН+рибавірин+софосбувір, ПППД) на зміну показників.

- 3) Розрахувати інтегративні показники неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХВГС, оцінити вплив на них генотипу, активності, схем ПВТ.
- 4) Вивчити імунологічні зміни (ANA, AMA, АТПО, АТТГ) у хворих, які отримували інтерфероновмісну терапію ПВТ (ПЕГ-ІФН+рибавірин, ПЕГ-ІФН+рибавірин+софосбувір).
- 5) Розробити додаток для Android з метою розрахунку орієнтовних неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки, встановити кореляційні зв'язки між ними та ступенем фіброзу за METAVIR, клінічними, гематологічними, біохімічними та інтегративними показниками.
- 6) Визначити концентрацію галектину-9 у сироватці крові хворих на ХВГС, порівняти з вмістом лектину після 4 тижнів лікування за схемою ПЕГ-ІФН+рибавірин та софосбувір+велпатасвір, встановити кореляційні зв'язки з клінічними, гематологічними, біохімічними, автоімунними, інтегративними показниками та фіброзом печінки.

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

**Предмет дослідження:** клінічні особливості ХВГС, лабораторні дані обстежених пацієнтів (клінічний та біохімічний аналіз крові); інтегративні гематологічні показники, неінвазивні методи розрахунку фіброзу печінки, концентрація Гал-9 в сироватці крові; особливості перебігу HCV-інфекції у хворих у залежності від концентрації Гал-9; залежність між рівнями Гал-9 та типом лікування гепатиту С.

**Методи дослідження:**

- 1) загальноклінічні методи дослідження (збір епідеміологічного анамнезу, фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний аналіз крові (Elite 3, CobasMicros), біохімічний аналіз крові (ChemWell, COBASEMira);
- 2) імунологічні дослідження (імуноферментний аналіз для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ) у хворих на інтерфероновмісній ПВТ;

- 3) твердофазовий імуноферментний аналіз для визначення концентрації Гал-9 (Thermo Scientific Multiskan FC);
- 4) ПЛР (встановлення генотипу вірусу);
- 5) неінвазивні методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (Fibrotest (METAVIR), APRI, FIB-4);
- 6) інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП);
- 7) статистична обробка результатів з використанням пакету програм Microsoft Office, IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation).

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше доведено можливість визначення наявного ЦП, прогнозування автоімунних процесів у хворих на ХВГС на підставі визначення концентрації Гал-9 ( $p < 0,05$ ). Встановлено залежність концентрації Гал-9 від отримуваної терапії у хворих на ХВГС для поглиблення уявлення про особливості імунологічних процесів при різних варіантах лікування (концентрація Гал-9 у хворих, які отримували ПЕГ-ІФН, у 3,3 раза вища ніж у групі з ПППД,  $p < 0,05$ ). Доведено залежність кількості Гал-9 від ступеню фіброзу печінки, кількості тромбоцитів ( $p < 0,05$ ) з метою вчасного виявлення ЦП та тромбоцитопенії на підставі визначення концентрації Гал-9 у сироватці крові. Встановлено можливість визначення ступеня фіброзу (а не лише визначення ймовірної наявності вираженого фіброзу) у хворих на ХВГС з метою вчасної діагностики стану печінки на підставі розрахунку FIB-4 (значення FIB-4 менше 1,31 відповідає ступеню фіброзу F0 (METAVIR), від 1,32 до 1,62 – F1, від 1,63 до 1,88 – F2, від 1,89 до 3,35 – F3, більше 3,36 – F4;  $p < 0,01$ ).

Поглиблено уявлення про: зміни гематологічних (у всіх хворих - зменшення кількості тромбоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, а також збільшення кількості лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), після 4 тижнів лікування в обстежених, що отримували подвійну і потрійну терапію зменшується кількість лейкоцитів, еритроцитів та підвищується ШОЕ, а при подвійній терапії - додатково кількість тромбоцитів ( $p < 0,05$ ), при використанні ПППД через місяць зменшився лише вміст еритроцитів та збільшилась ШОЕ, а на 12 тижні встановлено зменшення вмісту

гемоглобіну ( $p < 0,05$ )); біохімічних (у всіх хворих - збільшення концентрації білірубину, активності АЛТ, АСТ ( $p < 0,05$ )); після 4 тижня лікування у хворих, що перебувають на подвійній та потрійній терапії зменшується активність АЛТ, АСТ, ГГТП та підвищується білірубін і ЛФ ( $p < 0,05$ ), на 12 тижні у цих пацієнтів знижується загальний білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТП, креатинін, але підвищується коефіцієнт де Рітиса ( $p < 0,05$ ); пацієнтів на безінтерфероновій терапії після 4 тижня зменшується концентрація загального білірубину, активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ та збільшується коефіцієнт де Рітиса), автоімунних та інтегративних показників (у хворих з ІФН-вмісною терапією показники, що вказують на домінування клітинного імунітету посилюються, а на 12 тижні знижуються; індекси, які свідчать про запалення автоімунного генезу залишаються підвищеними весь період лікування; у осіб, які отримують ПППД, підвищуються показники, що вказують на посилення запалення на 4 тижні та інтоксикацію, викликану автоімунним процесом).

Підтверджено зв'язки між фіброзом печінки та клінічними (набряково-асцитичний синдром, телеангіектазії, збільшення селезінки), гематологічними (тромбоцитами, еритроцитами, ШОЕ), біохімічними (білірубіном, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ) особливостями перебігу захворювання та коефіцієнтом де Рітиса, інтегративними даними ( $p < 0,05$ ).

**Практичне значення отриманих результатів.** З метою оцінки ймовірності розвитку автоімунних процесів та виразності запальної відповіді організму у хворих на інтерфероновмісній ПВТ у динаміці, необхідно визначати концентрацію Гал-9 у сироватці крові хворих на ХВГС, що доведено кореляцією між концентрацією Гал-9 на 4 тижні та титром ANA на 12 тижні ПВТ.

Для оцінки ймовірності наявного цирозу печінки та спленомегалії рекомендовано визначення вмісту Гал-9 у інфікованих на підставі проведеного ROC-аналізу.

З метою визначення орієнтовної оцінки ступеня фіброзу, доведено доцільність розрахунку Fib-4, що підтверджено кореляційними зв'язками та результатами дискримінантного аналізу.

Для поглиблення розуміння патогенетичних особливостей запалення та імунітету, а також відслідковування змін під час ПВТ на підставі отримання достовірної різниці між окремими інтегративними показниками у групах з різними варіантами терапії, доцільно здійснювати розрахунок індексів неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації.

**Результати дослідження впроваджено** у навчальний та науковий процес клінічних кафедр: кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Української медичної стоматологічної академії.

Отримані результати наукової роботи впроваджено в практичну медичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: Університетської клініки СумДУ, КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького», КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням та виконана на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ, що розміщена на базі КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького». Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення даних наукової літератури, сформульовані мета та завдання дослідження. Під час виконання наукового дослідження здобувач проводив самостійне клінічне обстеження хворих. Дисертантом особисто систематизовані отримані дані, здійснені статистичне оброблення, аналіз, узагальнені результати дослідження, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені матеріали до публікацій і оформлена дисертаційна робота.

За участі дисертанта здійснено лабораторне обстеження хворих (лабораторія КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького», зав. лабораторією Гусєва Л. М.; Центр колективного використання наукового обладнання в Медичному інституті СумДУ, зав. центру д. мед. н., проф. Погорєлов М. В., старший науковий співробітник, к. мед. н. Корнієнко В. В.). Створено та впроваджено у лікувальний та навчальний процес мобільний додаток для операційної системи Android «FibroTest» (кафедра комп'ютерних наук СумДУ, ст. викладач Берест О. Б.).

*Апробація результатів досліджень.* Основні матеріали та положення дисертації були викладені та обговорені на: X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (Суми, 2021), Міжнародній науковій конференції з медицини, організованої в рамках 78-ї Міжнародної наукової конференції Латвійського університету (Рига, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання» (Харків, 2020), Міжнародній конференції охорони здоров'я «Суспільне здоров'я в Україні сучасні виклики та перспективи розвитку», (Суми, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю (Харків, 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (Кропивницький, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький, 2019); Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Біомедичні перспективи» (Суми, 2019), Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Біомедичні перспективи» (Суми, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Чернівці, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (Харків, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю (Харків, 2017),

Всеукраїнській науково-практичній конференції присвяченій 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (Суми, 2017), Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2017), Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Суми, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (Житомир, 2017).

**Публікації результатів дослідження.** За темою дисертації опубліковано 25 наукових праць: 1 стаття, яка індексується у БД Scopus, 1 стаття – БД WoS, 2 статті - у наукових періодичних виданнях інших держав (1 з них – у виданнях країни Європейського Союзу (Польща)); 4 статті у наукових фахових виданнях України; 16 тез у матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій; отримано 1 патент на корисну модель України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, розділів власних досліджень, результатів дослідження та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 27 малюнками, 20 таблицями. Список використаних джерел містить 278 посилань, зокрема 13 – кирилицею, 265 – латиницею.

# **РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С, ЇХ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ, ПІДХОДИ У ДІАГНОСТИЦІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА РОЛЬ ГАЛЕКТИНУ-9 (огляд літератури)**

## **1.1 Особливості перебігу вірусного гепатиту С**

Вірусом гепатиту С інфіковано 71,1 млн осіб у всьому світі, що дорівнює приблизно 1,0 % населення світу. Залежно від країни, поширеність інфекції HCV може бути зосереджена в певних конкретних групах [15, 16, 17, 18].

ВГС - це РНК-вмісний вірус, який містить одноланцюговий генوم, що складається з більш ніж 9000 нуклеотидів, який кодує один білок, що може розщеплюватися ферментом (протеазою). Реплікація відбувається в цитоплазмі гепатоцитів; деякі деталі життєвого циклу вірусу до сьогодення не повністю зрозумілі [19].

У Європі дві третини інфікованих ВГС пов'язані з вживанням ін'єкційних наркотиків. Поширеність ХВГС серед людей, які нещодавно вводили наркотичні речовини, близько 40 %. Деякі з людей з історією вживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом отримують опіоїд-замісну терапію, наприклад метадон або бупренорфін, з метою управління їх опіоїдною залежністю [20]. Люди з вживанням цих препаратів в анамнезі складаються з колишніх споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), які наразі припинили вживання, так і нещодавніх (поточних) СІН [21].

На основі значної поширеності інфекції серед популяції СІН [22], усвідомлення свого статусу з ХВГС викликає стійкі захисні поведінкові зміни [23; 24] та несе користь для здоров'я громадськості, шляхом зменшення передачі за допомогою лікування СІН [25, 26]. Було показано, що застосування опіоїд-замісної терапії, призводить до зниження ризику нового інфікування ВГС на 50 %, і цей ефект збільшується до 74 %, шляхом одночасного застосування стерильного обладнання для ін'єкційних наркотиків [27]. Однак, глобальне покриття замісною терапією та інтервенції щодо програм стерильних голок та шприців залишаються низькими [28].



Історично діти інфікувалися ВГС через переливання препаратів крові. З 1992 року переливання крові у США проводиться після скринінгу на ВГС (швидкість передачі цим шляхом зараз становить лише 0,01 %), що робить вертикальний шлях передачі відповідальним за більш ніж 60 % педіатричного інфікування ВГС, і додає приблизно 7200 нових випадків у США [29; 30]. Однак для зменшення інфікування ефективним є попередження тривалого розриву мембран, а також епізіотомії при керуванні пологами у вагітних з ВГС [30; 31]. На відміну від HBV, не існує вакцини для HCV і не вистачає ефективних стратегій запобігання передачі від інфікованої матері до дитини. У підлітків і дітей старшого віку передача ВГС може відбуватися через внутрішньовенне введення і інтраназальне вживання наркотиків, а також через ненормований рівень сексуальної поведінки [30; 32].

Підраховано, що тільки 10 % гострих інфекцій гепатиту С мають маніфестний перебіг; таким чином, більшість з них вчасно не виявляються та переходять у хронічну форму. У цілому, серед форм інфекції, які мають клінічні симптоми захворювання, ймовірність елімінації вірусу вище (до 50 %), ніж серед тих, які залишаються без виразних ознак гепатиту [33]. Гострий гепатит С має інкубаційний період від 1 до 3 тижнів, і якщо це маніфестна форма, то вона характеризується симптомами нудоти, блювоти, втоми, жовтяницею. Активність ферментів печінки (аспартатамінотрансфераза (АСТ) і аланінамінотрансфераза (АЛТ)) можуть досягати 1000 МО/л, але рідко перевищують 2000 МО/л, тоді як рівні білірубіну рідко перевищують 10-15 мг/дл. Антитіла до гепатиту С (анти-HCV) починають синтезуватися швидко, але можуть бути не виявлені на початку виникнення симптомів. Це іноді призводить до несвоєчасного встановлення діагнозу; якщо пацієнт має маніфестну форму і обстеження на антитіла до гепатиту С негативні, доцільно повторити тестування через тиждень. На ранніх стадіях інфекції РНК ВГС повинна бути виявлена, навіть з негативним тестом на антитіла, який може бути корисний у певних умовах. РНК ВГС вказує на віремію навіть при відсутності антитіл до ВГС, які іноді можуть бути не виявлені при імуносупресії або запущеній ВІЛ-інфекції. На відміну від гепатиту А і В, ІgМ-антитіло не має сенсу в якості тесту для визначення гостроти інфекції. Важко довести діагноз

ГВГС, якщо раніше не було даних про наявність чи відсутність вірусу у даного пацієнта [19].

Не зважаючи на те, що більшість пацієнтів з ГВГС є безсимптомними, серед них очікується високий рівень хронізації (50–90 %). Маніфестна форма хвороби з жовтяницею, жіноча стать, молодий вік і генетичний поліморфізм ділянки гену IL28B (останнім часом перейменованій як IFN lambda-3, IFNL3) були пов'язані зі зниженням кліренса вірусу, але жоден з цих параметрів точно не передбачає спонтанної елімінації на індивідуальному рівні. У деяких дослідженнях доведена доцільність для пацієнтів з ГВГС розглядати ПВТ, з метою попередження хронізації. Дійсно, негайне лікування цього захворювання з використанням ПППД покращує клінічні результати і, як було показано, має високий економічно ефективний рівень порівняно з початком терапії у хронічній фазі інфекції [34].

Вірусна РНК у хворих визначається за даними ПЛР, але точне вірусне навантаження не має великого значення у більшості клінічних ситуацій, і у середньому складає близько 2 млн МО/л. У деякій мірі низьке вірусне навантаження пов'язане з більш швидким одужанням під час лікування, але не пов'язане з більш низькими рівнями амінотрансфераз або менш вираженими клінічними симптомами. Крім того, захворювання у пацієнтів з високим рівнем вірусного навантаження, не прогресує швидше, ніж у пацієнтів з низьким вірусним навантаженням, крім рідкісних випадків, таких як фіброзуючий холестатичний гепатит С. Деякі пацієнти скаржаться на втому або недостатню кількість енергії, але це неспецифічна ознака і вона не може бути пов'язана з будь-яким конкретним патерном захворювання, за винятком цирозу. Таким чином, пацієнти можуть не знати про хворобу протягом десятиліть; встановлюється діагноз під час скринінгу та виявлення аномальних рівнів трансфераз, або внаслідок перевірки груп ризику [19].

Цироз і печінкова недостатність з жовтяницею можуть виникати рідко після інтенсивної імуносупресії, цей стан був названий фіброзуючим холестатичним гепатитом [35]. Це може статися у пацієнтів з ВІЛ з низькою кількістю CD-4 або

іноді після трансплантації печінки. З відкриттям нових ПППД фіброзуючий холестатичний гепатит С повинен стати явищем минулого.

Крім того, HCV може зумовлювати різноманітні позапечінкові ознаки, які необхідно враховувати при обстеженні хворих на ХВГС. Таким чином, слід проводити оцінки можливих супутніх захворювань, включаючи алкоголізм, серцеві захворювання, порушення функції нирок, автоімунні, генетичні або метаболічні захворювання печінки (наприклад, генетичний гемохроматоз, цукровий діабет (ЦД) або ожиріння) і можливість медикаментозної гепатотоксичності [36].

Позапечінкові ознаки ХВГС сильно варіюють і мають вплив на майже кожен систему органів від виразок рогівки (дуже рідко) до лейкоцитокластичного васкуліту з залученням нижніх кінцівок у результаті кріоглобулінемії. Ревматоїдний фактор є позитивним у 30 % і більше пацієнтів з хронічним гепатитом. Кріоглобуліни можуть привести до пошкодження клубочків і ниркової недостатності. У цілому, одужання від вірусної інфекції призводить до зменшення рівнів кріоглобулінів, але не обов'язково до зняття діагнозу кріоглобулінемії [37].

За даними ще одного систематичного огляду і мета-аналізу відомо про дев'ять найбільш поширених захворювань, асоційованих з HCV. До них відносяться змішана кріоглобулінемія, хронічна нирка або термінальна стадія захворювання нирок, ЦД 2 типу, В-клітинна лімфома, лишай, синдром Шегрена, пізня шкірна порфірія, ревматоїдний артрит. Автори повідомили, що ЦД 2 типу (15 %) і депресією (25 %) хворіла найбільша кількість пацієнтів з HCV-інфікованих. Крім того, у 4,9 % хворих розвивалася симптоматична змішана кріоглобулінемія, а у 30 % останніх виявляли справжню кріоглобулінемію. Фактично, пацієнти з ХВГС мали у 12 разів вищий ризик розвитку змішаної кріоглобулінемії, ніж здорові пацієнти. Також виявлено у пацієнтів з ХВГС підвищений на 23 % ризик розвитку прогресуючого захворювання нирок та/або термінальної стадії захворювання нирок, на 23 % підвищений ризик для ЦД 2 типу і на 60 % - для виникнення лімфоми. Крім того, HCV-інфіковані пацієнти мали вдвічі більший ризик розвитку

плоского лишая, синдрому Шегрена, ревматоїдного артриту і депресії, маючи у 8 разів більший ризик розвитку пізньої шкірної порфірії [1].

Також було встановлено вплив інфекції HCV на кардіо- і цереброваскулярні захворювання. Останній мета-аналіз визначив, що у пацієнтів з ВГС на 20 % частіше спостерігаються серцево-судинні захворювання і на 35 % частіше – цереброваскулярні, порівняно з тими особами, що не мають HCV [38]. Загалом, як печінкові, так і позапечінкові наслідки ХВГС є важливими клінічними даними, які впливають на тривалість життя [39].

Хворі з коінфекцією ВІЛ/HCV, ожирінням, а також дитячою онкологією у анамнезі мають більш низькі показники спонтанної елімінації ВГС і частіше характеризуються прогресивним розвитком фіброзу і цирозу [40]. Підвищений індекс маси тіла (ІМТ) є незалежним фактором ризику, пов'язаним з можливим розвитком ГЦК при різних походженнях хронічних захворювань печінки. Таким чином, втрата ваги може бути корисною для цих пацієнтів [41].

Відомо, що ХВГС впливає на якість життя та психічний стан хворих. Пов'язана зі здоров'ям якість життя (HRQL - health-related quality of life), визначається як багатовимірна концепція, що містить домени, пов'язані з фізичним, психічним, емоційним і соціальним функціонуванням. HRQL виходить за межі безпосередніх заходів населення щодо здоров'я, очікуваної тривалості життя та причин смерті [42]. Фактично, наявність клінічно вираженої втоми при вірусному гепатиті С може викликати у 4,8 % -12,8 % зниження показників HRQL, в той час як депресія може знизити HRQL на 7,0 % -13,4 % [43, 44].

У пацієнтів з ХВГС при субклінічному перебігу та з розвитком фіброзу печінки виникають лабораторні ознаки синдрому ендогенної інтоксикації, що підтверджує дисфункцію головного органу і регулятора дезінтоксикаційної системи [45]. Кількісний та якісний імунний дисбаланс при вірусних гепатитах призводить до дисфункції імунокомпетентних клітин і гуморальних факторів імунітету, що спричиняє активацію життєдіяльності ендогенної флори і збільшення продуктів її метаболізму, що ще більше посилює ендотоксикоз [46]. Підвищення ентропії пояснюється її наростанням при збільшенні ступеню неупорядкованості

системи лейкоцитарної формули у хворих . Відомо, що при спрямовуванні процесу в напрямку збільшення хаосу в системі, ентропія наростає. При ХВГС превалює автоімунний компонент запалення. Крім того, для вірусних інфекцій характерне переважання клітинної ланки імунітету порівняно з гуморальним. Ці дані мають відображення у індексах неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації [47].

Позапечінкові ознаки ВГС є імуно-опосередкованими захворюваннями [46, 48]. У хворих з ХВГС часто виявляються кріоглобулінемії [49]. Кріоглобулінемічний васкуліт є патологією судин малого та середнього калібру. Судинне ушкодження є наслідком осадження циркулюючих кріо- та не кріопреципітуючих імунних комплексів і комплементу; вони викликають ураження шкіри та внутрішніх органів [49; 50]. Нерідко спостерігається у одного пацієнта під час природного перебігу захворювання весь спектр симптомів васкуліту, від легких ознак до виразного васкулітного синдрому і, нарешті, до найважчих ускладнень, таких як печінкова / ниркова недостатність і / або онкологічні захворювання [50]. У порівнянні з іншими системними васкулітами, кріоглобулінемічний васкуліт найчастіше виникає при двох захворюваннях, а саме: при В-клітинній неходжкінській лімфомі (В-клітинна НХЛ) та хронічному гепатиті. У той час як В-клітинна НХЛ включає меншість пацієнтів, як правило, останнім часом кріоглобулінемія виявляється у майже 3/4 осіб із патологією печінки [49; 50].

Також при природньому перебігу ХВГС може розвиватись хронічний артрит, як правило, олігоартрит. У пацієнтів з HCV може розвинути слабкий олігоартрит; помірний важкий поліартрит, який можна порівняти з класичним ревматоїдним артритом, може спостерігатися спорадично у пацієнтів з HCV-інфекцією, які отримували інтерферон [50; 51; 52].

Патологія нирок, пов'язана з HCV може серйозно вплинути на загальний перебіг захворювання у пацієнтів. Гломерулонефрит є результатом імунного комплексу гломерулярного осадження, головним чином кріоглобулінів. Фактична патогенетична значимість HCV при етіопатогенезі гломерулонефриту залишається не у повному обсязі встановленою; виявлення вірусних послідовностей у імунних

комплексах передбачало непряму роль HCV у гломерулярному запаленні [12; 53; 54].

Генетичні дані останніх досліджень імунної системи показують, що НК-клітини відіграють важливу роль у захисті від HCV [53; 54; 55]. Використання високорозмірної проточної цитометрії, пов'язаної з неконтрольованим аналітичним підходом, а також впровадження нових досліджень складу імунної системи показує, що хронічна інфекція HCV значно впливає на різноманітність НК-клітин людини [56; 57]. Використовуючи препарати прямої противірусної дії у якості моделі для швидкого видалення патогенів, вчені додатково вивчили довговічність впливу на імунну систему (зокрема на НК-кіллери), викликаного ВГС. Цей ефект був тривалим, оскільки він зберігався після елімінації вірусу та частково пояснювався ступенем захворювання печінки [58].

З метою вивчення взаємодії білків у клітині необхідними є вивчення інтерактомів (англ. *interactome*) - повний набір взаємодій між молекулами в окремій клітині. Інтерактом містить безпосередні фізичні контакти між білками (білок-білкові взаємодії), так і непрямі взаємодії генів (наприклад, епістаз). Хоча інтерактоми є так званими біологічними сітками, їх не слід плутати з іншими біологічними сітками, такими як нейронні та трофічні. Білкові вірусні інтерактоми містять взаємодії між білками вірусів або фагів. Ці інтерактоми вивчалися одними з перших, оскільки геноми вірусів і фагів невеликі і всі білки можуть бути проаналізовані з невеликими витратами. Вірусні інтерактоми пов'язані з інтерактома їх господарів, формуючи мережі взаємодій вірусу і господаря [59; 60; 61].

Тепер можна вивчати вірусну інфекцію як систему (сітку, мережу). Вивчення білково-білкової взаємодії між собою і з патогенами людини, було забезпечено глобальним поглядом на стратегії, які використовують різні патогени для порушення процесів у клітинах людини і інфікування її [62]. На даний час білково-білкові взаємодії вивчаються за допомогою використання бази даних взаємодій білків ВГС [63; 64].

## 1.2 Оцінка ступеню фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С

Тенденція постійного наростання фіброзу печінки внаслідок хронічного її пошкодження під впливом алкоголю, хронічних вірусних гепатитів В і С, безалкогольного стеатогепатозу, автоімунної, паразитарної етіології, внаслідок порушення обміну речовин та впливу токсинів, лікарських засобів, заліза, міді та ін., потребує вивчення неінвазивних біомаркерів. Хронічні ураження печінки є одним з найвагоміших причин захворюваності та смертності в світі [65; 66; 67; 68].

Географічне положення відіграє певну роль у прогресуванні захворювання. У США (США) і Європі швидкість прогресування до цирозу печінки коливається в межах від 8 % до 24 % протягом періоду часу 20-30 років, щорічний рівень розвитку ГЦК між 1 % і 4 % [69; 70; 71].

Хронічні захворювання печінки прогресують проходячи різні патологічні стадії від запалення до розвитку фіброзу та цирозу печінки. Стадія фіброзу печінки є важливою для діагностики, під час лікування, а також для подальшого спостереження. Фіброгенез у печінці становить динамічний процес, в основі якого лежить хронічне запалення, що стимулює виникнення і нагромадження білків колагену і позаклітинного матриксу. Звісно, що клітини печінки – це перші клітини, відповідальні за синтез цих білків позаклітинного матриксу. Цей динамічний процес може включати ремоделювання і регресію волокнистої тканини [66; 68; 72].

При впливі алкоголю факторами фіброзу та цирозу печінки є два профібротичні агенти – ацетальдегід та активні форми кисню, похідні етанолу. Гепатоцити є основним місцем метаболізму етанолу. Тут ацетальдегід безпосередньо регулює транскрипцію колагену та синтез трансформуючого фактора росту, безпосередньо регулює транскрипцію колагену і синтез – бета 1 (TGF- $\beta$ 1). Вплив активних форм кисню на гемопоетичні стовбурові клітини викликає синтез запальних медіаторів, які сприяють фіброзним змінам у печінці [66; 72].

При неалкогольному стеатозі печінки, який зустрічається при метаболічних синдромах, ожирінні, ЦД 2 типу, дисліпідемії та інсулінорезистентності, центральна роль у формуванні фіброзу належить адипокінам, шляхом стимуляції фагоцитарної активності та секреції цитокінів клітинами Купфера та макрофагами, а також запобігання посиленню експресії моноцитарного хемотаксичного білка 1 (MCP-1) та інтерлейкіну-8, який виробляється жировою тканиною [66; 72; 73]. При холестази проліферуючі епітеліальні клітини жовчних проток синтезують фактор росту сполучної тканини, який стимулює вироблення міофібробластів та відкладення колагену, а також запальні реакції нейтрофілів.

При хронічних вірусних гепатитах, патогенез розвитку фіброзу печінки є багатофакторним і складається із сукупності оксидантного стресу, стеатозу печінки, підвищеної концентрації заліза, підвищеного апоптозу гепатоцитів, впливу вірусних білків та вірусної реплікації [66; 72].

Діагностика фіброзу печінки базувалася в першу чергу на біопсії печінки, методах візуалізації та сироваткових біомаркерах. Біопсія печінки є найстарішим та найбільш точним методом оцінки ступеню фіброзу печінки. Вона залишається «золотим стандартом» та еталонним методом, у порівнянні з іншими. За допомогою цього методу ми отримуємо інформацію не лише про фіброз, а також про запалення, некроз, стеатоз, відкладення заліза чи міді. Оптимально біопсія містить 5-11 повних порталних просторів та відображає лише 1/50 000 об'єму печінки [73; 74; 75]. Фіброз – це не стійкий процес і біопсії з різних областей показують різні стадії ступеню фіброзу. При проведенні інвазивної маніпуляції існує ризик ускладнень, починаючи від легкого болю в животі (близько 20 %) до тяжкої внутрішньочеревної кровотечі (буває в 0,5 %) та смерті (частота 0,009-0,12 %). Часто пацієнти можуть погано переносити таку діагностику, особливо якщо вона має бути повторена. Нещодавно була використана транс'югулярна біопсія печінки, яка більш безпечна та легше переноситься, але доступна тільки в спеціалізованих центрах [72; 75; 76].

Тому останнім часом особлива увага приділяється виявленню біомаркерів у сироватці пацієнтів. Біомаркери виявлені як «біохімічні чи молекулярні зміни, які



можна виміряти у біологічних середовищах, таких як сироватка крові, тканини чи клітини». Згідно з науковими даними, біомаркер є індикатором нормальних біологічних та патологічних процесів чи є фармакологічною відповіддю на терапевтичний вплив. Біомаркер може бути специфічною клітиною, молекулою, геном, продуктом гена, ферментом чи гормоном [77; 78; 79; 80; 81]. Це може бути використано для прогнозу перебігу, встановлення причини захворювання, встановлення діагнозу, підтвердження прогресування, регресії чи результату захворювання, лікування. Біомаркери класифіковані авторами Перерой та Вайнштейном [81; 82; 83] Розробка сироваткових маркерів знаходиться у постійній еволюції, пропонуючи привабливу альтернативу біопсії печінки для пацієнтів та лікарів. Сироваткові біомаркери мають значну кількість переваг: 1) відсутність інвазії, 2) без ускладнень, 3) невелика мінливість, 4) може проводитися повторно, 5) низька ціна, 6) може проводитися амбулаторно, 7) висока чутливість та специфічність, 8) слугує для оцінки ефективності терапії (імуносупресивна терапія), 9) може застосовуватися для моніторингу прогресування та регресії захворювання, 10) не піддаються хибно негативному результату, внаслідок запального процесу в інших органах та системах, 11) корисні при оцінці стадії фіброзу у пацієнтів без чітких показань для біопсії печінки, таких як пацієнти з хронічним гепатитом В та С з нормальним рівнем АЛТ, 12) прості, легко доступні, надійні та мають доказову базу у наукових джерелах при різних захворюваннях печінки [80; 82; 83].

Не зважаючи на це, немає ідеальних маркерів, деякі з них були вивчені у якості потенційно корисних показників для встановлення фіброзу печінки при використанні у поєднанні один з одним. Неінвазивні біомаркери мають також свої обмеження: 1) їх основний недолік – низька точність для встановлення проміжних результатів, 2) у деяких з них може бути присутній специфічний не лише для печінки тип (рівень гіалуроната у сиворотці крові може залежати від ступеню ниркової недостатності), 3) деякі з них можуть бути підвищені при позапечінковому фіброгенезі, 4) є необхідність у валідації на основі міжнародного опитування, 5) значимість обмежена при оцінці розвитку ускладнень фіброзу,

таких як розширення вен стравоходу та кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу. Ключовим моментом при оцінці нових неінвазивних біомаркерів є їх перевірка на відповідність [78; 84; 85].

Перед терапією завжди необхідна оцінка тяжкості ураження печінки, оскільки, як вибір схеми лікування, так і прогноз після лікування, залежить від стадії фіброзу. Встановлення ступеню заміщення сполучною тканиною паренхіми печінки не є обов'язковим для хворих з клінічними доказами цирозу. Хворим з цирозом проводиться обстеження щодо портальної гіпертензії, в т.ч. пацієнтам з вираженим фіброзом (F3) і з цирозом (F4) кожні 6 місяців необхідно продовжувати постійний контроль за можливістю розвитку ГЦК. Оскільки у осіб з багаторазово нормальним АЛТ може бути наявним значний фіброз, необхідно провести оцінку тяжкості захворювання незалежно від рівнів АЛТ [86].

При ХВГС до початку ПВТ можливе застосування неінвазивних методів оцінки фіброзу замість біопсії печінки. Фіброеластометрія та біомаркери досить інформативні щодо виявлення цирозу печінки або відсутності фіброзу, але менш точні при встановленні проміжних ступенів фіброзу [86]. Індекси APRI та FIB4 є загальнодоступними, простими і дешевими, і інформація, яку вони надають, є надійною. Але неінвазивні маркери не можна використовувати для оцінки стадії фіброзу після терапії, оскільки доведена їх недостовірність в цьому плані. Комбінація біомаркерів крові або їх комбінація з результатами методів, що оцінюють щільність печінки, підвищують точність встановлення ступеню фіброзу [36; 87].

Таким чином, актуальним та перспективним напрямком у діагностиці фіброзу залишається визначення біомаркерів у поєднанні з орієнтовними неінвазивними та методами візуалізації.

### **1.3 Сучасні діагностичні аспекти та різні схеми терапії при хронічному вірусному гепатиті С**

Хоча ПППД є високовартісними, це лікування може зменшити поширеність ХВГС на 94 % і смертність, пов'язану з печінкою, та на 75 % у таких державах, як Єгипет з високою щільністю інфікування і, отже, є економічно ефективним для

охорони здоров'я [88; 89]. У нещодавньому аналізі бази даних було показано, що показники ГЦК і трансплантації печінки, пов'язаної з ВГС, зменшуються внаслідок використання ефективних варіантів скринінгу та лікування, тоді як неалкогольний стеатогепатит, що призводить до цирозу та трансплантації печінки експоненціально зростає [90].

Основною метою терапії HCV-інфекції є досягнення СВВ, яка визначається як негативна РНК HCV протягом 12 тижнів (СВВ12) або 24 тижні (СВВ24) після завершення лікування. СВВ відповідаєвилікуванню від інфекції ВГС, з дуже низькою ймовірністю пізнього рецидиву. СВВ зазвичай асоціюється з нормалізацією рівнів ферментів печінки, поліпшення або зникнення запалення та фіброзу (у хворих без цирозу) печінки. У пацієнтів з вираженим фіброзом (F3) або цирозом (F4) знижується ризик виникнення небезпечних для життя ускладнень (портальна гіпертензія та печінкова недостатність). Згідно з останніми даними, у хворих на цироз печінки, у яких не виявляється вірусна РНК, ризик захворюваності на ГЦК і смертність значно знижується, порівняно з нелікованими пацієнтами, але повністю не усувається, особливо при наявності кофакторів, таких як метаболічний синдром, споживання алкоголю, конфекція з ВГВ [36; 91; 92; 93].

Антитіла до ВГС виявляються у сироватці або плазмі крові за допомогою ІФА у більшості інфікованих пацієнтів, але результати можуть бути негативними у випадку раннього ГВГС та у імуносупресивних пацієнтів. Після спонтанного або лікувально-індукованого кліренсу вірусу, антитіла до HCV персистують у відсутності РНК HCV, але можуть знижуватися і, нарешті, зникають у деяких осіб [36]. Якщо у людини виявлені специфічні антитіла, то необхідно підтвердити присутність HCV РНК, або в альтернативному варіанті – позитивний ядерний антиген HCV (якщо РНК HCV не доступно) для ідентифікації пацієнтів з наявністю вірусу на даний час [94; 95]. Особи з позитивними анти-HCV, але негативними результатами HCV-РНК повинні бути повторно перевірені на РНК HCV через 12 та 24 тижні [36].

Невизначальний рівень ядерного антигену HCV через 24 тижні після закінчення терапії можна використовувати як альтернативу тестуванню РНК HCV.

Ядерний антиген вірусу гепатиту С в сироватці або плазмі є маркером HCV реплікації. Визначення антигенів ядра можна використовувати замість виявлення РНК методом ПЛР для діагностики ГВГС та ХВГС. Показники ядерного антигену HCV є менш чутливими, ніж HCV РНК (нижня межа виявлення еквівалентна приблизно від 500 до 3000 РНК ВГС, залежно від генотипу) [36; 93; 94; 96; 97; 98; 99]. Таким чином, ядерний антиген HCV починає виявлятися у сироватці або плазмі через кілька днів після РНК HCV у хворих з ГВГС. У рідкісних випадках ядерний антиген не можна виявити за наявності РНК HCV [99].

Для скринінгу ХВГС рекомендовано діагностичні експрес-тести. З цією метою забирається різний матеріал, у тому числі сироватка і плазма, а також капілярна цільна кров, що полегшує скринінг без необхідності венепункції, центрифугування, заморожування та кваліфікованої робочої сили. Швидкі тести прості і виконуються при кімнатній температурі без спеціальних приладів та значної підготовки [100, 101]. Через високу частоту інфекції ВГС у СІН та переваги, описані вище, тестування на ВГС у цій групі слід проводити принаймні щорічно і після епізоду високого ризику інфікування [27].

Моніторинг ефективності лікування базується на визначенні РНК HCV у сироватці або плазмі у ідеалі в одній лабораторії. РНК HCV визначають у різні моменти часу, щоб забезпечити узгодженість результатів з лікуванням [102; 103]. Можуть бути використані вимірювання рівнів ядерного антигену HCV у сироватці або плазмі за допомогою ІФА, як альтернатива вимірювання рівня РНК ВГС там, де ПЛР недоступна [96; 97; 99].

Реінфекція ВГС може відбуватися після спонтанної або лікувально-індукованої елімінації ВГС. Вона визначається повторним визначенням РНК HCV (або ядерного антигену HCV) після СВВ і демонструє те, що інфекція викликана іншим штамом HCV (різний генотип або дистанційно пов'язаний штам філогенетичним аналізом, якщо генотип однаковий). Запідозрити повторну інфекцію у випадках рецидиву ВГС після СВВ12 або СВВ24 можна у випадках надалі триваючої ризикованої поведінки [104].

На даний час доведена необхідність призначати ПВТ усім пацієнтам, які не пройшли лікування і не мали жодних протипоказань до нього. У першу чергу терапію слід призначати без затримки пацієнтам зі значним фіброзом (оцінка за METAVIR F2 або F3) або цирозом печінки (оцінка за METAVIR F4), у тому числі декомпенсований цироз; хворим з клінічно значущими позапечінковими ознаками (наприклад, симптоматичний васкуліт, кріоглобулінемія, нефропатія, пов'язана з імунним комплексом HCV і неходжкінська В-клітинна лімфома); пацієнти з рецидивом ВГС після трансплантації печінки; у пацієнтів з ризиком швидкої еволюції захворювання печінки через одночасні супутні захворювання (реципієнти органів або трансплантація стовбурових клітин, HBV-коінфекція, ЦД); і осіб з високим ризиком передачі (СІН, ЧСЧ, жінки дітородного віку, які планують вагітність, особи на гемодіалізі, ув'язнені) [36].

Мішені ПППД є компонентами збірки вірусу. Наприклад, інгібітори протеази зв'язуються у неструктурному (NS) сайті NS3 для інгібування продукції протеаз; аналогічним чином, різні інші локуси білка піддаються впливу нуклеозидних і ненуклеозидних аналогів, які є перепорою для реплікації, шляхом зупинки транскрипції в областях NS5A і NS5B [19].

Дослідження у еру лікування інтерферонами довели, що СВВ призводить до зниженого ризику змішаної кріоглобулінемії, гломерулонефриту, шкірної порфірії та ЦД [105; 106; 107; 108]. Діабет впливає на активність ВГС і доведено можливе покращення глікемічного контролю та зниження використання інсуліну після прийому препаратів ПППД у хворих зі СВВ [109; 110; 111; 112]. Встановлено, що частота нових випадків пізньої шкірної порфірії із отриманням СВВ була більшою, ніж серед тих, хто не мав СВВ, але достовірних висновків зробити не можна, зважаючи на невелику кількість осіб з порфірією у дослідженні (23 з 46 930) [113].

Зв'язок між ХВГС та В-клітинною неходжкінською лімфомаю підтверджено епідеміологічними дослідженнями [114]. Терапія Пег-ІФН з рибавірином довела свою вирішальну роль у лікуванні неходжкінських лімфом і пов'язана зі СВВ, лікування ПППД також асоціюється з доброякісною відповіддю серед пацієнтів з В-лімфопрліферативними порушеннями, у тому числі неходжкінські лімфоми

[115; 116]. Протівірусне лікування може бути достатнім для лімфом з низьким ступенем злякисності, але хворим із високим ступенем необхідною є хіміотерапія [117].

Особливості метаболізму софосбувіру полягають у тому, що 80 % препарату виводиться нирками. Таким чином, у даний час не можна давати рекомендації щодо дози софосбувіру для пацієнтів з важким порушенням функції нирок (ШКФ <30 мл хв / 1,73 м<sup>2</sup>) або з термінальною стадією захворювання нирок. Однак, проведені дослідження щодо безпечного застосування схем софосбувіру у пацієнтів з ШКФ <30 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>, у тому числі пацієнтів на гемодіалізі [118].

Експозиція софосбувіру істотно не змінюється у пацієнтів з легким порушенням функції печінки, але вона збільшується у 2,3 рази в осіб з помірним ураженням печінки. Найбільш поширені побічні явища ( $\geq 20\%$ ) - втома і головний біль. Також може спостерігатися легке підвищення креатинкінази, амілази та ліпази без клінічних змін [36].

На відміну від софосбувіру, комбінація софосбувір+ледіпасвір виводиться нирками у незначній кількості (приблизно 1 %). Виведення ледіпасвіру з плазми у пацієнтів зі значною печінковою недостатністю та в осіб з групи порівняння з нормальною функцією печінки практично однакове. Аналіз популяційної фармакокінетики у хворих на ХВГС показує, що цироз печінки (в тому числі некомпенсований) не впливає на ефект ледіпасвіра [119]. Софосбувір та ледіпасвір транспортуються за допомогою кишкового Р-гр та білка стійкості до раку молочної залози (BCRP), який є потужним індуктором Р-гр, що призводить до зниження концентрації софосбувіру та ледіпасвіру у плазмі та знижує терапевтичний ефект. Оскільки розчинність ледіпасвіра зменшується, в той час як рН збільшується, лікарські засоби, що підвищують рН шлунка (антациди, H<sub>2</sub>-рецептори антагоністи, інгібітори протонного насоса), ймовірно, знижують концентрацію ледіпасвіра [120].

Останні дані підтверджують доцільність лікування ГВГС ПППД. СІН з 1 генотипом, які отримували лікування софосбувіром та ледіпасвіром, мали СВВ у 93% після 4 тижнів ПВТ [121]. Поєднання посиленого ритонавіром парітапревіру,

омбітасвіру і дасабувіру, що вводилися протягом 8 тижнів, дали 97 % СВВ у пацієнтів з ГВГС у дослідженні TARGET-3D [122]. Таким чином, хворим на ГВГС слід призначати комбінацію софосбувіру і ледіпасвіру (генотипи 1, 4, 5 і 6) або комбінацією прискореного ритонавіром парітапревіру, омбітасвіру та дасабувіру (генотип 1b) протягом 8 тижнів. Виходячи з подібності у тактиці з ХВГС, пацієнтам з усіма генотипами можна призначати комбінацію софосбувіру і велпатасвіру, глекапревіру і пібрентасвіру, або гразопревіру та ельбасвіру при генотипах 1b і 4 протягом 8 тижнів. СВВ слід оцінювати через 12 і 24 тижні після лікування, оскільки існують рецидиви. Відсутня необхідна противірусної терапії як пост-контактної профілактики за відсутності документально підтвердженої HCV передачі [36].

Використання для лікування ХВГС, викликаного 1a генотипом вірусу, комбінації софосбувіру та ледіпасвіру пройшло три фази клінічних випробовувань. Таким чином, нативні пацієнти (в т. ч. близько 15 % з компенсованим цирозом), досягнули СВВ у 95–98 % випадків через 12 тижнів лікування та 93 % - протягом 8 тижнів [123; 124]. У пацієнтів, які були коінфіковані ВІЛ та отримали антиретровірусну терапію СВВ досягла 96 % [125]. Логістичний регресійний аналіз ідентифікував чоловічу стать, афро-американське походження і стадію F3 фіброзу як незалежні предиктори рецидиву після лікування [126]. Але у наступних дослідженнях фіброз F3 не був підтверджений предиктором рецидивів [127; 128]. Комбінація софосбувіру та ледіпасвіру не рекомендується для застосування у пацієнтів з 1a генотипом, які пройшли лікування, оскільки цей режим вимагає додавання рибавіріну [36; 129].

Серед інших схем лікування рекомендовані пангенотипічні схеми – софосбувір+велпатасвір [36; 130; 131; 132; 133; 134; 135], глекапревір+пібрентасвір [136; 137]; генотипічно-специфічні схеми для 1a генотипу – гразопревір+ельбасвір [138; 139; 140]. Для ПВТ 1b генотипу рекомендовані до використання софосбувір+ледіпасвір [124; 125; 128; 141; 142], гразопревір+ельбасвір [138; 139; 140; 143; 144; 145], ритонавір, посилений паритопревіром, омбітасвіром

та дасабувіром [146; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155]. Лікування 2 [130; 155] та 3 [155; 156; 157; 158; 159; 160] генотипів пропонується пангенотипічними ПППД .

Застосування інгібіторів протеаз протипоказано пацієнтам з класом цирозу за Чайлд-П'ю В і С, через істотно більш високий вплив лікарського засобу, з яким пов'язана виражена токсичність у цих пацієнтів. Інгібітори протеаз також не повинні застосовуватися у пацієнтів з компенсованим цирозом з анамнезом попередньої декомпенсації [161]. Таким чином, лікування хворих з декомпенованим цирозом печінки, яким рекомендована трансплантація, повинно бути ґрунтоване на комбінаціях софосбувіру і інгібітора NS5A, а саме софосбувір / ледіпасвір або софосбувір / велпатасвір. Якщо ці схеми лікування недоступні, то комбінація софосбувіру і даклатасвір залишається прийнятним варіантом [36; 129]. У дослідженнях, що були проведені у Великобританії, пацієнти з декомпенованим цирозом інфіковані ВГС 1 генотипом отримували лікування софосбувіром і ледіпасвіром, або софосбувіром і даклатасвіром протягом 12 тижнів з або без рибавіріну. Результати СВВ12 були: 85 % після 12 тижнів софосбувіру і ледіпасвіру без рибавіріну; 91 % після 12 тижнів софосбувіру і ледіпасвіру з рибавіріном; 50 % після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру без рибавіріну; 88 % після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру з рибавіріном. Однак у хворих з декомпенованим цирозом та 3 генотипом, показники СВВ12 становили 60 % після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру без рибавіріну та 71% після 12 тижнів софосбувіру і даклатасвіру з рибавіріном [162]. Приблизно третина хворих з цирозом поліпшили свої показники MELD, у третини змін не спостерігалось, і одна третина мала зниження функціональної здатності печінки після 12 тижнів лікування. Підвищення функціональної здатності печінки за значенням MELD було частішим у лікованих пацієнтів, ніж у нелікованих. Довгострокове спостереження за цією ж групою хворих підтвердили, що лікування було клінічно корисним у осіб при поширених захворюваннях печінки [163].

Загалом, проведення ПВТ після чи перед трансплантацією має узгоджуватися з відповідними ризиками смерті під час очікування трансплантації. Про це свідчать останні дослідження США, що поєднують реальні результати лікування ХВГС та



моделювання перед трансплантацією печінки з метою збільшити тривалість життя у пацієнтів з оцінкою MELD  $\leq 23-27$ . При значенні MELD 20, переваги початку лікування до трансплантації для тривалості життя пацієнта в моделі завжди були менші одного року, що призводить до спірних моментів щодо трансплантації печінки особам з дуже тяжкими функціональними порушеннями органа перед проведенням ПВТ [164]. Нарешті, лікування перед трансплантацією печінки, є економічно ефективним для пацієнтів без ГЦК з оцінкою MELD  $\leq 20$ , при цьому ПВТ після трансплантації печінки було економічно ефективним для пацієнтів з оцінкою MELD  $> 20$  [165].

Хворі з легким та помірним порушенням функції нирок (ШКФ  $\geq 30$  мл/хв), не потребують корегування доз будь-яких із затверджених комбінацій ПППД. Ці пацієнти повинні лікуватися згідно із загальними рекомендаціями. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (ШКФ  $< 30$  мл/хв), режими на основі софосбувіру не повністю безпечні. Софосбувір виводиться головним чином через нирки, тому його застосування у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок 4 або 5 стадії, або тих, що потребують гемодіалізу, не є доречним [119].

Мета лікування ХВГС у СІН полягає у запобіганні печінковим та екстрапечінковим ускладненням хронічної HCV-інфекції, як у будь-якої іншої групи хворих з ХВГС, але також для запобігання подальшої передачі HCV. Прихильність до лікування у цій групі була низька, особливо при використанні препаратів ІФН [166; 167].

Серед пацієнтів, які отримують опіоїд-замісну терапію, та пацієнтів СІН, було продемонстровано безпечність та ефективність терапії ПППД, яка не вимагала певного коригування дози метадону або бупренорфіну. Проте необхідним є врахування ознак відміни або опіоїдної токсичності [168; 169].

Існують певні складнощі у лікуванні хворих на ХВГС з супутньою патологією. Найчастішою гемоглобінопатією при ХВГС є таласемія. Також часто ХВГС зустрічається у осіб з серповидно-клітинною анемією, при якій спостерігається більш швидкий перебіг захворювання печінки через одночасне перенавантаження залізом пацієнтів, крім того Пег-ІФН і рибавірин можуть

викликати анемію. Щодо цього опубліковано декілька досліджень з ПВТ, але немає підстав вважати, що ПППД є протипоказані при цих захворюваннях. При застосуванні комбінацій гразопревіру з ельбасвіром протягом 12 тижнів СВВ12 було досягнуто у 95% пацієнтів з серповидно-клітинною анемією та у 98% пацієнтів з таласемією. Після початку лікування рівень гемоглобіну підтримувався, у тому числі й у пацієнтів, які отримували лікування на основі софосбувіру, СВВ12 була отримана у 93 % пацієнтів [170].

Смерть від печінкової недостатності у HCV-позитивних осіб є однією з найпоширеніших причин смерті у хворих із спадковими захворюваннями крові [171].

Існує необхідність щодо повторного лікування хворих, які не отримали відповіді після комбінації Пег-ІФН і рибавірину, потрійної комбінації Пег-ІФН, рибавірину і софосбувіру, або подвійного поєднання софосбувіру і рибавірину. Ці, так звані «досвідчені» пацієнти, переліковуються різними комбінаціями ПППД, у залежності від генотипу згідно з рекомендаціями EASL [36]. Попередні дані щодо пацієнтів, які не відповіли на інгібітори протеази і / або інгібітори NS5A, свідчать про те, що повторне лікування може бути оптимізовано на основі тестування (test for resistance associated substitutions - RAS testing) [172; 173]. RAS-тести показують, що існує зменшена сприйнятливність до відповідного класу ліків *in vitro* [174; 175]. Ці численні RAS-тести і ряд альтернативних замінів у тих же позиціях можуть бути рекомендовані до повторного лікування пацієнтів, які раніше піддавалися впливу ПППД. Виходячи з поточного стану знань, немає конкретних алгоритмів для керівництва під час прийняття рішення щодо повторної терапії інфікованих. Таким чином, вибір повторної схеми для лікування повинен керуватися або самим знанням того, які препарати застосовувалися у попередніх курсах лікування, якщо відсутній тест на резистентність або, якщо є невідповідь на ПВТ, проводиться тестування, за результатом якого визначається профіль резистентності та вибір схеми для «досвідчених» пацієнтів [36].

Два випробування III фази, POLARIS-1 і POLARIS-4, у результатах яких проаналізована безпека і ефективність потрійної комбінації софосбувіру,

велпатасвіра і воксилапревіра протягом 12 тижнів у пацієнтів, які не досягнули СВВ з режимом на основі ПППД, включаючи пацієнтів, що піддавались впливу протеази та / або інгібітори NS5A. У POLARIS-1, у пацієнтів (46 % з цирозом печінки), які не відповіли на попереднє лікування NS5A-інгібіторами, а отримували повторну терапію софосбувіром, велпатасвіром і воксилапревіром протягом 12 тижнів, отримали СВВ у 96 % випадків. СВВ частіше спостерігалася у хворих без цирозу, ніж у пацієнтів з цирозом (99 % і 93 % відповідно). Згідно з критеріями включення у дослідженні POLARIS-4 приймали участь пацієнти, які раніше не були у змозі досягти СВВ після лікування ПППД і, які повторно отримували лікування лише софосбувіром та велпатасвіром, СВВ отримало 90 % хворих [176]. Таким чином, потрібна комбінація софосбувіру, велпатасвіру та воксилапревіру є схемою вибору для повторного лікування пацієнтів, які не змогли досягти СВВ після курсу лікування без ІФН, на основі ПППД, але ця комбінація не показана при повторному лікуванні пацієнтів, які не пройшли попередній режим, що містить ПППД [36].

Опубліковані деякі випадки успішного повторного лікування хворих з поєднанням софосбувіру, глекапревіру і пібрентасвіру. Були повідомлені попередні результати клінічного дослідження. 23 пацієнта, які не досягли СВВ через 8, 12 або 16 тижнів комбінації глекапревіру та пібрентасвіру з фіксованою дозою у дослідженнях фази II та III, досягали СВВ за допомогою комбінації софосбувір, глекапревір і пібрентасвір з рибавірином протягом 12 тижнів. СВВ спостерігалася у 96 % випадків. Комбінація була безпечною і добре переносилася [177]. Особливо важко вилікувати пацієнтів, які раніше отримували лікування інгібіторами NS5A, потрібними комбінаціями софосбувіру, велпатасвіру і воксилапревіру, софосбувіру, глекапревіру і пібрентасвіру, теоретично можна отримати відповідь від додавання рибавірину та / або продовження тривалості лікування від 16 до 24 тижнів. Однак немає даних для їх підтримки конкретних досліджень, які повинні бути вирішені на індивідуальній основі експертних мультидисциплінарних команд, враховуючи безліч параметрів при відновленні базової лінії, включаючи тяжкість захворювання печінки та / або позапечінкові ознаки, попередні невдалі курси лікування та ін. Наявність декомпенсованого цирозу призведе до скасування

застосування схем з інгібіторами протеаз, що підкреслює необхідність досягнення відповіді якнайшвидше [36].

Щодо моніторингу безпеки терапії ПППД, то вона зазвичай добре переноситься. Характерна невисока частота побічних явищ та важкого перенесення терапії, що призводять до припинення лікування. Однак це характерно для пацієнтів з некомпенсованим цирозом або після трансплантації печінки. Наприклад, частка пацієнтів, які припиняють лікування софосбувіром і велпатасвіром (без або з воксилапревіром) протягом 12 тижнів становлять <1 %. Втома та головний біль є найбільш поширеними побічними явищами у цих пацієнтів. При терапії софосбувіром необхідно спостерігати за функцією нирок. Додавання воксилапревіру було пов'язано з більш частою доброякісною діареєю (18 % та 15 % у пацієнтів, які отримували потрібну комбінацію і 7 % і 5 % у тих, хто отримує тільки софосбувір і велпатасвір у дослідженнях POLARIS-2 і POLARIS-3, відповідно) [134]. У комплексному аналізі 2265 пацієнтів, які отримували терапію глекапревіром і пібрентасвіром у фазах II і III клінічних випробувань, найбільш поширеними ознаками були втома і головний біль [178].

Частка пацієнтів, які припиняють лікування внаслідок несприятливих явищ під час лікування софосбувіром та ледіпасвіром склала 0 %, <1 % і 1 % для пацієнтів, які отримували софосбувір і ледіпасвір, на 8, 12 і 24 тижні відповідно. У клінічних дослідженнях втома і головний біль були найчастішими ознаками у пацієнтів, які отримували лікування порівняно з плацебо. Функцію нирок слід перевіряти до призначення софосбувіру. Було декілька випадків важкої артеріальної гіпертензії, але сильного причинно-наслідкового зв'язку не була встановлено [179].

Під час проведення ПВТ гразопревіром і ельбасвіром важкі побічні явища спостерігалися у 2,4 % пацієнтів. Вони призвели до переривання лікування у 0,1% випадків. Найчастішими побічними ефектами були втома, головний біль і нудота, але не частіше ніж у плацебо. Під час фази II і III випробувань було 0,8 % пацієнтів, що перенесли безсимптомно підвищення АЛТ, значення яких більше ніж у 5 разів перевищувало верхню межу норми, у середньому через 10 тижнів після початку

лікування. Ці ефекти зникають спонтанно при продовженні терапії або після закінчення лікування. Лише 0,18 % припинили ПВТ через високі показники АЛТ [36].

На основі інтегрованого аналізу найбільш поширеними побічними явищами при лікуванні парітапревіром, підсиленим ритонавіром, омбітасвіром і дасабувіром були свербіж, втома, нудота, астения і безсоння. Однак, частіші побічні ефекти вважалися пов'язаними з рибавірином, який застосовувався у всіх пацієнтів, інфікованих генотипом 1a і у деяких пацієнтів, інфікованих генотипом 1b в цих дослідженнях. Тяжкі побічні ефекти спостерігалися у < 2,5 % випадків. Асимптоматичне підвищення АЛТ у сироватці зазвичай відбувалося протягом перших 4 тижнів лікування, але нормалізувалося без втручання. У хворих спостерігалося збільшення непрямого білірубіну сироватки з і без рибавірину, що пов'язано з інгібуванням білірубіну транспортерами OATP1B1 і OATP1B3 парітапревіром та пов'язаним з ним гемолізом. Частіше підвищується загальний білірубін у пацієнтів з цирозом [36].

Отже, у лікуванні ХВГС на даний час найбільш ефективними є ПППД. Але велика кількість пацієнтів, які раніше були проліковані за інтерфероновмісними схемами, не отримали СВВ та потребують повторного лікування. Це обумовлює необхідність використання іншого алгоритму у призначенні ПВТ та потребує подальшого вивчення клітинних взаємодій у пацієнтів, лікування яких включало ПЕГ-ІФН. Крім того, на даний час залишаються країни, в яких відсутня можливість безкоштовного отримання ПППД.

#### **1.4 Галектин-9 як регулятор імунних процесів, його роль при хронічному вірусному гепатиті С**

До теперішнього часу було відкрито 15 галектинів, які містять різні кількості доменів розпізнавання вуглеводнів та пов'язані з ними структури [180]. Попередні дослідження показали збільшення експресії Гал-9 у багатьох клітинах-мішенях у відповідь на різні подразники, такі як мітогени, агоністи toll-подібних рецепторів (клас клітинних рецепторів з одним трансмембранним фрагментом, які розпізнають

консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь) і прозапальні цитокіни, такі як інтерферон і інтерлейкін-1 $\beta$  [181].

Галектини синтезуються у цитоплазмі на вільних рибосомах і накопичуються у цитоплазмі клітин. Секреція галектинів у позаклітинний матрикс відбувається за типом неklasичної секреції. Це спричинює накопичення галектинів на цитоплазматичній стороні плазматичної мембрани і вивільнення у пухирцях, екзосомою або прямою транслокацією через плазматичну мембрану. Галектини накопичуються у цитоплазмі багатьох типів імунних і стромальних клітин, які зустрічаються у місцях проникнення патогенних мікроорганізмів, у тому числі фібробласти, кератиноцити, ендотеліальні клітини і епітеліальні клітини слизової оболонки [182]. Галектин-1, -3, -9 і -12 зазвичай виявляються у клітинах, що беруть участь у імунних реакціях [183]. Багато імунних клітин експресують галектини після диференціювання або активації шляхом залучення рецепторів або стимуляції цитокінів, і ці білки можуть вивільнятися у відповідь на інфекцію пасивно відмираючими клітинами або активно через секрецію за неklasичним шляхом [182; 184]

При проведенні досліджень на мишах було встановлено, що у тварин, яким не вводили екзогенний Гал-9 після пошкодження печінки, ступінь тяжкості був вищий, порівняно з мишами, які отримували екзогенний Гал-9. Цей білок зменшував локальну інфільтрацію запальними клітинами, такими як Т-клітини, нейтрофіли, макрофаги та зменшував експресію прозапальних цитокінів/хемокінів, потім він активно пригнічував апоптоз клітин печінки. Таким чином ушкодження печінки було зменшене введенням Гал-9. Завдяки цьому дослідженню встановлено важливу роль Гал-9 у регуляції гомеостазу печінки [185].

Згідно з іншими дослідженнями залежно від конкретної моделі, Гал-9 може посилювати або пригнічувати запалення [186; 187]. Експресія протеоліз-резистентної конструкції Гал-9 індукує апоптоз у гематологічних, дерматологічних і шлунково-кишкових злоякісних клітинах [188]. Миші з дефіцитом Гал-9 є більш сприйнятливими до розвитку індукованого колагеном артриту, що відображається збільшенням кількості Т-хелперів (CD4 + Tim-3 + Т-клітин) і зменшенням кількості

Т-супресорів (Treg, Foxp3 + регуляторних Т-клітин) у цих мишей. Обробка *in vitro* наївних Т-клітин Гал-9 сприяє диференціації Treg і гальмує диференціацію Т-хелперів-17 (які продукують ІЛ-17) [189]. Більш того, лікування рекомбінантним людським Гал-9 інгібує вивільнення цитокінів Th1/Th2/Th17 у спільних культурах автологічних моноцитів, дендритних клітин і лімфоцитів периферичної крові у здорових людей та пацієнтів з автоімунним ураженням щитоподібної залози [190]. Негативна кореляція між рівнями мРНК Гал-9 у моноклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів з ревматоїдним артритом і активністю хвороби надає додаткові докази, що Гал-9 має протизапальну дію [191]. Аналогічний висновок також був зроблений шляхом моделювання взаємодії ксенотрансплантата. Спільна культура клітин нирки свині, епітеліальні клітини і моноцити, диференційовані у макрофаги 1 типу, які експресують Гал-9, пригнічують продукцію прозапальних цитокінів і знижують цитотоксичні ефекти клітин [192]. Разом ці результати та деякі інші дослідження показують, що Гал-9-опосередковані сигнали можуть призвести до гальмування запальної відповіді [193; 194]

Експресія протеоліз-стійкої конструкції Гал-9 індукує апоптоз клітин також у злоякісних клітинах. Гал-9 викликає диференціацію наївних Т-клітин до Т-регуляторних клітин і інгібує диференціацію у відношенні до Т-хелперів-17. Обидва ефекти призводять до гальмування імунної відповіді і автоімунного артриту у тваринній моделі індукованого колагеном артриту. Під час лікування рекомбінантним людським Гал-9, він індукує продукування ІФН в Tim-3-надекспресуючій лінії НК-клітин і в Tim-3 + первинних НК-клітинах, індукованих малими дозами ІЛ-12 і ІЛ-18, блокування Гал-9 також показало, що це зменшує частку ІФН, який продукують НК-клітини, стимульовані ІЛ-12 / ІЛ-15 у Tim-3-незалежний спосіб. Обробка Гал-9 регулює експресію генів молекул, які залучені у процеси латентного перебігу ВІЛ-інфекції. Гал-9 може також регулювати міграцію дендритних клітин на прикладі інфекції вірусу денге [195].

Відомо, що ураження печінки спричинюється натуральними кіллерами (НК), компонентами вродженої імунної системи, першою лінією захисту організму. НК знищують заражені клітини, шляхом секреції гранул, що містять ферменти-

гранзиами (протеаза, серин) та порфірин, коли відсутній головного комплексу гістосумісності 1 класу. Потім гранзиами та порфірини зумовлюють утворення пор у мембрані клітин-мішеней і призводять до її загибелі. Активація клітин НК під впливом ВГС призводить до підвищення цитотоксичності та викликає пошкодження клітин печінки [196]. Є дані про важливу роль цих клітин у патогенезі ХВГС. У деяких попередніх дослідженнях було показано, що рівень Гал-9 вищий у хворих з ХВГС [197], а Гал-9 відіграє важливу роль в активації НК-клітин у пацієнтів з ХВГС [198].

Основна роль Гал-9 при персистенції ВГС полягає у тому, що вірус інфікує гепатоцити і індукує їх загибель шляхом апоптозу. Таким чином, клітина експресує молекули фосфатидилсерину на зовнішній поверхні мембрани. Якщо клітина підлягає апоптозу, вона презентує фосфатидилсерин на зовнішній мембрані клітини, який використовується як ліганд фагоцитарними клітинами (моноцитами/макрофагами) через, наприклад, інтегрин [199, 200]. Ці молекули фосфатидилсерину потім розпізнаються за допомогою експресованих інтегринів, представлених клітинами Купфера, які є CD14 + макрофагами у печінці. Потім ці клітини вивільняють Гал-9, який активує наївні НК клітини через рецептор, що залишається невідомим. НК-клітини лізують, з одного боку, CD4 + Т-лейкоцити, а CD8 + залишаються, що сприяє збереженню вірусу. З іншого боку, НК-клітини лізують гепатоцити, тим самим посилюючи апоптоз, активацію клітин Купфера та виробництво Гал-9 [196].

Загибель клітин печінки, за рахунок апоптозу, пояснює походження таких захворювань печінки як цироз і гепатоцелюлярна карцинома. Шляхом сумісної культивування клітин печінки (JFH / Huh-7) і мононуклеарних клітин периферичної крові у присутності антитіла анти-інтегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$ , дослідники скоротили синтез Гал-9, що демонструє те, що цей синтез залежить від взаємодії між моноцитами і апоптичними гепатоцитами. Крім того, зростання рівня Гал-9 у сироватці відбувається опосередковано з підвищенням плазматичного рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), характерного для цитолізу печінки. Насправді, у



людей інфікованих HCV, рівні Гал-9 набагато вищі серед тих, у кого є високий рівень АЛТ, припускаючи, що Гал-9 бере участь у пошкодженні печінки [196].

Різні механізми дозволяють вірусу проникати у гепатоцити, незважаючи на імунну активацію. Йдеться про пряму інгібуючу дію вродженої імунної системи гепатоцитів, яка розпізнає пов'язані з патогенами молекулярні структури і інгібування антигенспецифічної адаптивної імунної відповіді. Зміни в адаптивному імунітеті, описані при хронічній HCV-інфекції у тому числі виснаження Т-клітин і посилення інгібування Т-регуляторних клітин, що призводить до неефективної імунної відповіді [201]. При гострій та хронічній інфекції HCV, підвищені рівні глікозилізованого мембранного білка Tim-3 виявляються на поверхні виснажених Т-клітин, які пов'язані з розвитком хронічної інфекції [202].

Tim-3 є коінгібіторним рецептором, який експресується на Т-клітинах (продукують IFN- $\gamma$ ), регуляторних Т-клітинах (FoxP3+Treg) і вроджених імунних клітинах (макрофагах і дендритних клітинах). На цих клітинах було доведено пригнічення відповіді при взаємодії з їх лігандом. Tim-3 набув популярності як потенційний кандидат для імунотерапії раку, де було доведено, що *in vivo* блокада Tim-3 іншими інгібіторами посилює протипухлинний імунітет і пригнічує ріст пухлини у декількох доклінічних моделях пухлини. Також розглядаються нещодавні висновки про роль Tim-3, яку він відіграє у регулюванні імунних відповідей у різних типах клітин, і обґрунтування для націлювання на Tim-3 для ефективною імунотерапії раку [203].

Tim-3 є найбільш відомим зв'язуючим рецептором для Гал-9, і його експресія активується на поверхні імунних ефекторних клітин, таких як CD4 + і CD8 + Т-клітини у пацієнтів з ВІЛ інфекцією [204]. На даний час встановлено факт про взаємне регулювання Гал-9 і Tim-3: зниження експресії гену Гал-9 знижує рівні Tim-3, а зниження Tim-3 інгібує секрецію Гал-9 у клітинах U-937 [205].

Ліганд Tim-3, Гал-9 є тандемним повторенням лектинів, який пов'язує  $\beta$ -D-галактозид і має імунорегуляторні властивості [206]. При зв'язуванні Гал-9 з Tim-3, Т-клітини менше проліферують, виробляють менше IFN- $\gamma$ , і піддаються апоптозу [207]. Зазвичай активність Гал-9/Tim-3 може бути гальмівним фактором адаптивної

іmunної відповіді, пригнічуючи автоіmunітет [206; 208; 209]. Обробка Гал-9 збільшує кількість Treg, а зменшення активності Гал-9/Tim-3 пов'язані з автоіmunними захворюваннями, у тому числі автоіmunний гепатит [209; 210; 211].

Підвищення Гал-9 було часто встановлено при різноманітних онкологічних захворюваннях, у тому числі при гепатоцелюлярній карциномі [212]. Концентрація Гал-9 підвищується як критичний регулятор іmunних реакцій на кількість вірусів, у тому числі [202; 210; 213], ВПГ [214; 215], ВГВ [212; 216], грипу А [217], вірусу денге [218] та ВІЛ [219].

Було встановлено, що рівні Гал-9 були збільшені у крові і у печінці пацієнтів з хронічною інфекцією HCV [66]. Накопичення у високій концентрації локалізованого у клітинах Купфера Гал-9 є характерним для пацієнтів інфікованих ВГС. Гал-9 індукує апоптоз антигенспецифічних Т-клітин, підвищуючи кількість інгібуючих Т-регуляторних клітин. Ці експерименти показують, що ВГС може стимулювати хронічну активність Гал-9/Tim-3, що призводить до іmunного пригнічення і хронізації інфекції. Розуміння того, що рівні Гал-9 підвищені при ХВГС, можуть удосконалити дані про нові маркери та механізми, що ведуть до хронізації інфекції [220].

Гомеостаз іmunної системи потребує як посилюючих, так і послаблюючих механізмів для керування різними фазами клітинної взаємодії або зв'язком клітина-середовище. Зв'язок між галектинами і гліканами призводить до послідовних сигналів і відіграє важливу роль у толерантності іmunітету і запаленні [206].

Встановлено, що хронічні захворювання печінки прогресують від хронічного запалення до фіброзу та до пухлинного процесу. Було встановлено, що Гал-9,  $\beta$ -галактозид-специфічний лектин, сприяє всім трьома стадіями прогресування. Серед японських пацієнтів з хронічним гепатитом, цирозом печінки, гепатоцелюлярною карциномою, неалкогольною жировою хворобою печінки або алкогольною хворобою печінки, було проведено дослідження і встановлено, яка з трьох стадій була домінуючою щодо підвищених концентрацій Гал-9 у сироватці крові і для перевірки можливості використання Гал-9 у якості біомаркера у сироватці. Рівні Гал - 9 у сироватці вимірювали з використанням методу сендвіч-ELISA. Аналіз

множинних лінійних регресій показав, що індекс Fib-4 і APRI-тест, показники фіброзу печінки, були здатні прогнозувати рівні Гал-9 у сироватці зі статистичною значущістю. Аналіз множинної логістичної регресії, що визначає збільшення концентрації Гал-9 у концентрації 10 пг/мл, показав співвідношення шансів 3,90 для прогресування фіброзу печінки. Таким чином, концентрація Гал-9 у сироватці є потенційним біомаркером фіброзу печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, незалежно від хронічного запалення або наявності ускладнень гепатоцелюлярної карциноми. Крім того, більш високі рівні Гал-9 у сироватці є предиктором прогресування фіброзу печінки [221].

Було встановлено, що всі досліджені конструкції (структурні варіанти) Гал-9 диференційно регулюють активацію дендритних клітин і загибель Т-клітин: С-кінцевий домен розпізнавання вуглеводів є більш потужним у індукції загибелі Т-клітин, а домен розпізнавання N-кінцевого вуглеводу є більш ефективним у активуванні дендритних клітин для індукції продукування прозапальних цитокінів. За даними комп'ютерного аналізу, ці конструкції також зберігають різні закономірності і спорідненості при зв'язуванні з Tim-3 [222].

Відомо, що ВГВ також може призводити до розвитку ГЦК. Блокування сигнального шляху Гал-9/Tim-3 збільшує проліферацію і синтез цитокінів з пухлинно-інфільтраційно-вмісними Tim-3 Т-клітинами. Важливо вказати, що кількість Tim-3 + клітин, що інфільтрують пухлини, має обернено пропорційну залежність з виживаністю хворих на ВГС-асоційовану ГЦК. Дослідження піднімає цікаве спостереження, що експресія Гал-9/Tim-3 може слугувати корисним прогностичним маркером у пацієнтів з ВГС-асоційованою ГЦК [212].

Таким чином, Гал-9 відіграє важливу роль у пухлинній біології, яка може презентувати Гал-9 як прогностичний фактор ГЦК. Внутрішньоклітинна експресія Гал-9 знижується у порівнянні з рівнями у сусідніх нормальних тканинах і тісно пов'язані з патологічною диференціацією. Також у пацієнтів з печінково-клітинною недостатністю (ПКН) було встановлено більш високі рівні Гал-9 у плазмі, ніж у контрольній групі, але рівні не значно відрізнялися у пацієнтів, які мали пошкодження печінки спричинене лікарськими засобами, що уражають печінку.

При чому, рівні Гал-9 вище 690 пг/мл були пов'язані зі статистично значущим збільшенням ризику смертності або трансплантації печінки, викликані ПКН. Одноразове визначення рівня Гал-9 у плазмі може показати приналежність пацієнта до групи з високим, середнім і низьким рівнем ризику ПКН. У практичній діяльності ці дані можуть бути використані для визначення прогнозів пацієнта і визначення пріоритетності пацієнтів для трансплантації печінки [223].

Результати дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин на експериментальний автоімунний холангіт через імуносупресію та цитопротективну дію, опосередковану Гал-9, підтверджують, що мезенхімальні стовбурові клітини пуповинної крові значно знижують CD-4 лімфоцити та пригнічують диференціювання Th-1 та Th-17, яке, найбільш вірогідно, залежить від Гал-9, оскільки цей білок інтенсивно експресується у мезенхімальних стовбурових клітинах. І, таким чином, Гал-9 вносить суттєвий вклад у терапевтичний ефекти мезенхімальних стовбурових клітин при автоімунному холангіті. При спробі вивчення експресії галектину-1, галектину-3 та Гал-9 було встановлено значне підвищення останнього після стимуляції ІФН-у. Крім того встановлено міграцію цих мезенхімальних стовбурових клітин у тканину печінки [224].

Гал-9 відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді. У дослідженнях було встановлено, що зменшення кількості CD-4 Т-хелперів і порушення вірус-специфічної CD-8 опосередкованої Т-клітинної відповіді є основними факторами, що відповідають за інфікованість хворих на ВГС [225]. Для виявлення факторів, що сприяють порушенню вірус-специфічної CD-8-опосередкованої Т-клітинної відповіді деякі автори досліджували експресію двох регуляторних рецепторів, а саме Tim-3 та PD-1 на цитотоксичних Т-клітинах у хворих, інфікованих HCV. Результати показали, що кількість PD-1- Tim-3- HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів значно перевищує популяцію PD-1+ Tim-3+ цитотоксичних лімфоцитів у хворих з гострою інфекцією. Інгібування PD-1 або Tim-3 однаково призводить до збільшення проліферації HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ), але тільки пригнічення Tim-3 збільшує цитотоксичність проти лінії клітин гепатоцитів, що експресують споріднені епітопи HCV [226]. Каред та

ін. також продемонстрували, що під час гострої HCV інфекції прогресування до персистоючої інфекції пов'язане з підвищенням плазмових рівнів Гал-9 і розширенням експресії Гал-9 у Т-регуляторних клітинах [227].

Спільна культура очищених здорових CD4<sup>+</sup> Т-клітин і HCV-інфікованих гепатоцитів, які експресують високі рівні Гал-9 і трансформуючого фактору росту, порівняно з контрольними клітинами, сприяє диференціюванню Tregs (CD25 + Foxp3<sup>+</sup>) Tim-3-залежним чином. Однак Гал-9 індукує апоптоз HCV-специфічних цитотоксичних лімфоцитів [197]. Крім того, інкубація з гепатоцитами, інфікованими HCV, також індукує апоптоз ефektorних CD4<sup>+</sup> Т-клітин [228]. Більш того, взаємодія між Tim-3 на поверхні віруспецифічних CD8<sup>+</sup> Т-клітин і Гал-9 на клітинах Купфера може викликати апоптоз інфільтрованої Т-клітинами печінки, інфікованої HCV [216]. Дані з цих досліджень свідчать про те, що Гал-9 негативно впливає на імунну відповідь, викликаючи таким чином пошкодження печінки під час інфекції HCV. Проте, за іншими даними, додавання до моноядерних клітин печінки та периферичної крові Гал-9 індукує продукування прозапальних цитокінів, у тому числі IL-1, TNF- $\alpha$  і IFN- $\gamma$ ; проте, Гал-9 також індукує протизапальні цитокіни, такі як IL-4, IL-10 і IL-13 у периферичних мононуклеарних клітинах [197]. До того ж, взаємодія між Гал-9/Tim-3 і фолікулярними CD4<sup>+</sup> Т-хелперними клітинами також опосередковує персистування хронічної HCV інфекції [229].

Додаткова перевага застосування Гал-9 для терапевтичної мети досягається відносно чіткою фармакокінетикою Гал-9 при введенні підшкірним або внутрішньочеревним шляхом мишам [189]. У цілому, багато чого ще треба зрозуміти щодо шляху передачі сигналів Гал-9/Tim-3 [195]. Також показано, що взаємодія Гал-9/Tim-3 призводить до фосфорилування залишків Y256 і Y263 у хвості Tim-3 і призводить до вивільнення Bat3 (транскрипт 3, асоційований з антигеном В лейкоцитів людини), тим самим ініціюючи Tim-3-опосередкований інгібуючий сигнал. Дослідження також продемонструвало, що Bat3 може сприяти продукуванню і функціонуванню клітин Т-хелперів-1, стійких до Гал-9-опосередкованої загибелі клітин. Крім того, Bat3 пригнічує виснаження Т-клітин.

що спостерігається при хронічній вірусній інфекції, і сприяє диференціації ефекторних Т-клітин, які згодом проліферують і продукують ІЛ-2 [230]. Оскільки Гал-9 є секретованою і резидентною внутрішньоклітинною молекулою, додаткові дослідження Гал-9-залежних внутрішньоклітинних сигнальних реакцій встановили, що може бути корисним розмежування різних наслідків гелектин-9-опосередкованих ефектів. Враховуючи складні процеси імунної відповіді після взаємодії Гал-9/Tim-3, відповідні стратегії, спрямовані на Гал-9 вимагають більш чітких знань про молекулярні механізми Гал-9/Tim-3-опосередкованої імунної відповіді [195].

Ефекти Гал-9 вивчалися й при інших вірусних інфекціях. При дослідженні ЦМВ-інфекції було виявлено, що порівняно з клітинами, у яких відбувається реактивація вірусу, спостерігається посилення транскрипції Гал-9 у мононуклеарних клітинах периферичної крові реципієнтів трансплантата з подальшою реактивацією ЦМВ-інфекції людини. Додатково у цьому дослідженні не було знайдено будь-яких значних змін експресії Гал-9 у реципієнтів трансплантата без реактивації вірусної інфекції, але було виявлено, що, ймовірно, саме ІФН, відіграє важливу роль в опосередкуванні цього ефекту [231].

Підвищена експресія Гал-9 у мононуклеарних клітинах периферичної крові позитивно корелює з віремією і негативно – з кількістю CD4 + Т-клітин у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Однак, не зважаючи на те, що з часом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низьким рівнем CD4 + Т-клітин стає вираженою втрата натуральних кіллерів (Tim-3 +), немає різниці у рівнях Гал-9 у плазмі між групою хворих, що отримують високоактивну антиретровірусну терапію і групою нелікованих суб'єктів з прогресуючою або контрольованою ВІЛ-інфекцією [219]. На противагу цьому, Тандон та ін. встановили, що підвищення Гал-9 плазми виявляється не тільки у гострій стадії ВІЛ-інфекції, але також визначається у хронічній фазі ВІЛ-інфікованих пацієнтів під час супресивної антиретровірусної терапії та у практично здорових осіб [232]. За допомогою статистичного аналізу було встановлено, що рівні Гал-9 у плазмі крові не тільки корелюють з навантаженнями вірусної РНК у CD4 +Т-клітинах у ВІЛ-інфікованих осіб, але також асоціюються з кількістю і

авідністю циркулюючих антитіл до ВІЛ [233]. Крім того, плазмові рівні Тім-3 збільшуються у пацієнтів з ранньою та хронічною нелікованою ВІЛ-інфекцією [234]. Плазмові рівні Тім-3 і виявлена частота експресуючих Тім-3 дендритних клітин у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією позитивно корелюють з вірусним навантаженням і негативно - з показниками CD4 + Т-клітин [234, 235]. Таким чином, Тім-3 може бути корисним біомаркером дисфункції дендритних клітин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Останні дослідження, у яких всебічно вивчали функцію Гал-9, встановили, що лікування рекомбінантним Гал-9 латентної ВІЛ-інфекції регулює експресію генів молекул, що беруть участь у ініціації транскрипції, ремоделюванні хроматину, процесах промоторно-проксимальних пауз, які є критичними у процесах затримки ВІЛ [233].

Сироваткові рівні саме Гал-9, а не галектину-1 або галектину-3, збільшуються у пацієнтів з гарячкою денге. Однак немає значущої кореляції між сироватковим рівнем Гал-9 і кількістю лейкоцитів або тромбоцитів [218]. Дослідження іншої групи показали, що рівень сироваткового Гал-9 набагато вище у пацієнтів з геморагічною гарячкою денге, ніж у хворих з класичною. У цих дослідженнях проводили покроковий дискримінативний аналіз щодо рівнів у сироватці крові кількох цитокінів і хемокінів для визначення можливих відмінностей між ними у хворих на геморагічну гарячку денге та пацієнтів з класичною гарячкою денге. Навіть під час фази відновлення існує істотний зв'язок між Гал-9 і кількома іншими індукованими вірусом денге інфекційними медіаторами, такими як епідермальний фактор росту, ІЛ-10, ІЛ-8 і фактор росту ендотелію судин [236]. До того ж генетичний нокдаун (методика, що дозволяє знизити експресію гена) Гал-9 у дендритних клітинах призводить до зниження продукції ІЛ-12p40 [237].

Також Гал-9 відіграє роль у регуляції міграції дендритних клітин. Нещодавнє дослідження показало, що нокдаун гену Гал-9 погіршує індуковану вірусом денге міграцію дендритних клітин до хемоаттрактантів CCL19 і CCL21, при тому, що рецептор цих двох хемокінів CCR7 не зазнавав патологічного впливу. Це свідчить

про те, що дефектна міграція Гал-9-дефіцитних клітин може бути викликана інгібуванням CCR7-опосередкованого низхідного передавання сигналу [237].

Використання підходу доставки генів, а саме введення мишам інтраназально, рекомбінантної аденовірусної Гал-9-опосередкованої плазмиди, що інфіковані респіраторно-синцитіальним вірусом, призводить до значного зниження вірусного навантаження, секреції слизу [238].

Враховуючи широкий спектр ефектів Tim-3 і Гал-9 у регулюванні імунних реакцій, зібрані дані вказують, що націлювання на Tim-3 або Гал-9 може мати потенційне терапевтичне застосування проти вірусної інфекції [239].

Таким чином використання Гал-9 для індукування клітинного апоптозу є добре прийнятним підходом при лікуванні онкологічних захворювань [188]; однак можливість застосування цієї концепції для противірусної терапії є у процесі дослідження. Великою проблемою цієї ідеї є те, що на відміну від індукування апоптозу в атипових клітинах, викликається загибель інфікованих вірусом клітин, що може призвести до важкого пошкодження тканини і, таким чином, не є сприятливим [195]. Разом зі зростаючими знаннями про цю молекулу, націлювання на Гал-9 може забезпечити напрямок застосування цих знань для лікування вірусних інфекцій, особливо тих, для яких розвиток терапевтичних засобів є складним. Було встановлено, що у відповідь на інфікування ВГС, Гал-9 продукується моноцитами CD14 +, які у печінці представлені клітинами Купфера. Гал-9 може потім активувати NK-клітини, які лізують CD4 + і CD8 + Т-клітини, що сприяють персистенції інфекції ВГС, незважаючи на нові противірусні засоби, які діють безпосередньо проти ВГС, такі як софосбувір, і дозволяють ліквідувати вірус у 95 % пацієнтів [241].

Таким чином, встановлено вплив Гал-9 на імунну відповідь, формування запалення та розвиток фіброзу у хворих з ХВГС.

### **Висновки до розділу 1.**

Значна поширеність, відсутність специфічної профілактики, переважання субклінічних форм ХВГС обумовлюють необхідність подальшого вивчення цього захворювання. Висока ймовірність розвитку цирозу та ГЦК у хворих, вірогідність



виникнення ускладнень після біопсії печінки потребують вивчення неінвазивних біомаркерів та використання розрахункових формул для орієнтовного встановлення ступеню фіброзу. Важливу інформацію щодо імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації можна отримати при розрахунку відповідних інтегративних показників. На даний час для терапії ХВГС запроваджено використання ПППД замість ПЕГ-ІФН, які є ефективнішими та мають менше побічних ефектів. Але препарати ПППД мають свої обмеження та вплив на різні органи і системи і тому застосовуються обережно при деяких коморбідних станах. Вивчення білкових змін та взаємодій (інтерактомів) є однією з сучасних напрямків науки. Саме це дає змогу не лише вивчити білкові взаємодії, але і встановити вплив різних видів лікування на концентрацію білків, встановити залежність між клініко-лабораторними даними та рівнем білків. Одним з маркерів вірусного ураження клітин є Гал-9. Крім того, встановлено його роль у формуванні імунореактивності, запаленні та розвитку фіброзу печінки. У перспективі Гал-9 зможе використовуватися з діагностичною та/або терапевтичною метою.

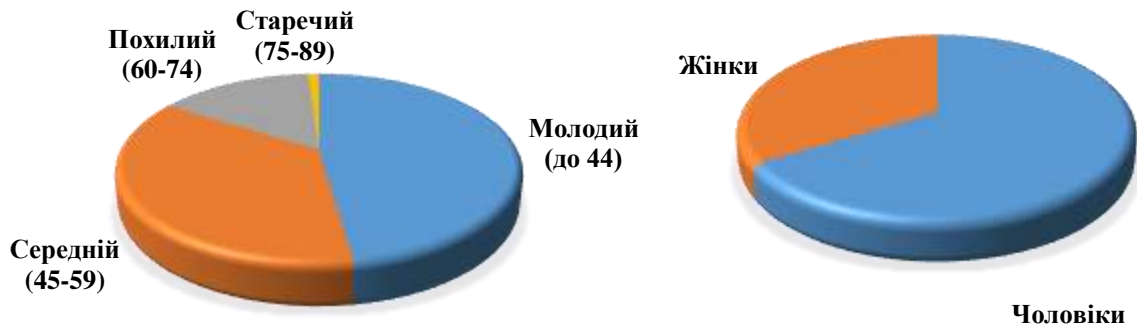
## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Основний напрямок дослідження – вивчення клініко-лабораторних особливостей сучасного перебігу ВГС, епідеміології, імунологічних аспектів, та неінвазивних методів встановлення ступеню фіброзу, а також розрахунку інтегративних показників неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації.

### **2.1 Матеріали дослідження. Характеристика клінічних груп хворих**

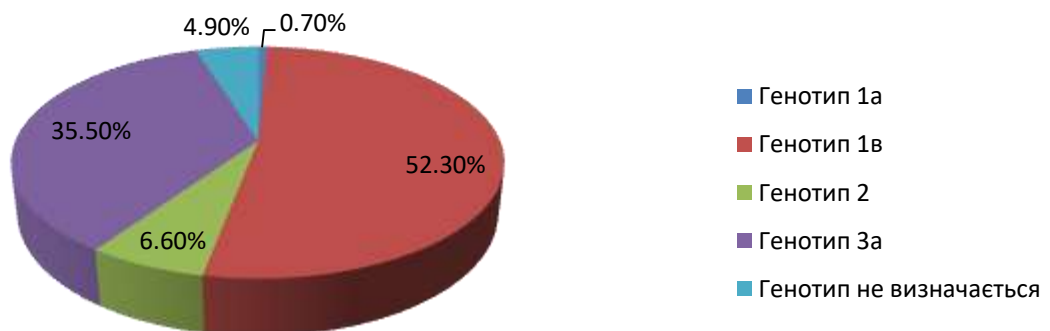
Для проведення дослідження було обстежено 287 пацієнтів з ХВГС, які перебували на лікуванні у інфекційних відділеннях та в гепатологічному центрі Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні імені З. Й. Красовицького (КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького» з 09.04.2020р.), проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбулаторного хворого. 154 пацієнти були обстежені перед ПВТ, у процесі лікування та після закінчення прийому протівірусних препаратів, 133 хворих отримували базисну терапію. Середній вік обстежених склав  $(46,08 \pm 0,75)$  року.

Чоловіків було у 1,84 раза більше, ніж жінок (відповідно 64,8 % і 35,2 %). Особи молодого віку становили 47,74 %, що у 1,3 раза більше, ніж середнього (36,24 %) та у 3,1 раза більше, ніж похилого (14,98 %) віку. Незначна частина пацієнтів були старечого віку (1,04 %) (рис. 2.1). Більшість склали хворі, які проживали у містах (77,35 %), що майже у 3,5 раза більше порівняно із жителями сільської місцевості (22,65 %).



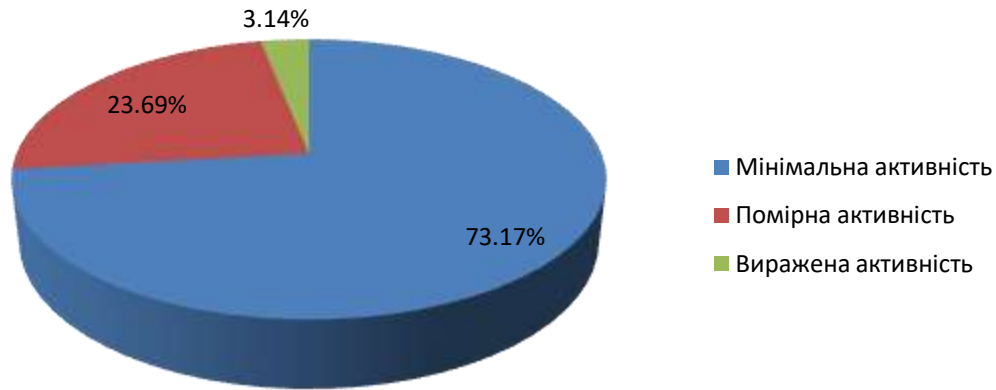
**Рисунок 2.1 - Розподіл хворих за віковими групами (згідно класифікації ВООЗ) та статтю.**

За генотипом пацієнти з ХВГС розподілились наступним чином: більшість хворих мали 1в генотип (52,3 %), у півтора раза менше осіб з 3а генотипом (35,5 %) та найменше було інфікованих з 2 (6,6 %) та з 1а генотипами (0,7 %). У 4,9 % інфікованих генотип вірусу не визначався (рис. 2.2).



**Рисунок 2.2 - Розподіл хворих за генотипом.**

Серед хворих на ХВГС переважали пацієнти з мінімальною активністю (73,17 %), що у 3 рази більше, ніж хворих з помірною активністю (23,69 %), у 3,14 % була виявлена виражена активність (рис. 2.3).



**Рисунок 2.3 - Розподіл хворих за ступенем активності.**

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  $\geq 100$  МО/мл). Пацієнтам проводилось генотипування НСV.

Наукове дослідження виконано з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики». Дизайн дослідження схвалено комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (протоколи № 1/12 від 1 грудня 2017 року та № 1/9 від 14 вересня 2021). У всіх хворих та здорових осіб контрольної групи було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Критеріями залучення у дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність клінічних симптомів характерних для ХВГС (тяжкість в правому підребер'ї, слабкість, зниження працездатності).

2 Лабораторні:

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

Критеріями виключення з дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність гострих чи декомпенсованих станів за основною патологією (декомпенсований цироз печінки);

б) наявність супутньої патології, яка може вплинути на показники неспецифічної імунореактивності, запалення, ендогенної інтоксикації, а також на рівень Гал-9 (інші гострі інфекційні захворювання, запальні захворювання різних органів і систем у стадії загострення, гострі алергічні реакції, злоякісні новоутворення в т. ч. ГЦК, декомпенсований ЦД);

в) виключення хворих, що мають захворювання автоімунної етіології з групи для виявлення концентрації Гал-9;

г) вагітні жінки або пари з неможливістю дотримуватися адекватної контрацепції;

д) прийом лікарських засобів, споживання інєкційних наркотиків.

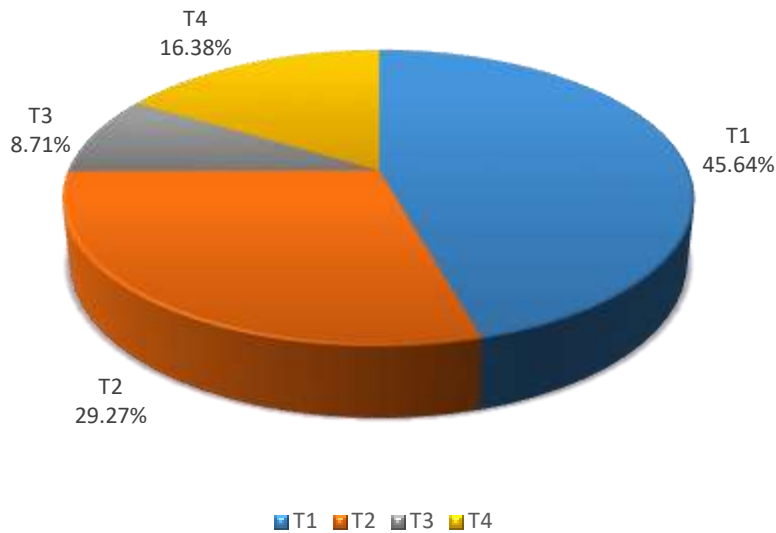
2 Лабораторні:

а) виявлення ДНК вірусу гепатиту В або антитіл до HBcor-Ag.

3 Соціальні:

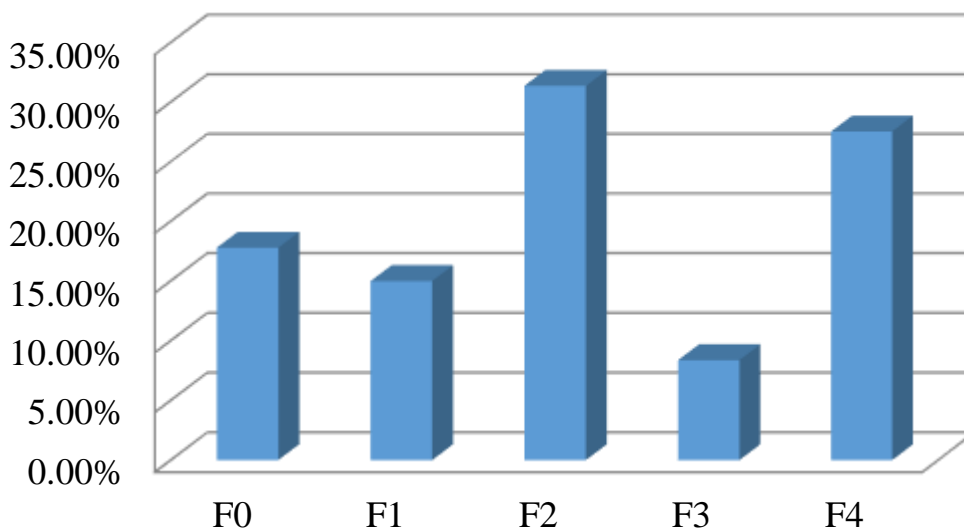
а) відсутність прихильності до лікування.

У залежності від виду протівірусної терапії усі обстежені були розподілені простим структурним методом на чотири групи. Перша група (Т1, 131 обстежених) отримували базисну терапію без використання етіотропних препаратів; друга (група Т2, 84 пацієнти) —Пег-ІФН та рибавірин; третя (Т3, 25 осіб) – Пег-ІФН, рибавірин та софосбувір; четверта (Т4, 47 осіб) - перебували на лікуванні безінтерфероновими схемами (ПППД) (рис. 2.4). Усі пацієнти, які лікувалися ПППД отримали стійку вірусологічну відповідь через 12 тижнів після закінчення терапії.



**Рисунок 2.4 – Розподіл хворих на ХВГС за видом терапії.**

У залежності від ступеня фіброзу за результатами Fibrotest (METAVIR) хворих на ХВГС було розподілено на 5 груп (рис. 2.5): F0 (n=51 особа), F1 (n=43), F2 (n=90), F3 (n=24), F4 (n=79).



**Рисунок 2.5 – Розподіл хворих на ХВГС за ступенем фіброзу.**

Для виявлення концентрації Гал-9 у сироватці крові було залучено 88 осіб. Усі хворі були поділені, у залежності від отримуваного лікування, на 3 групи: базисна терапія (патогенетична та симптоматична) – 20 осіб (G1 група), Пег-ІФН у поєднанні з рибавірином – 24 особи (G2 група), велпатасвір з софосбувіром – 24

особи (G3 група). Концентрація Гал-9 для групи G1 визначалася при госпіталізації, для групи G2 та G3 – після 4 тиж. ПВТ.

## 2.2 Група порівняння

До групи порівняння увійшли 55 практично здорових осіб, які проходили профілактичний медичний огляд в університетській клініці СумДУ у 2018-2019 році. Середній вік обстежених у групі, що здавала клінічний аналіз крові –  $46,11 \pm 2,30$  років, у групі з біохімічним аналізом крові –  $46,91 \pm 2,35$  років. За гендерними особливостями в обох групах переважали чоловіки: у 1,4 раза у першій групі (58,18 %), та у 1,2 раза в другій (56,36 %).

До цієї групи було залучено осіб без гострої та хронічної патології усіх органів і систем та тих, хто не приймав будь-яких препаратів, не вживав алкоголь.

Лабораторні особливості обстежених наведено у таб. 2.1.

**Таблиця 2.1 – Характеристика показників клінічного та біохімічного аналізу крові групи порівняння, *Me* (25 процентиль – 75 процентиль).**

Показник	Група порівняння (n=55/55)
Вік (років)	48,00 (31,00 – 59,00)/ 49,00 (29,00 - 63,00)
Стать (ж/ч)	32/23 та 31/24
Еритроцити ( $1 \times 10^{12}/л$ )	4,66 (4,32-5,05)
Гемоглобін (г/л)	138,00 (130,00-146,00)
Тромбоцити ( $1 \times 10^9/л$ )	221,00 (195,00-265,00)
Лейкоцити ( $1 \times 10^9/л$ )	5,50 (4,80-6,80)
Паличкоядерні (%)	4,00 (3,00-6,00)
Сегментоядерні (%)	55,00 (50,00-59,00)
Еозинофіли (%)	2,00 (1,00-4,00)

Продовження таблиці 2.1	
Базофіли (%)	0,00 (0,00-0,00)
Лімфоцити (%)	31,00 (28,00-34,00)
Моноцити (%)	7,00 (6,00-10,00)
ШОЕ (мм/год)	5,00 (3,00-11,00)
Загальний білок (г/л)	71,30 (68,30-73,90)
Загальний білірубін (мкмоль/л)	14,40 (12,40-17,90)
АЛАТ (МО/л)	22,70 (18,30-28,16)
АсАТ (МО/л)	24,40 (21,40-28,00)
ГГТП (МО/л)	26,00 (18,00-35,00)
ЛФ (МО/л)	90,00 (80,00-112,00)
Креатинін (мкмоль/л)	82,90 (72,90-100,70)
Глюкоза (ммоль/л)	5,20 (4,59-5,70)

Для осіб з групи порівняння було розраховано інтегративні показники неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації (табл. 2.2).

**Таблиця 2.2 – Характеристика інтегративних показників неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації у групі порівняння, *Me* (25 процентиль – 75 процентиль).**

Показник	Група порівняння (n=55)
ШВ	13,83 (13,58-14,56)
Н <sub>ЛФ</sub>	21,05 (18,30-24,15)
<b>Індекси неспецифічної реактивності</b>	
КР	0,57 (0,49-0,66)
ІР	4,63 (3,40-6,40)



Продовження таблиці 2.2	
<b>ІСНМ</b>	7,88 (5,60-10,67)
<b>ІСЛМ</b>	4,25 (3,00-5,83)
<b>І лімф</b>	0,54 (0,47-0,60)
<b>ІСЕЛ</b>	0,08 (0,036-0,11)
<b>ІА</b>	0,99 (0,78-1,18)
<b>ЯІ</b>	0,07 (0,05-0,10)
<b>Індекси активності запалення</b>	
<b>СІЗ</b>	6,95 (6,33-7,69)
<b>ІК</b>	1,85 (1,65-2,11)
<b>ІЛГ</b>	5,17 (4,46-5,76)
<b>ІЛ ШОЕ</b>	1,65 (0,87-2,76)
<b>Індекси ендогенної інтоксикації</b>	
<b>ЛП</b>	0,45 (0,33-0,78)
<b>Іагр</b>	0,63 (0,44-1,09)
<b>ГП</b>	0,46 (0,30-0,70)
<b>ІЗЛК</b>	1,56 (1,38-1,78)
<b>П</b>	0,12 (0,06-0,31)
<b>РВН</b>	11,28 (7,14-16,71)

Концентрацію Гал-9 було визначено у 20 практично здорових осіб. Вона становила 1747,90 (966,45 – 3241,50) пг/мл.

### 2.3 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 (Elite 3, CobasMicros) (для хворих, які отримували специфічні препарати - перед початком ПВТ та на 4 тиж., 12 тиж. ПВТ), біохімічний аналіз крові, що проводився у лабораторії лікарні (ChemWell, COBASEMira). У комерційній лабораторії «СІНЕВО» було проведено серологічні дослідження (ІФА для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ), ПЛР (виявлення РНК HCV, встановлення генотипу вірусу), методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (фібротест (METAVIR), що вираховувався за спеціальною формулою з урахуванням аполіпропротеїну 1А (г/л), гамма-глутамілтрансферази (Од/л), гаптоглобіну (г/л), альфа-2 макроглобуліну (г/л), загального білірубіну (мкмоль/л), статі та віку хворих. Для кожного пацієнта було розраховано APRI та FIB-4, показники неспецифічної імунореактивності, активності запалення та ендогенної інтоксикації. Також було проведено інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП та УЗД ЩЗ), які виконували на ультразвуковому сканері Ultrason Soneus P7. Також була вивчена супутня патологія, її вплив на функціональний стан печінки.

Діагноз хворим був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го та 11-го перегляду та підтверджений виявленням IgG до антигенів вірусу гепатиту С (анти-HCV IgG+) та виявленням у крові пацієнта РНК вірусу (RNA-HCV+) з подальшим генотипуванням. Для виключення інфікованості вірусом гепатиту В та ВІЛ, кров пацієнтів було обстежено на анти-HBcorAg IgG та IgM, а також на АТ до ВІЛ 1/2 методом ІФА.

Ступінь активності визначався за загальноприйнятою Міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994) у залежності від рівня АЛТ.

Діагностику та лікування хворим на ХВГС проводили згідно з рекомендаціями EASL (2018) та уніфікованого клінічного протоколу первинної,

вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С» у дорослих (2016 р).

### 2.2.1 Розрахунок інтегративних показників неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації

Усім обстеженим хворим на основі клінічного аналізу крові за допомогою мобільного додатку для Android були розраховані інтегративні показники [242].

Загальні інтегративні показники.

1 Інтегральний показник тяжкості (ІПТ):

$$\text{ІПВ} = 0,36 \times X1 + 0,0056 \times X2 + 0,01 \times X3 \times (12,42),$$

де ІПТ - інтегральний показник важкості у балах; X1 – температура тіла; X2 - вміст лейкоцитів,  $1 \times 10^9/\text{л}$ ; X3 - швидкість осідання еритроцитів, мм/год; 12,42 - вільний член множинної регресії.

2 Ентропія лейкоцитарної формули крові (Н<sub>лф</sub>):

$$\text{Н}_{\text{лф}} = \sqrt{(\text{ММн} - \text{ММп})^2 + (\text{Мін} - \text{Міп})^2 + (\text{Бн} - \text{Бп})^2 + (\text{Пн} - \text{Пп})^2 + (\text{Сн} - \text{Сп})^2 + (\text{Ен} - \text{Еп})^2 + (\text{Лін} - \text{Ліп})^2 + (\text{Мон} - \text{Моп})^2},$$

де н – значення відповідного показника лейкоцитарної формули, що відноситься до норми для даного віку пацієнта та його статі, п – значення відповідного показника лейкоцитарної формули пацієнта.

#### Індекси неспецифічної реактивності

1 Коефіцієнт резистентності (КР):

$$\text{КР} = \text{Лі} / \text{С},$$

де Лі-лімфоцити, С – сегментоядерні нейтрофіли.

2 Індекс імунореактивності (ІР):

$$\text{ІР} = (\text{Лі} + \text{Е}) / \text{Мо},$$

де Лі – лімфоцити, Е – еозинофіли, Мо – моноцити.

3 Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ):

$$\text{ІСНМ} = (\text{М} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}) / \text{Мо},$$

де М – мієлоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Мо – моноцити.

4 Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ):

$$\text{ІСЛМ} = \text{Лі} / \text{Мо},$$

де Лі – лімфоцити, Мо – моноцити.

5 Лімфоцитарний індекс (Ілімф):

$$\text{Ілімф} = \text{Лі} / \text{Н},$$

де Лі і Н – процентний вміст відповідно лімфоцитів і нейтрофілів у лейкоцитарній формулі.

6 Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів (ІСЕЛ):

$$\text{ІСЕЛ} = \text{Е} / \text{Лі},$$

де Е – еозинофіли, Лі – лімфоцити.

7 Індекс алергізації (ІА):

$$\text{ІА} = (\text{Лі} + 10 \cdot (\text{Е} + 1)) / (\text{Ю} + \text{П} + \text{С} + \text{Мо} + \text{Б}),$$

де Лі – лімфоцити, Е – еозинофіли, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Мо – моноцити, Б – базофіли.

8 Ядерний індекс (ЯІ):

$$\text{ЯІ} = (\text{М} + \text{Ю} + \text{П}) / \text{С},$$

де М – міелоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли.

### ***Індекси активності запалення***

1 Сумарний індекс запалення (СІЗ):

$$\text{СІЗ} = \text{ТЛі} + \text{ТПі} + \text{ТСі} + \text{ТЛК} + \text{ТШОЕ},$$

де ТЛі = температура тіла × кількість лейкоцитів / 100; ТПі = температура тіла × % несегментоядерних нейтрофілів / 100; ТСі = температура тіла × % сегментоядерних нейтрофілів / 1000; ТЛК = температура тіла × % лімфоцитів / 1000; ТШОЕ = температура тіла × ШОЕ / 1000;

2 Індекс Кребса (ІК) розраховували за формулою:

$$\text{ІК} = (\text{П} + \text{С}) / \text{Лі},$$

де П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Лі – лімфоцити.

3 Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ):

$$\text{ІЛГ} = \text{Лі} \cdot 10 / (\text{М} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С} + \text{Е} + \text{Б}),$$

де Л – лімфоцити, М – мієлоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Е – еозинофіли, Б - базофіли.

4 Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛ ШОЕ):

$$\text{ІЛ ШОЕ} = \text{Л} \cdot \text{ШОЕ} / 100,$$

де Л – лейкоцити, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

### **Індекси інтоксикації**

1 Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ):

$$\text{ЛІІ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \cdot (\text{Пл} + 1) / (\text{Лі} + \text{Мо}) \cdot (\text{Е} + 1),$$

де М – мієлоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Пл – плазмоцити, Лі – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли.

2 Індекс агресії (Іагр):

$$\text{Іагр} = (\text{ЛІІ} \times 100) / \text{загальний білок (г/л)},$$

де ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа.

3 Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) визначали за формулою:

$$\text{ГПІ} = \text{ЛІІ} \cdot \text{Кшое} \cdot \text{Кл},$$

де Кшое – поправний коефіцієнт, який визначається за показаннями ШОЕ (Кшое дорівнює 0,9 при ШОЕ до 5 мм/год, при підвищенні ШОЕ від 5 мм/год до 30 мм/год коефіцієнт зростає на 0,1, при збільшенні ШОЕ на кожні 5 мм/год, а при ШОЕ більше 30 мм/год – на 0,2 на кожні 5 мм/год), Кл – поправний коефіцієнт, що розраховується за кількістю лейкоцитів (Кл при кількості лейкоцитів  $5-8 \cdot 10^9/\text{л}$  дорівнює 1, при підвищенні її на одиницю вище  $8 \cdot 10^9/\text{л}$  Кл збільшується на 0,1, а при кількості лейкоцитів більше  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  – на 0,2, при підвищенні їх вмісту на одиницю).

4 Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК):

$$\text{ІЗЛК} = (\text{Е} + \text{Б} + \text{Н}) / (\text{Мо} + \text{Л}),$$

де Е - еозинофіли, Б - базофіли, Н – нейтрофіли, Мо – моноцити, Л – лімфоцити.

5 Показник інтоксикації (ПІ):

$$\text{ПІ} = (\text{ЛІІ} \cdot \text{Лк} \cdot \text{ШОЕ}) / 100,$$

де ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації, Лк – лейкоцити, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

6 Реактивна відповідь нейтрофілів (РВН):

$$РВН=(М+Ю+1) \cdot П \cdot С / (Лі+Б+Мо) \cdot Е,$$

де М – міелоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Лі – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли, Б - базофіли.

Використовуючи результати біохімічного аналізу крові, було розраховано коефіцієнт де Рітіса = АСТ/АЛТ.

### **2.3.1 Встановлення ступеню фіброзу печінки з використанням неінвазивних методів діагностики за допомогою мобільного додатку для Android**

При роботі з хворими на ХВГС перед лікарями найчастіше постає завдання визначення стадії фіброзу печінки. Для визначення стадії фіброзу нерідко використовується біопсія печінки. Однак, дана процедура має ряд недоліків, тому, останнім часом також стали застосовуватися неінвазивні методики діагностики фіброзу (по аналізах крові і за допомогою проведення фіброеластометрії).

Для створення додатку було використано загальнодоступні формули, для розрахунку фібротесту та індексів (APRI-тест (AST to Platelet Ratio Index), Fibrotest за METAVIR, FIB-4 (Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis), Fibroindex (Fibrosis Index), Forns (за прізвиськом першовідкривача), FPI (Fibrosis Probability Index), GUCI (Gotebo'rg University Cirrhosis Index), PGA (від перших літер показників, що враховуються Протромбіновий час, Гамма-ГТ, Аполіпопротеїн А1, Альфа-2-макроглобулін) та ступінь цирозу за Чайлд-Пью).

З технічної точки зору для розробки було використано Android SDK версії 27. Розробка додатку здійснювалася в інтегрованому середовищі розробки Android Studio. Мова програмування - Java. Для зберігання результатів використана локальна система управління базами даних SQLite. Для тестування правильності реалізації алгоритмів задіяна методика unit із використанням бібліотеки JUnit 5.

Для встановлення ступеню фіброзу до мобільного додатку були внесені наступні тести.

$$1 \quad \text{APRI} = \text{ACT} \times 100 / (\text{верхня межа ACT}) \times \text{тромбоцити} (10^9 / \text{л})$$

Якщо було отримано значення більше 1,0, то ймовірність значного фіброзу висока, якщо менше 0,5, то низька.

$$2 \quad \text{FIB-4} = \text{вік (років)} * \text{ACT} / \text{тромбоцити} (10^9 / \text{л}) * \text{sqrt (АЛТ)}$$

Якщо значення менше 1,45, то ймовірність значного фіброзу низька (90 %).  
Якщо значення більше 3,25, то висока.

$$3 \quad \text{FibroIndex} = 1,738 - 0,0064 \times \text{Тромбоцити} (10^9 / \text{л}) + 0,005 \times \text{ACT (Од / л)} + 0,463 \times \text{Гамма-глобулін (г/дл)}$$

Якщо значення більше 2,25, то ймовірність фіброзу більше F1 - близько 90 %.  
Якщо значення менше 1,25, то ймовірність відсутності фіброзу вище F1 становить 87 %.

$$4 \quad \text{Forns} = 7,811 - 3,131 \times \ln (\text{тромбоцити}) + 0,781 \times \ln (\text{ГГТП}) + 3,467 \times \ln (\text{вік}) - 0,014 * (\text{холестерин, мг / дл}).$$

Значення тесту менше ніж 4,2 відповідає відсутності фіброзу (менше F1) з ймовірністю 96 %.

$$5 \quad \text{FPI} = \exp (\text{logodds}) / (1 + \exp (\text{logodds})), \text{ де } \text{logodds} = -10,929 + (1,827 \times \ln(\text{ACT}) + 0,081 \times \text{вік}) + 0,768 \times (\text{вживання алкоголю } 0-2) + 0,385 \times \text{НОМА-IR} - 0,447 \times \text{холестерин (ммоль / л)},$$

де вживання алкоголю у минулому: 0 балів - <10 грам в день, 1 бал - 10-40 грам в день, 2 бали -> 40 грам в день

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза (ммоль / л)} * \text{інсулін (мкЕД / мл)} / 22.5$$

Якщо індекс FPI менше 0,2, то ймовірність значного фіброзу низька, якщо більше 0,8 - висока.

Для встановлення класу цирозу чи вірогідності його розвитку у додатку було використано наступні показники: клас цирозу за Чайлд-П'ю, GUCI, PGAA.

1 Для розрахунку класу цирозу за Чайлд-П'ю обирали відповідні дані з випадючих списків: відомості про асцит, печінкову енцефалопатію, рівень загального білірубину, альбуміну плазми, ПТТ.

У залежності від ступеня компенсації цирозу, маємо один з трьох класів цирозу печінки (А, В або С). Сума балів 5-6 відповідає класу А, при сумі 7-9 - клас В, а при загальній сумі в 10-15 балів виставляється клас С.

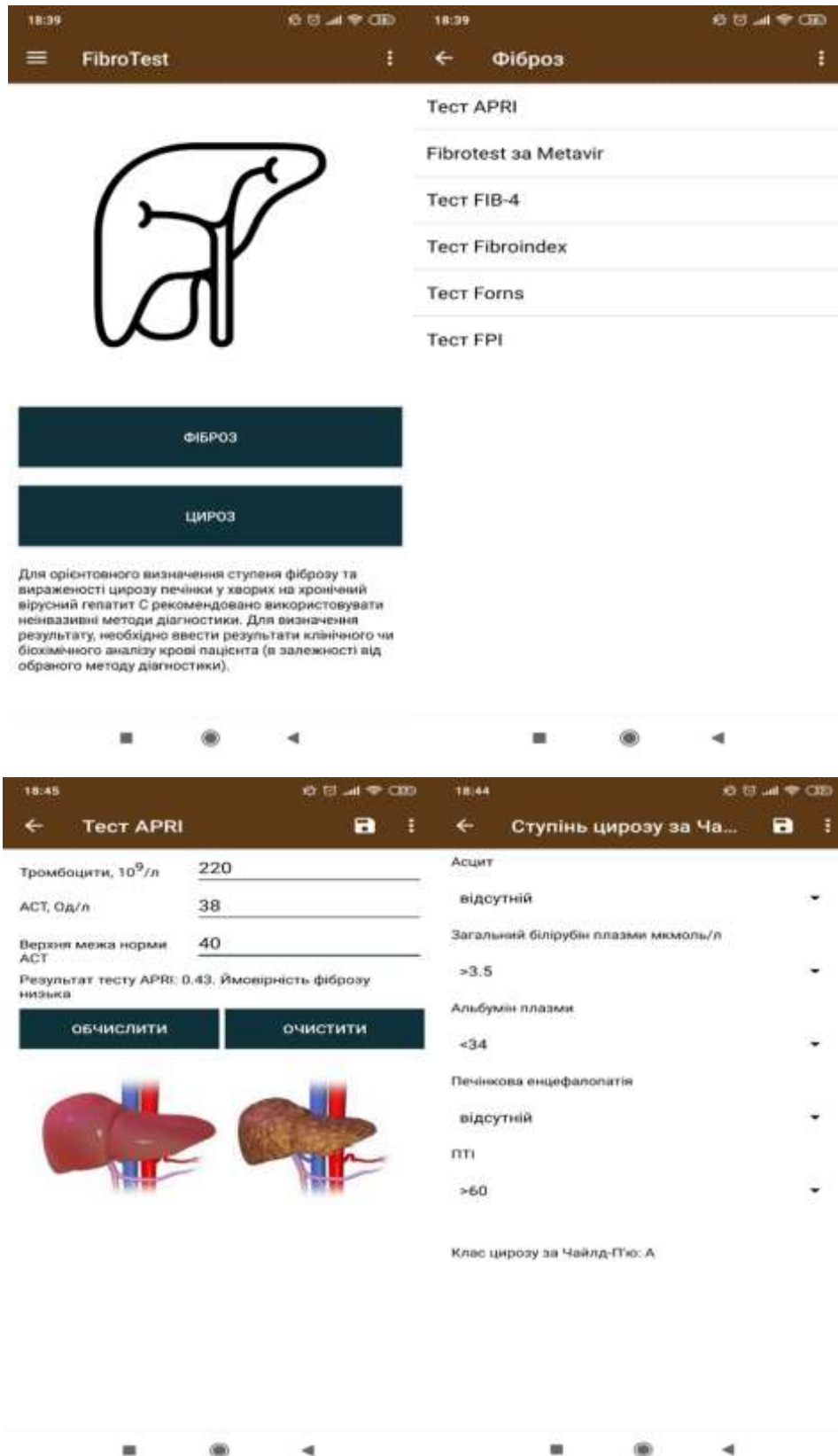
2 Щоб розрахувати тест GUCI, у відповідних віконечках додатку вводили значення кількості тромбоцитів, АсАТ (у т. ч. верхньої межі норми АсАТ) та МНО.  $GUCI = АСТ / (\text{верхня межа АСТ}) \times (ПТІ) \times 100 / \text{тромбоцити} (10^9 / \text{л})$ .

Якщо значення менше 1, ймовірність наявності цирозу мала (близько 20 %).

3 Тест РГАА розраховувався з використанням наступних даних: ПТІ, ГГТП, аполіпропротеїну,  $\alpha$ -2-макроглобуліну.

У результаті розрахунків отримуємо дані про ймовірність наявності мінімальних змін чи норми у печінці, про ймовірність алкогольного гепатиту або фіброзу та про ймовірність цирозу.





**Рисунок 2.6 – Фото екрана телефона при використанні мобільного додатку для розрахунку неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки**

### **2.3.2 Визначення концентрації Гал-9 у сироватці крові методом ІФА та розрахунок кореляційних зв'язків з іншими клініко-лабораторними даними та інтегративними показниками**

Для проведення дослідження використовувалася сироватка крові 88 пацієнтів, хворих на ХВГС. Венозна кров забрана у вакутайнери з активатором згортання та гелем та відцентрифугована при 1500 об/хв., відібрана надосадова рідина [243]. Пробірки зберігались при температурі (-20°C).

Безпосередньо для виявлення Гал-9 використовувався набір для імуноферментного аналізу (ELISA) (призначений для кількісного визначення людського Гал-9 усупернатантах клітинних культур, лізата клітин, гомогенатах тканин, сироватці та плазмі(ab213786)).

Набір ELISA заснований на стандартній технології імуноферментного аналізу. Моноклональні антитіла миші, специфічні до Гал-9, попередньо нанесені на 96-лункові планшети. Рівень лектину визначали за допомогою імуноферментного аналізу типу «сендвіч» згідно з протоколом до набору «Human Calectin-9 ELISA Kit». Сироватку пацієнтів було розведено вдвічі. Після підготовки усіх реагентів, зразків та стандартів згідно інструкції, було додано 100 мкл стандарту, інкубовано при 37° С протягом 90 хв. Далі було додано 100 мкл біотинильованого антитіла до всіх лунок, інкубовано при 37° С протягом 60 хв. Після цього було промито кожен лунку три рази 300 мкл 0,01 TBS. Додано 100 мкл робочого розчину ABC та інкубовано при 37° С протягом 30 хв. Пізніше було промито кожен лунку п'ять разів 300 мкл 0,01M TBS, додано 90 мкл підготовленої ТМВ, інкубовано при 37° С у темряві протягом 25 хв. Далі було додано стоп-розчин ТМВ 100 мкл і зчитано мікропланшет ІФА-аналізатором (Thermo Scientific Multiskan FC) при 450 нм протягом 30 хв.

### **2.3.3 Методи статистичного аналізу**

Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці з використанням методів непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2010 та 2016. Статистичний аналіз

проводився з використанням програми IBM SPSS Statistics v.23 (розробник - IBM Corporation).

Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Шапіро-Уїлка (при числі досліджуваних менше 50) або критерій Колмогорова-Смірнова (при числі досліджуваних більше 50).

Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього і верхнього кватилей (Q1-Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток.

Для порівняння незалежних сукупностей використовувався U-критерій Манна-Уїтні. Розраховані значення U-критерію Манна-Уїтні порівнювалися з критичними при заданому рівні значущості: в тому випадку, якщо розраховане значення U дорівнювало або менше критичного, визнавалася статистична значимість відмінностей. При порівнянні декількох вибірок кількісних даних, використовувався критерій Краскела-Уолліса, який є непараметричною альтернативою однофакторного дисперсійного аналізу. У тому випадку, якщо розраховане значення критерію Краскела-Уолліса перевищувало критичне, відмінності показників вважалися статистично значущими. У іншому випадку визнавалася вірною нульова гіпотеза.

Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона, що дозволяє оцінити значимість відмінностей між фактичною кількістю випадків або якісних характеристик вибірки, що потрапляють в кожну категорію, і теоретичною кількістю, яку можна очікувати в досліджуваних групах при справедливості нульової гіпотези.

Значення критерію  $\chi^2$  порівнювалися з критичними значеннями для  $(r - 1) \times (c - 1)$  числа ступенів свободи. У тому випадку, якщо отримане значення критерію  $\chi^2$  перевищувало критичне, було зроблено висновок про наявність статистичного взаємозв'язку між досліджуваним фактором ризику і результатом при відповідному рівні значущості.

З метою перевірки відмінностей між двома порівнюваними парними вибірками нами застосовувався W-критерій Вілкоксона. При цьому для кожного пацієнта обчислювалася величина зміни ознаки. Якщо розраховане значення W було менше або дорівнює критичного, робився висновок про наявність статистичної значущості відмінностей порівнюваних вибірок.

Для вивчення зв'язку між явищами, представленими кількісними даними, використовувався непараметричний метод - розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Якщо розраховане значення t було менше критичного при заданому числі ступенів свободи і рівні значущості, робився висновок про відсутність статистичної значущості взаємозв'язку. Якщо більше - то кореляційний зв'язок вважався статистично значущим. Значення коефіцієнта кореляції  $\rho$  інтерпретувалися відповідно до шкали Чеддока.

Для створення прогнозу фіброзу від значення FIB-4 використовувався метод спрощеного варіанту дискримінантного аналізу. Було розраховано центроїди (середні арифметичні індекса для кожного ступеня фіброзу). Потім знайдено константи дискримінації для кожної пари (середнє арифметичне двох сусідніх центроїдів). Відстань між константами дискримінації відповідає діапазонам значень індекса для кожного конкретного ступеню фіброзу. Для кожного ступеню розраховано  $Se$ ,  $Sp$  та коефіцієнт кореляції [244, 245, 246, 247].

З метою встановлення ефективності впливу кількісного показника (значення індексу, концентрація Гал-9 і т.д.) на формування якісного показника (цирозу, спленомегалії, наявності автоімунних відхилень) застосовувався ROC-аналіз з пошуком точки відсічення. Для оцінки діагностичної ефективності тесту проводилася його перевірка репрезентативній групі пацієнтів, з віднесенням кожного випадку до однієї з чотирьох наступних категорій: TP (True Positive) – істинно позитивний результат, TN (True Negative) – істинно негативний результат, FP (False Positive) – хибно позитивний результат або помилка помилкової тривоги, FN (False Negative) - хибно негативні результати або помилка пропуску цілі (табл. 2.7).

**Таблиця 2.3 – Результати тестування репрезентативної групи.**

Істинна ознака	Результат тестування	
	рішення – «Є ознака»	рішення – «Відсутня ознака»
Клас V1 – «Є ознака»	TP	FN
Клас V2 – «Відсутня ознака»	FP	TN

Далі розраховувалася чутливість та специфічність тесту. Чутливість (Sensitivity, Se) визначається часткою попередньо верифікованої наявної ознаки, які тестом визнані позитивним результатом (тобто з наявністю ознаки; клас V1)

$$Se = TP / (TP + FN)$$

а специфічність (Specificity, Sp) визначається часткою випадків з відсутністю ознаки, які тестами віднесені до групи з негативним результатом (тобто з відсутністю ознаки, клас V2)

$$Sp = TN / (TN + FP)$$

Маючи ці характеристики, можна представити результати іспиту в двовимірному ROC-просторі, в якому по осі ординат відкладаються значення Se, а по осі абсцис - значення Sp. Таким чином, діагностичний тест (бінарний класифікатор) з фіксованими операційними характеристиками відображається точкою в ROC-просторі.

Ідеальний тест розташований в точці з координатами (0, 1) ROC-простору. Такий тест завжди приймає істинно позитивний результат без помилкової тривоги, а значить, відносить всіх осіб з наявністю ознаки до відповідного класу, абсолютно не зараховуючи до них осіб з відсутністю ознаки.

Таким чином, діагностично цінні тести знаходяться в лівому верхньому кутку ROC-простору: чим ближче точка, яка визначається операційними характеристиками Se та Sp, до координати (0, 1), тим ефективніший тест.

Важливе значення має площа під кривими AUC (Area Under Curve). Теоретично вона змінюється від 0 до 1,0, але практично 0,5 оцінюється як безкорисний класифікатор), а 1,0 - як ідеальна модель. Це значення становить

площу під багатогранником, обмеженим праворуч і знизу осями координат і зліва вгорі - експериментально отриманими точками [248, 249, 250].

### **Висновки до розділу 2.**

Нами було обстежено 287 пацієнтів з ХВГС та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбулаторного хворого. З них 109 осіб перебували на інтерфероновмісній терапії (85 – подвійна, 24 – потрійна), 45 осіб лікувалися ПППД, 133 хворих не отримували специфічного лікування. Середній вік обстежених склав ( $46,08 \pm 0,75$ ) року. Переважали чоловіки, особи молодого віку та ті, що проживають у містах.

Нами було проведено збір епідеміологічного анамнезу, анамнезу хвороби та життя, фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, серологічні дослідження, ПЛР, встановлення ступеню фіброзу печінки розрахунок загальних інтегральних показників, неспецифічної імунореактивності, активності запалення та ендогенної інтоксикації, інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП та УЗД ЩЗ). Також була вивчена супутня патологія, її вплив на функціональний стан печінки.

Для виявлення концентрації галектину 9 у сироватці крові було залучено 88 пацієнтів. Виявлення білка проводилось методом ІФА.

До контрольної групи увійшли 55 практично здорових осіб, які проходили профілактичний медичний огляд в університетській клініці СумДУ у 2018-2019 роках. З них у 20 визначено концентрацію Гал-9. Усі середні показники цієї групи відповідали загальноприйнятим нормам.

Статистична обробка проводилась у програмному забезпеченні комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2010 та IBM SPSS Statistic 23.

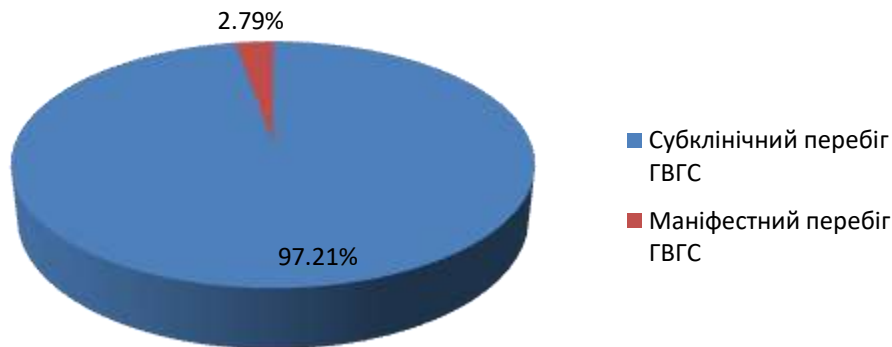
### **ПУБЛІКАЦІЇ**

1. Lishnevskaya A.G., Chemych M.D., Berest O.V. et al. "Correlation between the results of calculating different types of fibrotest using the mobile application for Android." Biomedical perspectives: abstract book of international scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists (Sumy, October 16-18, 2019). - Sumy: Sumy State University. - 2019. – P. 129.

## РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ТА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ

### 3.1 Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С

У більшості хворих на ХВГС був субклінічний перебіг гострого гепатиту і були виявлені під час профілактичного медичного огляду (97,21 %) і лише 2,79 % пацієнтів мали у анамнезі ГВГС (рис. 3.1). З усіх обстежених 9,04 % мали гострий вірусний гепатит А в анамнезі.

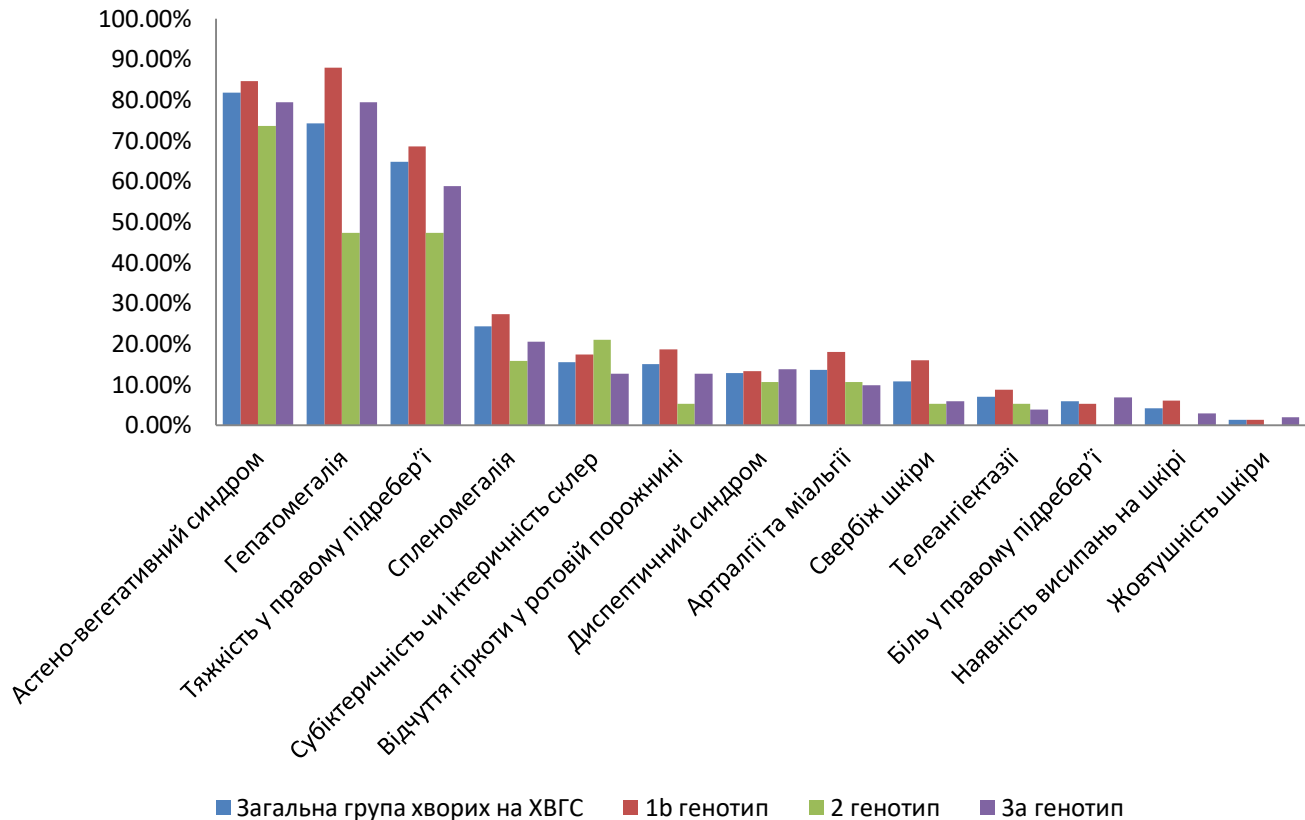


**Рисунок 3.1 – Розподіл хворих за перебігом ГВГС.**

Більшість пацієнтів відмічали кілька можливих шляхів інфікування HCV, але були й такі, яким встановити його не вдалося. Основну позицію займали медичні втручання і лікування у стоматолога (61,67 % і 61,32 % відповідно), на другому місці знаходились переливання крові (25,78 %) і процедури по догляду і декору (татуювання, пірсинг, манікюрні процедури, гоління небезпечною бритвою, 25,09 %). Вагому частку серед обстежених становили донори (24,39 %). 7,57 % обстежених були споживачами ін'єкційних наркотиків. Невелика кількість хворих була медичними працівниками, які мали контакт з кров'ю (2,79 %), знаходилась на гемодіалізі (2,09 %), зазначала статевий шлях, як можливу причину інфікування (0,70 %).

Основні клінічні ознаки встановлені при огляді були наступними: астено-вегетативний синдром, тяжкість у правому підребер'ї, субіктеричність або

пожовтіння склер, відчуття гіркоти у роті, диспептичний синдром, артралгії та міалгії, свербіж шкіри, телеангіектазії, біль/тяжкість у правому підребер'ї, наявність висипань на шкірі, жовтяниця. При об'єктивну обстеженні у пацієнтів виявлено збільшення розмірів печінки і селезінки (рис. 3.2).



**Рисунок 3.2 – Виразність клінічної симптоматики у хворих на ХВГС.**

Порівнюючи загальну вибірку з групою пацієнтів з 1в генотипом HCV встановлено, що останні у 1,2 раза частіше мали телеангіектазії, достовірної різниці між іншими ознаками не спостерігалось (табл. 3.1).

У пацієнтів з 2 генотипом зовсім не зустрічалися підвищений дискомфорт в лівому підребер'ї, висипання на шкірі і жовтяниця. Рідше, ніж у загальній групі зустрічалася: у 2,9 раза - гіркота у роті, вдвічі - свербіж шкіри, у 1,6 - гепатомегалія, у 1,5 - спленомегалія, у 1,4 - тяжкість у правому підребер'ї. Частіше - у 1,4 раза, ніж у загальній групі зустрічалася субіктеричність або пожовтіння склер. Не встановлено достовірної різниці виразності цих клінічних ознак у порівнянні із загальною групою, крім гепатомегалії ( $p < 0,05$ ).



У інфікованих 3а генотипом вірусу рідше порівняно з загальною групою спостерігались: свербіж шкіри, телеангіектазії - у 1,8 раза, артралгії та міалгії - у 1,5 раза, висипання - у 1,4 раза, субіктеричність/пожовтіння склер та відчуття гіркоти у роті - у 1,2 раза, але жодна з клінічних ознак достовірно не відрізнялася від загальної групи. Таким чином, клінічні ознаки не залежали від генотипу ВГС, групи були однорідними (табл. 3.1).

**Таблиця 3.1 – Характеристика клінічних симптомів та синдромів у хворих на ХВГС, у залежності від генотипу вірусу, %.**

Клінічний симптом/синдром	Загальна група хворих на ХВГС (n=287)	Хворі на ХВГС		
		1в генотип (n=150)	2 генотип (n=19)	3а генотип (n=102)
Астено-вегетативний синдром	81,88	84,67	73,68 *	79,41
Гепатомегалія	74,21	88,00	47,37 *	79,41
Тяжкість у правому підребер'ї	64,76	68,67	47,37	58,82
Спленомегалія	24,39	27,33	15,79	20,59
Субіктеричність чи іктеричність склер	15,58	17,33	21,05	12,75
Відчуття гіркоти у ротовій порожнині	14,98	18,67	5,26	12,75
Диспептичний синдром	12,89	13,33	10,57	13,73
Артралгія та міалгія	13,58	18,00	10,57	9,80
Свербіж шкіри	10,80	16,00	5,26	5,88
Телеангіектазії	6,97	8,67 *	5,26	3,92
Біль у правому підребер'ї	5,92	5,33	0,00	6,86
Наявність висипань на шкірі	4,18	6,00	0,00	2,94
Жовтушність шкіри	1,39	1,33	0,00	1,96

Примітка: \* - достовірна різниця за критерієм  $\chi^2$  у порівнянні з загальною групою хворих на ХВГС

У всіх хворих на ХВГС показники червоної крові (еритроцити, гемоглобін) мали незначні коливання, були у межах норми та не відрізнялися від даних групи порівняння (табл. 3.2). Середня кількість тромбоцитів у пацієнтів з ХВГС була

меншою у 1,3 раза ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). У загальній групі хворих перед початком лікування, середня кількість лейкоцитів була у нормі; ШОЕ – у 1,4 раза вище, ніж у групі порівняння. У лейкоцитарній формулі не відрізнялися від норми середні показники: паличкоядерних лейкоцитів, еозинофілів, базофілів, моноцитів. У той же час, вміст сегментоядерних нейтрофілів був у 1,4 раза меншим, а кількість лімфоцитів - більшою у 1,1 раза ніж у групі порівняння.

При співставленні показників клінічного аналізу крові у хворих з різними генотипами, було встановлено - менша кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну у пацієнтів з 2 генотипом у 1,1 раза ніж у групі порівняння і у загальній групі хворих на ХВГС.

В осіб з різними варіантами генотипів ХВГС (1в, 2 і 3а) спостерігалася достовірно менша, ніж у групі порівняння, кількість: тромбоцитів (відповідно у 1,2; 1,4; 1,3 раза), сегментоядерних нейтрофілів (відповідно у 1,2; 1,2; 1,3 раза); та достовірно більша кількість лімфоцитів (відповідно у 1,1; 1,2; 1,2 раза, табл. 3.2).

**Таблиця 3.2 – Характеристика показників клінічного аналізу крові у хворих на ХВГС у групах з різним генотипом вірусу, *Me* (25 процентиль – 75 процентиль).**

Показник	Група				
	порівняння (n=55)	хворі на ХВГС			
		загальна (n=287)	1в генотип (n=150)	2 генотип (n=19)	3а генотип (n=102)
<b>Еритроцити</b> ( $1 \times 10^{12}/л$ )	4,66 (4,32-5,05)	4,61 (4,24-5,09) ( $p_1=0,660$ )	4,75 (4,32-5,19) ( $p_1=0,647$ ; $p_2=0,252$ )	4,34 (4,13-4,64) ( $p_1=0,009^*$ ; $p_2=0,030^{**}$ )	4,64 (4,29-5,15) ( $p_1=0,835$ ; $p_2=0,767$ )
<b>Гемоглобін (г/л)</b>	138,00 (130,00- 146,00)	142,00 (128,00- 153,00) ( $p_1=0,297$ )	144,00 (130,00- 150,00) ( $p_1=0,060$ ; $p_2=0,226$ )	128,00 (123- 142,00) ( $p_1=0,039^*$ ; $p_2=0,015^{**}$ )	140,00 (131,00- 152,25) ( $p_1=0,437$ ; $p_2=0,08$ )
<b>Тромбоцити</b> ( $1 \times 10^9/л$ )	221,00 (195,00- 265,00)	176,00 (138,00- 219,00) ( $p_1=0,000^*$ )	183,00 (141,50- 223,25) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,217$ )	154,00 (141,00- 216,00) ( $p_1=0,002^*$ ; $p_2=0,820$ )	173,50 (135,75- 225,00) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,362$ )

Продовження таблиці 3.2					
1	2	3	4	5	6
<b>Лейкоцити</b> ( $1 \times 10^9/\text{л}$ )	5,50 (4,80-6,80)	5,36 (4,27-6,49) ( $p_1=0,077$ )	5,42 (4,34-6,70) ( $p_1=0,283$ ; $p_2=0,177$ )	5,38 (3,97-6,92) ( $p_1=0,322$ ; $p_2=0,861$ )	5,32 (4,29-6,48) ( $p_1=0,072$ ; $p_2=0,669$ )
<b>Паличкоядерні</b> (%)	4,00 (3,00-6,00)	4,00 (2,00-5,00) ( $p_1=0,278$ )	3,00 (2,00-5,00) ( $p_1=0,423$ ; $p_2=0,511$ )	3,00 (1,00-5,00) ( $p_1=0,064$ ; $p_2=0,194$ )	3,50 (2,00-5,00) ( $p_1=0,364$ ; $p_2=0,894$ )
<b>Сегментоядерні</b> (%)	55,00 (50,00-59,00)	48,00 (39,00-56,00) ( $p_1=0,000$ )*	47,00 (39,00-58,00) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,052$ )	47,00 (41,00-53,00) ( $p_1=0,004$ *; $p_2=0,302$ )	44,00 (35,00-53,00) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,563$ )
<b>Еозинофіли</b> (%)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-3,00) ( $p_1=0,240$ )	2,00 (1,00-3,00) ( $p_1=0,080$ ; $p_2=0,301$ )	2,00 (1,00-3,00) ( $p_1=0,226$ ; $p_2=0,590$ )	2,00 (1,00-4,00) ( $p_1=0,296$ ; $p_2=0,837$ )
<b>Базофіли</b> (%)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,070$ )	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,100$ ; $p_2=0,051$ )	0,00 (0,00-0,00) ( $p_1=0,073$ ; $p_2=0,736$ )	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,050$ ; $p_2=0,721$ )
<b>Лімфоцити</b> (%)	31,00 (28,00-34,00)	35,00 (28,00-40,00) ( $p_1=0,000$ )*	33,5 (26,00-42,00) ( $p_1=0,035$ *; $p_2=0,354$ )	36,00 (28,00-38,00) ( $p_1=0,025$ *; $p_2=0,647$ )	35,50 (28,75-39,00) ( $p_1=0,004$ *; $p_2=0,456$ )
<b>Моноцити</b> (%)	7,00 (6,00-10,00)	8,00 (6,00-10,00) ( $p_1=0,886$ )	7,00 (5,75-10,00) ( $p_1=0,766$ ; $p_2=0,812$ )	8,00 (4,00-12,00) ( $p_1=0,628$ ; $p_2=0,522$ )	7,00 (5,00-9,00) ( $p_1=0,398$ ; $p_2=0,330$ )
<b>ШОЕ (мм/год)</b>	5,00 (3,00-11,00)	7,00 (4,00-14,00) ( $p_1=0,002$ *)	6,00 (4,00-11,75) ( $p_1=0,150$ ; $p_2=0,818$ )	7,00 (5,00-22,00) ( $p_1=0,055$ ; $p_2=0,115$ )	6,00 (4,00-9,00) ( $p_1=0,309$ ; $p_2=0,019$ *)

Примітка: достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні у порівнянні з: \* - групою порівняння; \*\* - з загальною групою хворих на ХВГС

Вміст еритроцитів у крові у групах з різними ступенями активності був однаковим. У групі пацієнтів, які мали мінімальний ступінь активності, у порівнянні зі здоровими визначалася менша кількість тромбоцитів (у 1,2 раза), лейкоцитів (у 1,1 раза), сегментоядерних нейтрофілів (у 1,2 раза) і більше лімфоцитів (у 1,1 раза) (табл. 3.3). У хворих з помірною активністю виявлялася менша кількість тромбоцитів (у 1,3 раза) та більший вміст лімфоцитів (у 1,2 раза) ніж у групі порівняння. У групі пацієнтів з вираженою активністю, був у 2 рази

менший відсотковий вміст еозинофілів, ніж у групі порівняння, але він не відрізнявся від загальної групи хворих.

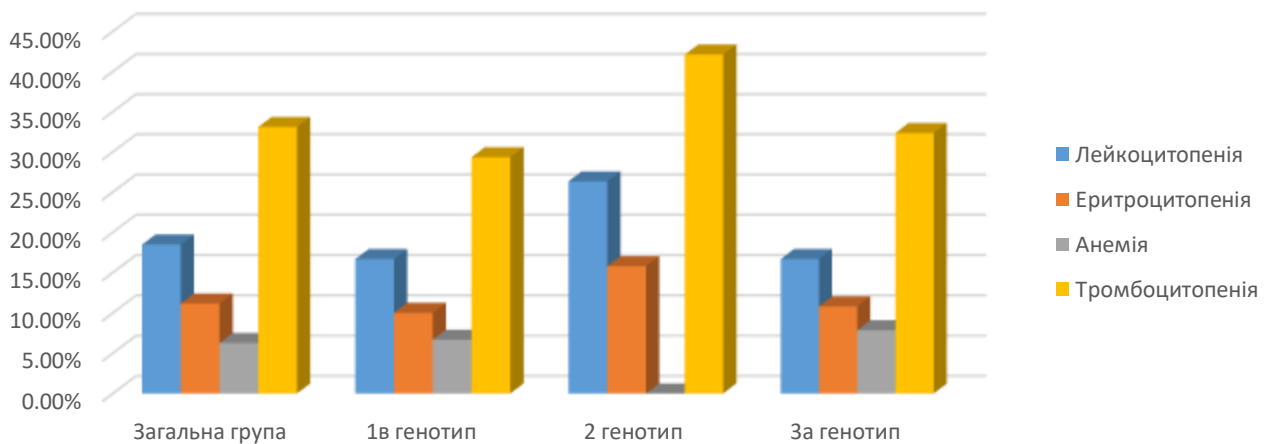
**Таблиця 3.3 – Характеристика показників клінічного аналізу крові у хворих на ХВГС у групах з різними ступенями активності процесу у печінці, *Me* (25 процентиль – 75 процентиль).**

Показник	Група				
	порівняння (n=55)	хворі на ХВГС			
		загальна (n=287)	мінімальна активність (n=210)	помірна активність (n=68)	виражена активність (n=9)
<b>Еритроцити</b> ( $1 \times 10^{12}/л$ )	4,66 (4,32-5,05)	4,61 (4,24-5,09) ( $p_1=0,660$ )	4,60 (4,20-5,09) ( $p_1=0,495$ ; $p_2=0,689$ )	4,74 (4,33-5,18) ( $p_1=0,673$ ; $p_2=0,322$ )	4,52 (4,30-4,85) ( $p_1=0,524$ ; $p_2=0,634$ )
<b>Гемоглобін (г/л)</b>	138,00 (130,00- 146,00)	142,00 (128,00- 153,00) ( $p_1=0,297$ )	140,00 (128,00- 152,25) ( $p_1=0,618$ ; $p_2=0,433$ )	146,00 (132,50- 157,75) ( $p_1=0,082$ ; $p_2=0,096$ )	142,00 (125,00- 154,00) ( $p_1=0,735$ ; $p_2=0,920$ )
<b>Тромбоцити</b> ( $1 \times 10^9/л$ )	221,00 (195,00- 265,00)	176,00 (138,00- 219,00) ( $p_1=0,000$ )*	180,00 (136,00- 217,25) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,994$ )	167,50 (141,00- 219,00) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,792$ )	182,00 (158,50- 240,50) ( $p_1=0,027$ *; $p_2=0,402$ )
<b>Лейкоцити</b> ( $1 \times 10^9/л$ )	5,50 (4,80-6,80)	5,36 (4,27-6,49) ( $p_1=0,077$ )	5,32 (4,27-6,21) ( $p_1=0,044$ *; $p_2=0,651$ )	5,50 (4,23-6,69) ( $p_1=0,361$ ; $p_2=0,486$ )	6,94 (4,01-8,28) ( $p_1=0,817$ ; $p_2=0,462$ )
<b>Паличкоядерні</b> (%)	4,00 (3,00-6,00)	4,00 (2,00-5,00) ( $p_1=0,278$ )	4,00 (2,00-6,00) ( $p_1=0,834$ ; $p_2=0,155$ )	3,00 (2,00-5,00) ( $p_1=0,074$ ; $p_2=0,229$ )	5,00 (3,00-6,00) ( $p_1=0,499$ ; $p_2=0,258$ )
<b>Сегментоядерні</b> (%)	55,00 (50,00-59,00)	48,00 (39,00- 56,00) ( $p_1=0,000$ *)	48,00 (40,00-58,00) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,400$ )	45,00 (37,25- 53,00) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,866$ )	50,00 (46,50- 55,50) ( $p_1=0,106$ ; $p_2=0,104$ )
<b>Еозинофіли (%)</b>	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-3,00) ( $p_1=0,240$ )	2,00 (1,00-3,00) ( $p_1=0,053$ ; $p_2=0,117$ )	2,70 (1,00-4,00) ( $p_1=0,597$ ; $p_2=0,121$ )	1,00 (0,50-2,50) ( $p_1=0,029$ *; $p_2=0,099$ )
<b>Базофіли (%)</b>	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,070$ )	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,100$ ; $p_2=0,143$ )	0,00 (0,00-1,00) $p_1=0,100$ ; $p_2=0,05$ )	0,00 (0,00-0,00) ( $p_1=0,633$ ; $p_2=0,476$ )

Продовження таблиці 3.3					
1	2	3	4	5	6
<b>Лімфоцити (%)</b>	31,00 (28,00-34,00)	35,00 (28,00-40,00) ( $p_1=0,000$ )*	34,50 (28,00-40,00) ( $p_1=0,005$ *; $p_2=0,364$ )	36,50 (31,00-45,75) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,214$ )	35,00 (30,00-36,50) ( $p_1=0,096$ ; $p_2=0,464$ )
<b>Моноцити (%)</b>	7,00 (6,00-10,00)	8,00 (6,00-10,00) ( $p_1=0,886$ )	7,00 (5,00-10,00) ( $p_1=0,997$ ; $p_2=0,771$ )	8,00 (6,00-10,00) ( $p_1=0,441$ ; $p_2=0,245$ )	10,00 (6,50-12,00) ( $p_1=0,218$ ; $p_2=0,183$ )
<b>ШОЕ (мм/год)</b>	5,00 (3,00-11,00)	7,00 (4,00-14,00) ( $p_1=0,002$ *)	7,00 (4,25-16,00) ( $p_1=0,000$ *; $p_2=0,460$ )	6,00 (4,00-11,00) ( $p_1=0,124$ ; $p_2=0,174$ )	6,00 (4,00-10,00) ( $p_1=0,476$ ; $p_2=0,587$ )

Примітка: достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні у порівнянні з: \* - групою порівняння; \*\* - з загальною групою хворих на ХВГС

У пацієнтів з ХВГС зустрічалися лейкопенія, еритроцитопенія, анемія і тромбоцитопенія. В осіб з різними генотипами HCV також спостерігалася схожа динаміка, за винятком того, що у інфікованих 2 генотипом ВГС не було випадків анемії ( $p<0,05$ ) (рис. 3.3).



**Рисунок 3.3 - Розподіл хворих на ХВГС за змінами у клінічному аналізі крові.**

Кількість загального білка, активність АЛТ, АСТ, ГГТП були більшими у загальній групі хворих ніж у групі порівняння (відповідно у 1,02 раза, у 2,7, у 2,1, у 1,8; табл. 3.4). Значення активності ЛФ і креатиніну відповідали нормі і були навіть меншими, ніж у групі порівняння. Концентрація глюкози була в нормі

Кількість загального білка у хворих з 1в і 2 генотипом HCV була більшою, ніж у групі порівняння (відповідно у 1,03; у 1,04 раза), активність ЛФ була меншою в осіб з 1в та 3а генотипом (відповідно у 1,1 та 1,2 раза), креатинін був нижчим тільки у групі з 1в і 2 генотипом (у 1,1 раза в обох групах).

**Таблиця 3.4 – Характеристика показників біохімічного аналізу крові у хворих на ХВГС у групах з різними генотипами вірусу, Me (25 перцентиль – 75 перцентиль).**

Показник	Група				
	порівняння (n=55)	хворі на ХВГС			
		загальна (n=287)	1в генотип (n=150)	2 генотип (n=19)	3а генотип (n=102)
<b>Загальний білок (г/л)</b>	71,30 (68,30-73,90)	73,00 (69,70-76,90) (p <sub>1</sub> =0,042*)	73,20 (69,23-77,28) (p <sub>1</sub> =0,034*, p <sub>2</sub> =0,671)	74,30 (71,50-77,20) (p <sub>1</sub> =0,012*, p <sub>2</sub> =0,208)	72,20 (69,23-76,28) (p <sub>1</sub> =0,215, p <sub>2</sub> =0,498)
<b>Загальний білірубін (мкмоль/л)</b>	14,40 (12,40-17,90)	15,40 (11,30-22,50) (p <sub>1</sub> =0,365)	14,25 (11,00-21,38) (p <sub>1</sub> =0,158, p <sub>2</sub> =0,365)	19,30 (10,00-22,30) (p <sub>1</sub> =0,230, p <sub>2</sub> =0,774)	15,50 (11,50-25,70) (p <sub>1</sub> =0,223, p <sub>2</sub> =0,558)
<b>АлАТ (МО/л)</b>	22,70 (18,30-28,16)	61,00 (37,00-121,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	59,50 (38,00-101,50) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,751)	52,00 (29,00-139,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,637)	74,50 (40,00-143,25) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,173)
<b>АсАТ (МО/л)</b>	24,40 (21,40-28,00)	50,00 (34,00-78,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	45,00 (32,00-74,50) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,389)	43,00 (33,00-112,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,814)	56,40 (37,75-79,25) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,202)
<b>ГГТП (МО/л)</b>	26,00 (18,00-35,00)	48,00 (25,00-80,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	46,50 (25,75-71,25) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,858)	37,00 (21,00-133,00) (p <sub>1</sub> =0,028*, p <sub>2</sub> =0,903)	56,00 (25,00-85,25) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,661)
<b>ЛФ (МО/л)</b>	90,00 (80,00-112,00)	79,00 (62,00-101,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	79,00 (61,00-97,26) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,848)	79,00 (68,00-114,00) (p <sub>1</sub> =0,096, p <sub>2</sub> =0,643)	74,00 (61,75-97,25) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,400)
<b>Креатинін (мкмоль/л)</b>	82,90 (72,90-100,70)	77,00 (65,00-90,00) (p <sub>1</sub> =0,009*)	77,00 (64,00-89,00) (p <sub>1</sub> =0,012*, p <sub>2</sub> =0,910)	71,00 (64,00-79,00) (p <sub>1</sub> =0,003*, p <sub>2</sub> =0,110)	79,00 (67,00-92,25) (p <sub>1</sub> =0,140, p <sub>2</sub> =0,198)

Продовження таблиці 3.4					
1	2	3	4	5	6
<b>Глюкоза (ммоль/л)</b>	5,20 (4,59-5,70)	5,20 (4,70-5,80) ( $p_1=0,952$ )	5,04 (4,62-5,60) ( $p_1=0,545$ , $p_2=0,415$ )	5,36 (4,80-6,00) ( $p_1=0,578$ , $p_2=0,411$ )	5,20 (4,80-5,80) ( $p_1=0,553$ , $p_2=0,369$ )

Примітка: достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні у порівнянні з: \* - групою порівняння; \*\* - з загальною групою хворих на ХВГС

Крім АЛТ, у групах із різними ступенями активності мали більші значення, ніж у групі порівняння, активність АСТ (мінімальна активність – у 1,7 раза, помірنا – у 3,2, виражена – у 11,5), ГГТП (відповідно у 1,6 раза, у 2,5, у 5). Показник ЛФ при мінімальній та помірній активності був меншим (відповідно у 1,2 та 1,1 раза), а при вираженій - більшим (у 1,3 раза) порівняно з практично здоровими особами (табл. 3.5). У хворих з вираженою активністю діагностували більшу концентрацію загального білірубину, ніж у групі порівняння (у 1,5 раза) та у загальній групі (у 1,4 раза). Також у пацієнтів з вираженою активністю був більшим у 2,7 раза рівень ГГТП та у 1,4 раза - ЛФ, порівняно з усіма хворими на ХВГС. У осіб з вираженою активністю концентрація глюкози була у 1,2 раза меншою, ніж у групі порівняння та у загальній.

**Таблиця 3.5 – Характеристика показників біохімічного аналізу крові у хворих на ХВГС у групах з різними ступенями активності, Me (25 процентиль – 75 процентиль).**

Показник	Група				
	порівняння (n=55)	хворі на ХВГС			
		загальна (n=287)	мінімальна активність (n=210)	помірна активність (n=68)	виражена активність (n=9)
<b>Загальний білок (г/л)</b>	71,30 (68,30-73,90)	73,00 (69,70-76,90) ( $p_1=0,042^*$ )	73,00 (70,00-76,75) ( $p_1=0,034^*$ , $p_2=0,914$ )	72,95 (68,90-78,28) ( $p_1=0,119$ , $p_2=0,930$ )	71,10 (65,35-74,95) ( $p_1=0,862$ , $p_2=0,345$ )
<b>Загальний білірубін (мкмоль/л)</b>	14,40 (12,40-17,90)	15,40 (11,30-22,50) ( $p_1=0,365$ )	14,90 (11,00-22,53) ( $p_1=0,544$ , $p_2=0,789$ )	15,95 (11,20-21,00) ( $p_1=0,384$ , $p_2=0,916$ )	22,30 (14,25-38,55) ( $p_1=0,012^*$ , $p_2=0,046^{**}$ )

Продовження таблиці 3.5					
1	2	3	4	5	6
<b>АлАТ (МО/л)</b>	22,70 (18,30-28,16)	61,00 (37,00-121,00) ( $p_1=0,000^*$ )	48,50 (33,00-75,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,000^{**}$ )	141,50 (99,25-192,25) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,000^{**}$ )	338,00 (303,50-452,50) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,000^{**}$ )
<b>АсАТ (МО/л)</b>	24,40 (21,40-28,00)	50,00 (34,00-78,00) ( $p_1=0,000^*$ )	42,00 (30,75-60,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,002^{**}$ )	78,00 (52,50-126,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,000^{**}$ )	280,00 (207,50-370,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,000^{**}$ )
<b>ГГТП (МО/л)</b>	26,00 (18,00-35,00)	48,00 (25,00-80,00) ( $p_1=0,000^*$ )	41,00 (25,00-69,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,179$ )	66,00 (30,00-96,90) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,050$ )	130,00 (52,50-246,00) ( $p_1=0,001^*$ , $p_2=0,012^{**}$ )
<b>ЛФ (МО/л)</b>	90,00 (80,00-112,00)	79,00 (62,00-101,00) ( $p_1=0,000^*$ )	77,00 (61,00-97,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,392$ )	83,50 (64,50-108,00) ( $p_1=0,032^*$ , $p_2=0,329$ )	114,00 (87,50-154,50) ( $p_1=0,019^*$ , $p_2=0,015^{**}$ )
<b>Креатинін (мкмоль/л)</b>	82,90 (72,90-100,70)	77,00 (65,00-90,00) ( $p_1=0,009^*$ )	77,00 (64,00-89,25) ( $p_1=0,010^*$ , $p_2=0,881$ )	77,00 (66,25-90,75) ( $p_1=0,042^*$ , $p_2=0,760$ )	76,00 (60,00-94,00) ( $p_1=0,293$ , $p_2=0,983$ )
<b>Глюкоза (ммоль/л)</b>	5,20 (4,59-5,70)	5,20 (4,70-5,80) ( $p_1=0,952$ )	5,20 (4,80-5,80) ( $p_1=0,643$ , $p_2=0,416$ )	5,16 (4,60-5,60) ( $p_1=0,578$ , $p_2=0,394$ )	4,40 (4,00-4,90) ( $p_1=0,011^*$ , $p_2=0,012^{**}$ )

Примітка: достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні у порівнянні з: \* - групою порівняння; \*\* - з загальною групою хворих на ХВГС

У загальній групі хворих на ХВГС, були вищими показники ентропії лейкоцитарної формули, з індексів неспецифічної реактивності вищі значення мав КР (у 1,3 раза), Лімф (у 1,3), ІА (у 1,1), а нижчі, ніж у групі порівняння були ІСНМ (у 1,1) і ІСЕЛ (у 1,3). Відбулося зниження (СІЗ – у 1,1 раза; ІК – у 1,3) та підвищення (ЛІГ – у 1,3; ІЛ ШОЕ – у 1,5) показників запалення. Індокси ендогенної інтоксикації знизились у хворих, порівняно зі здоровими (ІЗЛК – у 1,2 раза, РВН – у 1,8) (табл. 3.6).

У групах з різними генотипами зміни відповідали загальній вибірці, крім того, що ІА був вищим лише у загальній групі та з 3а генотипом; ІЛ ШОЕ у хворих з 3а генотипом нижчий ніж у загальній групі, але не відрізнявся від групи порівняння; ІІ був у групі з 1в генотипом HCV вищий ніж в групі порівняння, а



при 3а генотипі - нижчий у 1,7 раза, порівняно з усіма хворими. На відміну від загальної групи, у хворих з 2 генотипом ще більше знизився СІЗ, але не змінилися ІСНМ, ІА та ІСЕЛ у порівнянні з практично здоровими особами.

**Таблиця 3.6 – Характеристика інтегративних показників у хворих з різним генотипом ВГС, Me (25 процентиль – 75 процентиль)**

Показник	Група				
	порівняння (n=55)	хворі на ХВГС			
		загальна (n=287)	1в генотип (n=150)	2 генотип (n=19)	3а генотип (n=102)
<i>Загальні інтегративні показники</i>					
<b>ПТ</b>	13,83 (13,58-14,56)	13,87 (13,45-14,60) (p <sub>1</sub> =0,976)	13,88 (13,50-14,61) (p <sub>1</sub> =0,811; p <sub>2</sub> =0,784)	13,60 (1,02-15,23) (p <sub>1</sub> =0,296; p <sub>2</sub> =0,393)	13,71 (10,88-14,16) (p <sub>1</sub> =0,080; p <sub>2</sub> =0,049)
<b>Нлф</b>	21,05 (18,30-24,15)	26,04 (21,64-33,32) (p <sub>1</sub> =0,000*)	25,94 (22,00-34,17) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,896)	24,80 (22,18-32,86) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,902)	26,16 (20,78-32,43) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,750)
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>					
<b>КР</b>	0,57 (0,49-0,66)	0,74 (0,52-0,98) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,74 (0,47-1,01) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,694)	0,75 (0,53-0,93) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,814)	0,71 (0,54-1,21) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,571)
<b>ПР</b>	4,63 (3,40-6,40)	4,86 (3,29-7,33) (p <sub>1</sub> =0,565)	4,95 (3,20-7,45) (p <sub>1</sub> =0,555; p <sub>2</sub> =0,917)	3,75 (2,53-9,00) (p <sub>1</sub> =0,678; p <sub>2</sub> =0,464)	5,38 (3,84-7,65) (p <sub>1</sub> =0,190; p <sub>2</sub> >0,261)
<b>ІСНМ</b>	7,88 (5,60-10,67)	6,88 (4,67-9,83) (p <sub>1</sub> =0,031*)	7,13 (5,00-9,80) (p <sub>1</sub> =0,050; p <sub>2</sub> =0,605)	5,00 (4,17-10,25) (p <sub>1</sub> =0,097; p <sub>2</sub> =0,480)	6,62 (4,18-10,62) (p <sub>1</sub> =0,056; p <sub>2</sub> =0,650)
<b>ІСЛМ</b>	4,25 (3,00-5,83)	4,50 (3,08-7,00) (p <sub>1</sub> =0,496)	4,62 (3,00-7,04) (p <sub>1</sub> =0,086; p <sub>2</sub> =0,908)	3,50 (2,40-8,25) (p <sub>1</sub> =0,734; p <sub>2</sub> =0,485)	5,00 (3,52-7,29) (p <sub>1</sub> =0,168; p <sub>2</sub> =0,276)
<b>І лімф</b>	0,54 (0,47-0,60)	0,69 (0,49-0,91) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,68 (0,44-0,96) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,744)	0,73 (0,48-0,90) (p <sub>1</sub> =0,003*; p <sub>2</sub> =0,835)	0,69 (0,50-1,10) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,579)
<b>ІСЕЛ</b>	0,08 (0,036-0,11)	0,06 (0,03-0,11) (p <sub>1</sub> =0,018*)	0,05 (0,03-0,10) (p <sub>1</sub> =0,022*; p <sub>2</sub> =0,847)	0,06 (0,03-0,11) (p <sub>1</sub> =0,205; p <sub>2</sub> =0,882)	0,07 (0,03-0,12) (p <sub>1</sub> =0,394; p <sub>2</sub> =0,163)
<b>ІА</b>	0,99 (0,78-1,18)	1,11 (0,78-1,56) (p <sub>1</sub> =0,039*)	1,08 (0,80-1,56) (p <sub>1</sub> =0,100; p <sub>2</sub> =0,715)	1,14 (0,77-1,43) (p <sub>1</sub> =0,247; p <sub>2</sub> =0,857)	1,23 (0,76-1,88) (p <sub>1</sub> =0,010*; p <sub>2</sub> =0,145)

Продовження таблиці 3.6					
1	2	3	4	5	6
<b>ЯІ</b>	0,07 (0,05-0,10)	0,08 (0,05-0,12) (p <sub>1</sub> =0,394)	0,08 (0,05-0,10) (p <sub>1</sub> =0,543; p <sub>2</sub> =0,934)	0,05 (0,025-0,11) (p <sub>1</sub> =0,299; p <sub>2</sub> =0,163)	0,09 (0,04-0,15) (p <sub>1</sub> =0,103; p <sub>2</sub> =0,297)
<b>Індекси активності запалення</b>					
<b>СІЗ</b>	6,95 (6,33-7,69)	6,34 (4,66-7,49) (p <sub>1</sub> =0,001*)	6,35 (4,82-7,44) (p <sub>1</sub> =0,004*; p <sub>2</sub> =0,804)	3,80 (0,00-5,87) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,012**)	6,13 (2,16-7,10) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,154)
<b>ІК</b>	1,85 (1,65-2,11)	1,46 (1,10-2,03) (p <sub>1</sub> =0,000*)	1,48 (1,05-2,27) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,744)	1,36 (1,11-2,07) (p <sub>1</sub> =0,003*; p <sub>2</sub> =0,792)	1,46 (0,91-2,02) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,579)
<b>ІЛГ</b>	5,17 (4,46-5,76)	6,49 (4,68-8,43) (p <sub>1</sub> =0,000*)	6,63 (4,28-8,82) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,790)	6,79 (4,84-8,26) (p <sub>1</sub> =0,003*; p <sub>2</sub> =0,167)	6,40 (4,85-10,27) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,652)
<b>ІЛ ШОЕ</b>	1,65 (0,87-2,76)	2,40 (1,52-4,20) (p <sub>1</sub> =0,000*)	2,40 (1,40-4,25) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,717)	3,36 (1,80-6,44) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,167)	1,88 (1,15-3,06) (p <sub>1</sub> =0,165; p <sub>2</sub> =0,001**)
<b>Індекси ендогенної інтоксикації</b>					
<b>ЛІІ</b>	0,45 (0,33-0,78)	0,46 (0,25-0,85) (p <sub>1</sub> =0,495)	0,48 (0,27-0,87) (p <sub>1</sub> =0,811; p <sub>2</sub> =0,610)	0,46 (0,27-0,63) (p <sub>1</sub> =0,683; p <sub>2</sub> =0,979)	0,41 (0,19-0,89) (p <sub>1</sub> =0,223; p <sub>2</sub> =0,341)
<b>Іагр</b>	0,63 (0,44-1,09)	0,64 (0,34-1,15) (p <sub>1</sub> =0,412)	0,66 (0,35-1,18) (p <sub>1</sub> =0,728; p <sub>2</sub> =0,643)	0,56 (0,33-0,83) (p <sub>1</sub> =0,508; p <sub>2</sub> =0,896)	0,56 (0,26-1,20) (p <sub>1</sub> =0,165; p <sub>2</sub> =0,367)
<b>ГШ</b>	0,46 (0,30-0,70)	0,47 (0,24-0,90) (p <sub>1</sub> =0,814)	0,49 (0,26-0,91) (p <sub>1</sub> =0,512; p <sub>2</sub> =0,562)	0,47 (0,27-0,81) (p <sub>1</sub> =0,809; p <sub>2</sub> =0,783)	0,41 (0,19-0,97) (p <sub>1</sub> =0,516; p <sub>2</sub> =0,205)
<b>ІЗЛК</b>	1,56 (1,38-1,78)	1,27 (0,96-1,70) (p <sub>1</sub> =0,000*)	1,27 (0,90-1,77) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,737)	1,13 (0,96-1,63) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,563)	1,27 (0,84-1,72) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,549)
<b>Ш</b>	0,12 (0,06-0,31)	0,17 (0,07-0,43) (p <sub>1</sub> =0,066)	0,17 (0,08-0,44) (p <sub>1</sub> =0,045*; p <sub>2</sub> =0,682)	0,19 (0,09-0,58) (p <sub>1</sub> =0,082; p <sub>2</sub> =0,373)	0,10 (0,05-0,36) (p <sub>1</sub> =0,863; p <sub>2</sub> =0,020**)
<b>РВН</b>	11,28 (7,14-16,71)	6,26 (1,92-15,21) (p <sub>1</sub> =0,000*)	7,02 (2,04-15,65) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,813)	3,68 (0,55-11,49) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,201)	5,10 (1,01-16,75) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,559)

Примітка. Достовірна різниця показника відносно: \* - групи порівняння; \*\* - загальної групи (p<0,05, розраховано за критерієм Манна-Уїтні).

Серед осіб з мінімальною активністю на відміну від загальної вибірки були вищими індекси ендогенної інтоксикації (Іагр, ГПІ, ПІ, ІЗЛК) ніж у групі порівняння. Відмінності від групи порівняння спостерігалися у розподілі значень ентропії лейкоцитарної формули, КР, Ілімф, ІСЕЛ, СІЗ, ІК, ІЛГ, ІЛ ШОЕ, ІЗЛК, ГПІ, ПІ і РВН (табл. 3.7).

У хворих з помірною активністю додатково до попередньої групи підвищився ІА, а знизилися ІСНМ, ЛПІ, не змінилися - ІСЕЛ, ГПІ, ПІ. У порівнянні із загальною групою нижче значення мали ЛПІ, Іагр, ПІ. Значення інтегративних показників вибірки з вираженою активністю вирізнялися від загальної групи Іагр, а від групи порівняння - за значенням ППВ, ентропії, ІК, ІЛГ, ІЗЛК.

**Таблиця 3.7 – Характеристика інтегративних показників у хворих з різним ступенем активності процесу у печінці, Me (25 перцентиль – 75 перцентиль).**

Показник	Група				
	порівняння (n=55)	хворі на ХВГС			
		загальна (n=287)	мінімальна активність (n=210)	помірна активність (n=68)	виражена активність (n=9)
<i>Загальні інтегративні показники</i>					
<b>ПІТ</b>	13,83 (13,58-14,56)	13,87 (13,45-14,60) (p <sub>1</sub> =0,976)	14,00 (13,55-14,94) (p <sub>1</sub> =0,315; p <sub>2</sub> =0,239)	13,69 (2,88-14,20) (p <sub>1</sub> =0,053; p <sub>2</sub> =0,053)	13,55 (2,60-13,95) (p <sub>1</sub> =0,038*; p <sub>2</sub> =0,124)
<b>Нлф</b>	21,05 (18,30-24,15)	26,04 (21,64-33,32) (p <sub>1</sub> =0,000*)	26,68 (21,49-34,33) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,642)	24,80 (21,07-30,31) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,302)	27,42 (23,08-32,03) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,840)
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>					
<b>КР</b>	0,57 (0,49-0,66)	0,74 (0,52-0,98) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,72 (0,50-0,95) p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,579)	0,78 (0,59-1,24) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,147)	0,69 (0,57-0,78) (p <sub>1</sub> =0,062; p <sub>2</sub> =0,371)
<b>ІПР</b>	4,63 (3,40-6,40)	4,86 (3,29-7,33) (p <sub>1</sub> =0,565)	5,00 (3,22-7,50) (p <sub>1</sub> =0,532; p <sub>2</sub> =0,893)	4,75 (3,64-6,67) (p <sub>1</sub> =0,537; p <sub>2</sub> =0,904)	3,70 (2,75-5,95) (p <sub>1</sub> =0,320; p <sub>2</sub> =0,228)
<b>ІСНМ</b>	7,88 (5,60-10,67)	6,88 (4,67-9,83) (p <sub>1</sub> =0,031*)	7,17 (5,00-10,25) (p <sub>1</sub> =0,104; p <sub>2</sub> =0,465)	6,13 (4,47-8,43) (p <sub>1</sub> =0,004*; p <sub>2</sub> =0,162)	6,25 (4,58-9,68) (p <sub>1</sub> =0,192; p <sub>2</sub> =0,717)

Продовження таблиці 3.7					
1	2	3	4	5	6
<b>ІСЛМ</b>	4,25 (3,00-5,83)	4,50 (3,08-7,00) (p <sub>1</sub> =0,496)	4,71 (3,00-7,00) (p <sub>1</sub> =0,426; p <sub>2</sub> =0,830)	4,50 (3,27-6,28) (p <sub>1</sub> =0,623; p <sub>2</sub> =0,917)	3,50 (2,63-5,79) (p <sub>1</sub> =0,412; p <sub>2</sub> =0,304)
<b>І лімф</b>	0,54 (0,47-0,60)	0,69 (0,49-0,91) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,68 (0,47-0,88) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,523)	0,73 (0,54-1,14) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,100)	0,62 (0,51-0,71) (p <sub>1</sub> =0,080; p <sub>2</sub> =0,343)
<b>ІСЕЛ</b>	0,08 (0,04-0,11)	0,06 (0,03-0,11) (p <sub>1</sub> =0,018*)	0,05 (0,02-0,10) (p <sub>1</sub> =0,006*; p <sub>2</sub> =0,560)	0,07 (0,03-0,13) (p <sub>1</sub> =0,766; p <sub>2</sub> =0,05)	0,03 (0,01-0,08) (p <sub>1</sub> =0,006; p <sub>2</sub> =0,204)
<b>ІА</b>	0,99 (0,78-1,18)	1,11 (0,78-1,56) (p <sub>1</sub> =0,039*)	1,05 (0,75-1,50) (p <sub>1</sub> =0,179; p <sub>2</sub> =0,374)	1,32 (0,93-1,83) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,102)	0,92 (0,61-1,04) (p <sub>1</sub> =0,284; p <sub>2</sub> =0,104)
<b>ЯІ</b>	0,07 (0,05-0,10)	0,08 (0,05-0,12) (p <sub>1</sub> =0,394)	0,08 (0,05-0,12) (p <sub>1</sub> =0,221; p <sub>2</sub> =0,553)	0,06 (0,04-0,11) (p <sub>1</sub> =0,627; p <sub>2</sub> =0,017**)	0,09 (0,05-0,12) (p <sub>1</sub> =0,344; p <sub>2</sub> =0,607)
<b>Індекси активності запалення</b>					
<b>СІЗ</b>	6,95 (6,33-7,69)	6,34 (4,66-7,49) (p <sub>1</sub> =0,001*)	6,41 (4,91-7,60) (p <sub>1</sub> =0,009*; p <sub>2</sub> =0,502)	6,19 (0,00-6,93) (p <sub>1</sub> <0,000*; p <sub>2</sub> >0,171)	6,58 (0,00-7,32) (p <sub>1</sub> =0,243; p <sub>2</sub> =0,937)
<b>ІК</b>	1,85 (1,65-2,11)	1,46 (1,10-2,03) (p <sub>1</sub> =0,000*)	1,48 (1,14-2,11) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,523)	1,36 (0,88-1,86) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,100)	1,61 (1,39-1,95) (p <sub>1</sub> =0,080*; p <sub>2</sub> =0,343)
<b>ІЛГ</b>	5,17 (4,46-5,76)	6,49 (4,68-8,43) (p <sub>1</sub> =0,000*)	6,40 (4,46-8,13) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,576)	6,85 (5,00-10,53) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,154)	6,10 (5,01-6,85) (p <sub>1</sub> =0,044*; p <sub>2</sub> =0,432)
<b>ІЛ ШОЕ</b>	1,65 (0,87-2,76)	2,40 (1,52-4,20) (p <sub>1</sub> =0,000*)	2,48 (1,59-4,56) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,594)	2,16 (1,33-3,84) (p <sub>1</sub> =0,006*; p <sub>2</sub> =0,367)	1,98 (1,40-3,28) (p <sub>1</sub> =0,183; p <sub>2</sub> =0,539)
<b>Індекси ендогенної інтоксикації</b>					
<b>ЛП</b>	0,45 (0,33-0,78)	0,46 (0,25-0,85) (p <sub>1</sub> =0,495)	0,50 (0,28-0,86) (p <sub>1</sub> =0,991; p <sub>2</sub> =0,364)	0,30 (0,19-0,69) (p <sub>1</sub> =0,007*; p <sub>2</sub> =0,019**)	0,64 (0,41-1,13) (p <sub>1</sub> =0,179; p <sub>2</sub> =0,166)
<b>Іагр</b>	0,63 (0,44-1,09)	0,64 (0,34-1,15) (p <sub>1</sub> =0,412)	0,69 (0,39-1,17) (p <sub>1</sub> =0,874; p <sub>2</sub> =0,000**)	0,44 (0,25-0,94) (p <sub>1</sub> =0,006*; p <sub>2</sub> =0,028**)	0,44 (0,26-1,03) (p <sub>1</sub> =0,167; p <sub>2</sub> =0,011**)

Продовження таблиці 3.7					
1	2	3	4	5	6
<b>ГШ</b>	0,46 (0,30-0,70)	0,47 (0,24-0,90) ( $p_1=0,814$ )	0,50 (0,27-0,94) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ )	0,30 (0,19-0,70) ( $p_1=0,057$ ; $p_2=0,019$ )	0,31 (0,19-0,84) ( $p_1=0,156$ ; $p_2=0,222$ )
<b>ІЗЛК</b>	1,56 (1,38-1,78)	1,27 (0,96-1,70) ( $p_1=0,000^*$ )	1,28 (1,00-1,72) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ )	1,17 (0,85-1,63) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,136$ )	1,22 (0,87-1,60) ( $p_1=0,027^*$ ; $p_2=0,554$ )
<b>Ш</b>	0,12 (0,06-0,31)	0,17 (0,07-0,43) ( $p_1=0,066$ )	0,19 (0,08-0,44) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ )	0,10 (0,05-0,34) ( $p_1=0,811$ ; $p_2=0,028^{**}$ )	0,10 (0,06-0,41) ( $p_1=0,167$ ; $p_2=0,556$ )
<b>РВН</b>	11,28 (7,14-16,71)	6,26 (1,92-15,21) ( $p_1=0,000^*$ )	6,22 (1,77-14,33) ( $p_1=0,002^*$ ; $p_2=0,888$ )	6,16 (2,02-20,05) ( $p_1=0,013^*$ ; $p_2=0,862$ )	5,74 (2,02-19,00) ( $p_1=0,086$ ; $p_2=0,916$ )

Примітка. Достовірна різниця показника відносно: \* - групи порівняння; \*\* - загальної групи ( $p < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні).

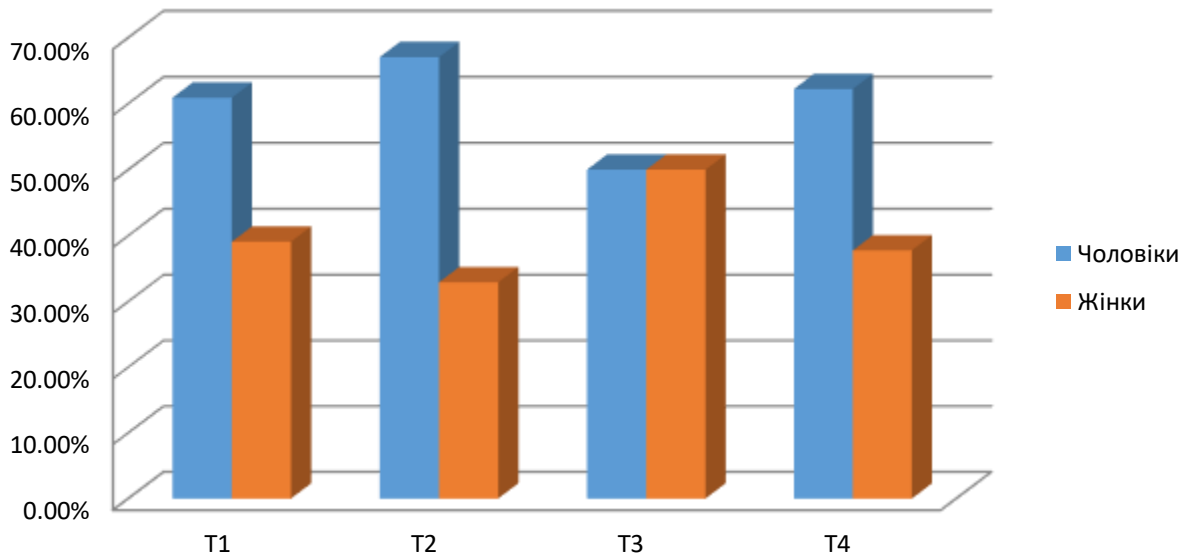
Серед усіх хворих, яким було зроблено УЗД (221 особа) у 82,35 % інфікованих виявлено збільшення розмірів печінки (права частка – 150 (141-162) мм, ліва частка – 80 (72,00-89,00) мм), у 82,35 % пацієнтів спостерігалось підвищення ехогенності печінки, у 45,25 % обстежених - ущільнення судин печінки, у 3,17 % - збільшений діаметр ворітної вени (10,00 (9,00-12,00)). Жовчний міхур у 69,68 % осіб мав ущільнення стінки, у 36,65 % - пристінковий шар згущеної жовчі, у 33,48 % - змінену форму жовчного міхура (Г, S-подібну, з перетяжкою, тобто така, що може порушувати відтік жовчі), у 8,36 % - конкременти у порожнині жовчного міхура, діаметр холедоха (4,00 (3,00-4,00)) був розширений у 3,61 % хворих. У 34,84 % обстежених було виявлено збільшення розмірів селезінки, у 7,69 % - розширення діаметру селезінкової вени (8,00 (7,00-8,00)).

### 3.2 Зв'язок варіантів отримуваної противірусної терапії з клініко-лабораторними змінами під час лікування

#### 3.2.1 Гендерно-вікові особливості досліджуваних груп хворих з різними схемами противірусної терапії

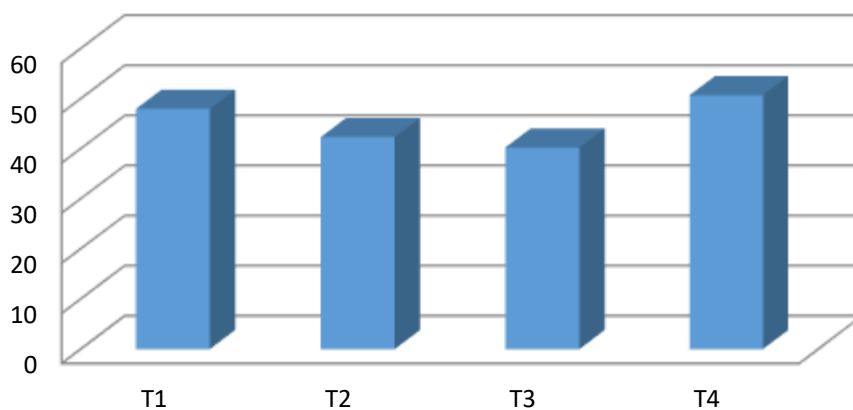
У всіх групах з різними схемами ПВТ більшість склали чоловіки (відповідно група Т1 - 60,31 %, Т2 - 66,67 %, Т3 - 84,00 %, Т4 - 63,83%). Хворі в усіх досліджуваних групах були молодого та середнього віку: група Т1 - 47,00

(37,00 – 58,00), T2 - 41,00 (32,25 – 51,00), T3 - 41,00 (34,00 – 47,00), T4 - 50,00 (40,00 – 60,00) (рис. 3.4).



**Рисунок 3.4 - Розподіл хворих у групах за гендерними особливостями.**

Хворі, які отримували інтерфероновмісну терапію, були молодого віку (T2 -  $42,34 \pm 1,24$  та T3 -  $40,25 \pm 2,02$ ). У групах, що отримували базисну терапію та лікування ПППД переважали особи середнього віку (відповідно T1 -  $47,97 \pm 1,24$  та T4 -  $50,69 \pm 1,85$ ), тобто спостерігалась достовірна різниця у групах ( $\chi^2=20,835$ ,  $p<0.01$ ), що пояснюється більш частим призначенням ПППД хворим старшого віку, порівняно з інтерфероновими схемами (рис. 3.5).

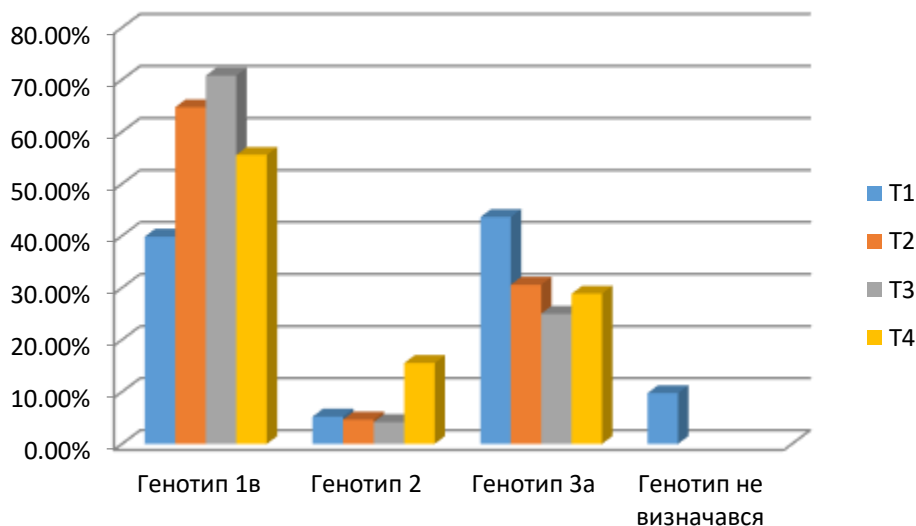


**Рисунок 3.5 – Розподіл хворих у групах за віком.**

Індекс маси тіла у більшості відповідав нормальній (34,84 %) або надлишкової (45,99 %) масі (відповідно група Т1 - 26,00 (24,00-29,00), Т2 - 26,00 (23,25-29,00), Т3 - 24,00 (23-28,00), Т4 - 26,00 (24,00-29,00)). Серед усіх обстежених 19,17 % осіб мали ожиріння.

Тривалість захворювання після встановлення діагнозу у більшості хворих була менше 10 років: базисна терапія - 2,00 (1,00-6,00), подвійна - 6,00 (5,00 – 8,75), потрійна - 5,00 (3,00-7,00), безінтерференова - 2,00 (2,00 – 6,00).

У всіх групах переважали особи з 1в та 3а генотипом (рис. 3.6) та мали мінімальну активність.



**Рисунок 3.6 – Розподіл хворих у групах за генотипами HCV.**

У пацієнтів з груп, яким було призначено ПВТ, найбільшу кількість склали особи з помірним фіброзом печінки (Т2 - 35,70 %, Т3 - 40,00 %, Т4 - 31,9 %). Серед хворих, що отримували базисну терапію переважав виражений фіброз печінки (37,40 %), помірний фіброз займав другу позицію (27,50 %).

За епідеміологічними особливостями розподіл у групах був однорідним. Більшість обстежених пов'язують виникнення захворювання з декількома можливими шляхами інфікування. Найбільш поширеними серед них були лікування у стоматолога (відповідно група Т1 - 76,34 %, Т2 - 54,76 %, Т3 - 64,00 %, Т4 - 29,79 %), хірургічні втручання та маніпуляції (відповідно Т1 - 74,81 %, Т2 - 55,95 %, Т3 - 44,00 %, Т4 - 44,68 %). Меншу кількість ймовірних випадків склали

маніпуляції у салонах краси (відповідно група Т1 - 26,72 %, Т2 - 30,95 %, Т3 - 28,00 %, Т4 - 8,51 %), переливання компонентів крові (відповідно Т1- 29,77 %, Т2 - 27,38 %, Т3 - 16,00 %, Т4 - 17,02 %).

### **3.2.2 Гематологічні, біохімічні, інтегративні особливості досліджуваних груп хворих з різними видами противірусної терапії на різних етапах спостереження**

Загальна кількість лейкоцитів і еритроцитів у всіх обстежених, не залежно від групи, перед початком лікування була у нормі та не відрізнялась від значень практично здорових осіб. Рівень гемоглобіну перебував у межах фізіологічних коливань, але мав деяку незначну різницю у пацієнтів різних груп: порівняно з хворими, які не отримували ПВТ, в осіб групи Т1 та Т2 рівень гемоглобіну був вищим у 1,1 раза. Середня кількість тромбоцитів у хворих на ХВГС була нижчою ніж у групі порівняння (у 1,2-1,3 раза). Співвідношення паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів відрізнялось у групах у 1,1-2,0 раза з тенденцією до зниження вмісту сегментоядерних нейтрофілів у хворих. Вміст лімфоцитів у обстежуваних був більшим ніж у групі порівняння.

У пацієнтів різних груп перед ПВТ лабораторні показники не відрізнялися від хворих, які не отримували ПВТ, але був вищим рівень еритроцитів та гемоглобіну (відповідно у 1,1-1,2 та 1,1 раза) у групах з подвійною, потрійною та безінтерфероновою терапією. Також у 1,6-2,5 раза був нижчим вміст паличкоядерних нейтрофілів. Кількість сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів була нижчою лише у хворих з подвійною терапією (відповідно у 1,1 та у 1,3), ШОЕ – у пацієнтів з групи Т3 (у 2,3) (додаток А, табл. 1).

У хворих, що перебували на подвійній ПВТ після 4 тижнів лікування кількість лейкоцитів і сегментоядерних зменшилась у 1,5 і 1,2 раза; ШОЕ, кількість паличкоядерних, лімфоцитів, моноцитів і нейтрофілів збільшилась відповідно у 1,3, 1,7, 2,2 і 1,7 раза. Показники червоної крові змінилися наступним чином: вміст гемоглобіну та еритроцитів знизилися у 1,1 раза, тромбоцитів - у 1,2 раза. Після 12 тижнів специфічного лікування порівняно з 4-м тижнем ПВТ у цих хворих кількість лейкоцитів підвищилась (у 1,2 раза), але залишалася нижчою (у 1,2 раза) ніж перед



лікуванню. При співставленні з результатами на 4 тижні, змінилась лейкоцитарна формула: збільшився вміст сегментоядерних нейтрофілів (у 1,1 раза), а лімфоцитів у 1,1 раза зменшився, але при порівнянні з показниками перед початком терапії підвищився вміст паличкоядерних нейтрофілів (у 1,3 раза) та лімфоцитів (у 1,2 раза), а еозинофілів зменшилися вдвічі. Рівень гемоглобіну та еритроцитів був нижчим у 1,2 раза ніж перед ПВТ та у 1,1 раза порівняно з 4 тижнем, тромбоцитів – у 1,3 раза відносно початку та у 1,1 при співставленні з 4 тижнем. ШОЕ знизилась (у 1,2 раза) відносно попереднього рівня, але була вищою (у 1,9 раза) порівняно з початковим значенням (додаток А, табл. 1).

У хворих із потрійною ПВТ результати клінічного аналізу крові не відрізнялися від показників групи з базисною терапією, за винятком еритроцитів, гемоглобіну, паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ, які збільшувалися (ТЗ відповідно - у 1,1; 1,2; 2,5 та у 1,8 раза) (додаток А, табл. 1).

Після 4 тижнів лікування у хворих з Т2-ої групи спостерігалось зменшення загальної кількості лейкоцитів у 1,6 раза, еритроцитів та гемоглобіну - у 1,1 раза, збільшилася ШОЕ - у 2,8 раза. У лейкоцитарній формулі у 2,5 раза збільшився рівень паличкоядерних нейтрофілів, у 1,3 раза – лімфоцитів, а кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшилась у 1,1 раза (додаток А, табл. 1).

В осіб, які отримували потрійну терапію, після 12 тижнів ПВТ порівняно з 4 тижнем загальна кількість лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну зменшилась у 1,1 раза, тромбоцитів – у 1,2 раза. Порівняно з початком лікування відбулося: зменшення кількості лейкоцитів - у 1,8 раза, еритроцитів, тромбоцитів і вмісту гемоглобіну – у 1,2, кількості сегментоядерних нейтрофілів - у 1,1 раза; збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів - у 2,5 раза, лімфоцитів – у 1,3, прискорення ШОЕ – у 3,2 раза (додаток А, табл. 1).

У хворих перед початком лікування ПППД не спостерігалось відмінностей від осіб, які не отримували специфічної терапії, окрім більшої кількості еритроцитів, та меншої – паличкоядерних нейтрофілів. Після застосування упродовж місяця ПППД у пацієнтів знизилась кількість еритроцитів та

підвищилася ШОЕ, після трьох місяців порівняно з 4 тижнем та з початком ПВТ – зменшився вміст гемоглобіну (додаток А, табл. 1).

У біохімічному аналізі крові у групі Т1 порівняно зі здоровими збільшилась кількість загального білірубіну (у 1,2 раза), активність АЛТ (у 2,4), АСТ (у 2,1), ГГТП (у 1,8), відбулось зниження ЛФ (у 1,1 раза), що пояснюється переважною виразністю цитолітичного синдрому порівняно з холестатичним. Такими ж були зміни у хворих з різних груп перед початком ПВТ, за винятком вищого вмісту білка у групах із потрійною та безінтерфероновою схемами лікування (додаток А, табл. 2).

У пацієнтів які отримували подвійну терапію після 4 тижня лікування порівняно з початком ПВТ у 1,4 раза підвищилась кількість загального білірубіну та збільшилась активність ЛФ, але знизилася у 1,4 раза - АЛТ, у 1,2 - АСТ, у 1,1 - ГГТП, що свідчить про зменшення інтенсивності цитолізу та посилення холестатичного компоненту. На цьому етапі спостерігалось збільшення концентрації креатиніну (у 1,1 раза) та зменшення вмісту глюкози (у 1,1) (додаток А, табл. 2).

Після 12 тижня лікування у хворих із групи Т2 порівняно з 4 тижнем спостерігалось зменшення кількості загального білірубіну (у 1,2 раза), активності АЛТ (у 1,6), АСТ (у 1,3), ГГТП (у 1,4), креатиніну (у 1,1), глюкози (у 1,1 раза) при чому рівні АЛТ, АСТ та ГГТП були меншими порівняно зі значеннями перед початком лікування (відповідно у 2,2 раза; у 1,6; у 1,5), при цьому АЛТ і АСТ були більшими за норму (відповідно у 1,4 та у 1,2 раза). У цей період було відмічено збільшення коефіцієнту де Рітиса порівняно з 4 тижнем (у 1,2 раза) та з початком ПВТ (у 1,3) (додаток А, табл. 2).

Серед хворих, які перебували на потрійній ПВТ після 4 тижня лікування збільшилась кількість загального білірубіну у 1,2 та коефіцієнт де Рітиса у 1,5 раза, зменшилась активність АЛТ - у 1,8, АСТ та ГГТП – у 1,4 раза. Після 12 тижня терапії порівняно з 4 тижнем зменшився у 1,4 раза рівень ГГТП, інші показники залишилися на попередньому рівні. Але порівняно з початком лікування у 1,5 раза зменшилась активність АЛТ, у 1,3 – АСТ, у 2 – ГГТП (додаток А, табл. 2).

У хворих з групи Т4 після 4 тижня ПВТ у 1,1 раза зменшилась кількість загального білірубину, у 3,0 - активність АЛТ, у 1,8 – АСТ, у 1,6 – ГГТП, у 1,3 – ЛФ, але у 1,6 раза збільшився коефіцієнт де Рітіса. На 12 тижні лікування значення усіх біохімічних показників не відрізнялись від попередніх рівнів, але активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ були достовірно нижчими, а коефіцієнт де Рітіса - вищим ніж перед початком терапії (додаток А, табл. 2).

У групах хворих на ХВГС ППТ та ентропія були вищими ніж у групі порівняння, що пояснюється підвищенням ШОЕ та порушенням нормального співвідношення лейкоцитів у пацієнтів.

У досліджуваних та на всіх етапах лікування спостерігалось: підвищення індексів неспецифічної реактивності (КР - у 1,2-2,1 раза) та активності запалення (ІЛГ - у 1,2-2,0); зниження індексів ендогенної інтоксикації (ІЗЛК - у 1,1-1,9), що підтверджує превалювання автоімунного компонента інтоксикаційного синдрому, а також вказує на виразність запалення (додаток А, табл. 3).

Не спостерігалось будь-яких змін у рівнях ПР та ІСЛМ, по іншим інтегративним показникам виявлені зміни у залежності від виду терапії та періоду.

Хворі з груп Т1, Т2, Т3 та Т4 до початку отримання ПВТ мали підвищення наступних індексів неспецифічної реактивності: КР (від 1,2 до 1,4 раза), Ілімф (1,2-1,6), ЯІ (у 1,4 раза, а у групах III та IV було його зниження); зниження - ІСНМ (1,1-1,3), ІСЕЛ (1,6-2). Серед індексів активності запалення у цих хворих було встановлено підвищення СІЗ (I - у 1,2 раза) або його зниження (у групах II, III, IV - у 1,1 раза), підвищення ІК (1,2-1,4), ІЛ ШОЕ (1,2-1,7) та зниження ІЛГ (1,2-1,4). З індексів ендогенної інтоксикації було виявлено лише зниження ІЗЛК (1,2-1,3) та РВН (1,2-2,7) (додаток А, табл. 3).

У пацієнтів, які отримували подвійну ПВТ після 4 тижня лікування порівняно з даними перед початком терапії підвищився ППВ (у 1,1 раза), але нормалізувалася ентропія лейкоцитарної формули. Серед індексів неспецифічної реактивності у 1,5 раза підвищився КР, у 1,4 – Ілімф, у 1,9 – ЯІ, відбулось зниження ІСНМ - у 1,7 раза та ІСЕЛ – у 2,5, що свідчить про наростання впливу клітинного імунітету, порівняно з гуморальним, та про зсув вліво у гранулоцитарно-макрофагальній системі. З

індексів активності запалення підвищилися - СІЗ (у 1,1 раза), ІЛГ (у 1,4), ІЛ ШОЕ (у 1,7); знизився лише ІК (у 1,4), що підтверджує посилення запалення за рахунок автоімунного компоненту. Індокси ендогенної інтоксикації знизилися: у 1,4 раза - ІЗЛК та у 1,9 – РВН. Ці дані підтверджують зниження імунологічної реактивності при адекватному лікуванні (додаток А, табл. 3).

Після 12 тижня лікування ППВ збільшився у 1,1 раза порівняно зі значенням на 4 тижні та перед ПВТ. Ентропія лейкоцитарної формули також вийшла за межі норми (збільшилась у 1,2 раза відносно 4 тижня). КР у цей період знизився (у 1,3 раза), але залишався вищим за норму та за значення на початку ПВТ. Також при співставленні з 4 тижнем підвищилися ІСНМ (у 1,2 раза) та ІСЛМ (у 1,1), а нижчі значення мали Ілімф (у 1,3), ІА (у 1,2), ЯІ (у 1,4), що вказує на послаблення напруженості клітинного імунітету на цьому етапі. Серед індексів активності запалення - СІЗ підвищився - у 1,1 раза порівняно з 4 тижнем та - у 1,2 відносно початку ПВТ, ІК підвищився - у 1,2 раза, але залишався нижчим ніж перед лікуванням, ІЛГ знизився - у 1,2, залишаючись вищим ніж перед терапією, ІЛ ШОЕ підвищився - у 1,6 при порівнянні з 4 тижнем та - у 2,7 ніж перед ПВТ. Усі індокси ендогенної інтоксикації на 12 тижні ПВТ при співставленні з 4 тижнем підвищилися (ЛШ – у 1,3 раза, Іагр – у 1,4, ГПІ – у 1,6, ІЗЛК – у 1,2, ПІ – у 2,1), а рівень РВН – не змінився (додаток А, табл. 3).

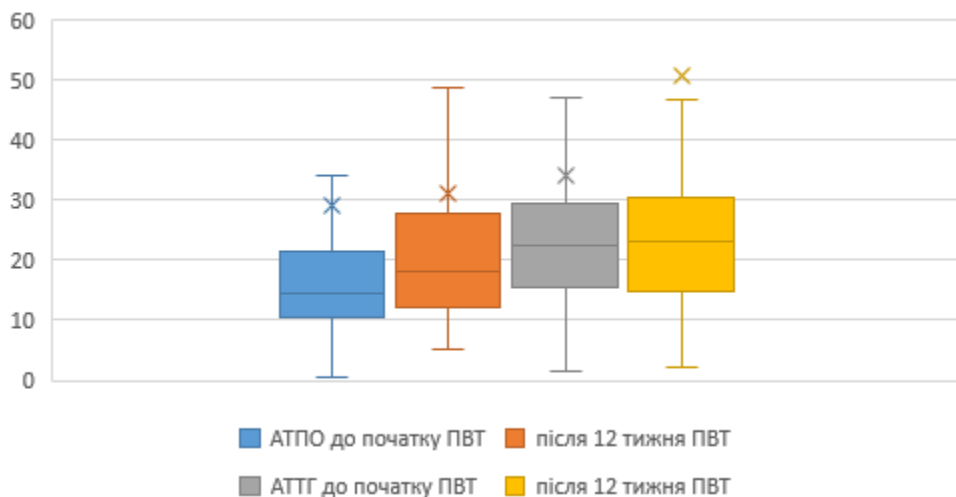
У хворих з групи Т3 після 4 тижня ПВТ спостерігалися схожі зміни: ППВ збільшився у 1,1 раза, ентропія лейкоцитарної формули знизилась у 1,1. Серед індексів неспецифічної реактивності змінилися наступні показники: КР підвищився у 1,4 раза, Ілімф – у 1,3, ЯІ – у 2,8, а ІСЕЛ зменшився у 1,3. З-поміж індексів активності запалення, ІЛГ підвищився у 1,5, ІЛ ШОЕ – у 1,3, а ІК знизився у 1,3. З індексів ендогенної інтоксикації після 4 тижня терапії знизився лише ІЗЛК у 1,5 раза (додаток А, табл. 3).

На 12 тижні лікування, серед індексів неспецифічної реактивності спостерігалися деякі відмінності: КР, Ілімф та ЯІ залишилися на тому ж рівні, але

вони були вищими за значення перед терапією. Індекси активності запалення та ендогенної інтоксикації не змінилися порівняно з 4 тижнем.

У хворих, які отримували безінтерферонові схеми ПВТ підвищився ІПТ на 4 тижні та залишався на тому ж рівні до кінця лікування, ентропія лейкоцитарної формули була вищою ніж в групі порівняння, але не змінювалася у процесі спостереження як в попередніх групах. Усі інтегративні показники не змінювалися під час терапії, крім ІЛ ШОЕ, який підвищився у 1,6 раза на 4 тижні (додаток А, табл. 3).

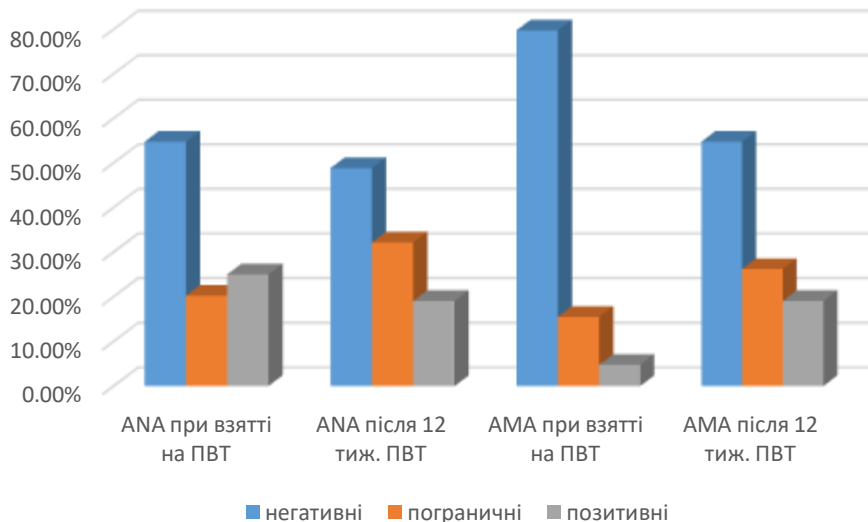
Вивчаючи автоімунні особливості хворих, які входили до групи Т2, на 12 тижні лікування, порівняно з початком ПВТ, було встановлено збільшення значення АТПО у 1,3 раза (з 14,46 (10,52-21,48) МО/мл до 18,22 (11,98-27,73) МО/мл) ( $p < 0,05$ ). Кількість АТТГ за цей час достовірно не змінилася (до ПВТ - 22,59 (15,54-29,50) МО/мл, після 12 тижнів ПВТ - 22,97 (14,68-30,40) МО/мл) (рис. 3.7).



**Рисунок 3.7 – Зміни АТПО та АТТГ під час лікування хворих на ХВГС за схемою ІФН+рибавірин.**

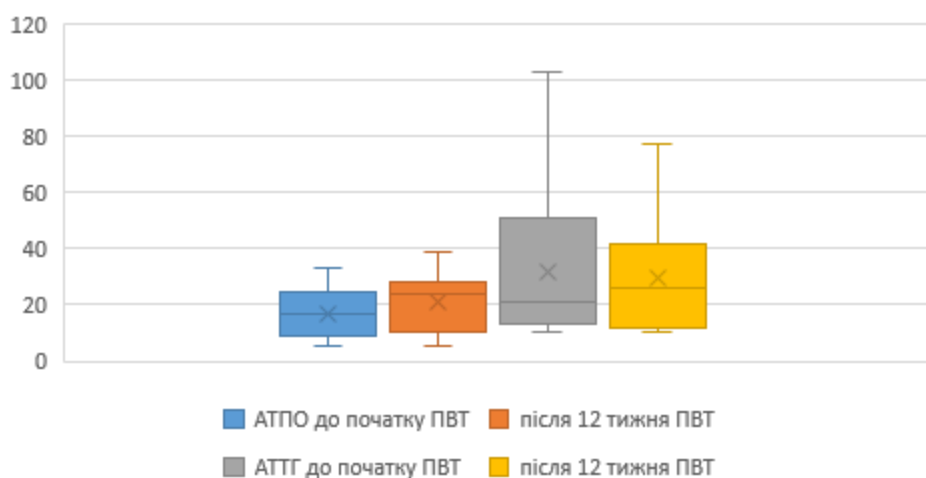
За 12 тижнів ПВТ кількість негативних показників ANA ( $< 1:100$ ) зменшилася у 1,1 раза (відповідно 54,76 та 48,81 %), частота значень на межі норми ( $1:100$ ) збільшилася у 1,6 раза (20,24 та 32,14 %), позитивних ( $> 1:100$ ) - зменшилася у 1,3 раза (25,00 та 19,05 %). У пацієнтів цієї групи рівень АМА мав наступні зміни:

частота негативних значень (<1:100) зменшилася - у 1,5 раза (79,76 та 54,76 %), на межі норми (1:100) підвищилася - у 1,7 (15,48 та 26,19 %), позитивних (> 1:100) збільшилась - у 4,0 (4,76 та 19,05 %) (рис. 3.8).



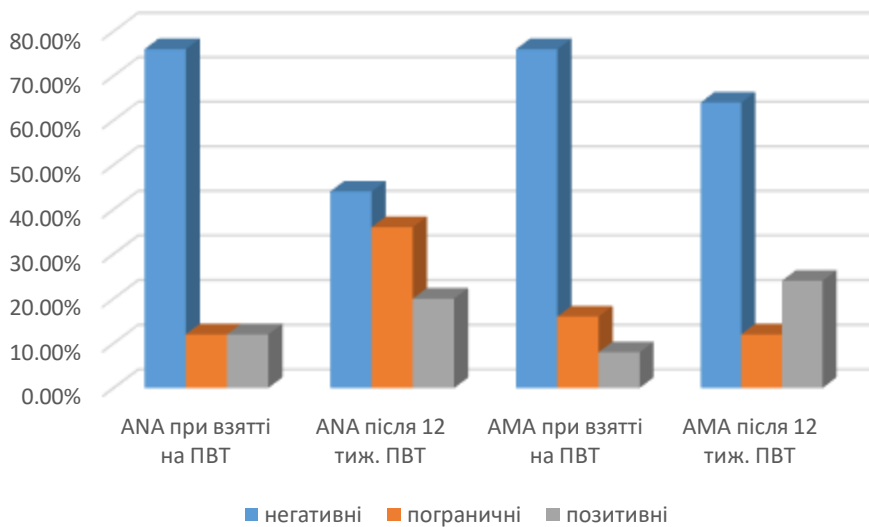
**Рисунок 3.8 – Зміни ANA та AMA під час лікування хворих на ХВГС за схемою ІФН+рибавірин.**

У пацієнтів з групи Т3, було встановлено збільшення значення АТПО у 1,4 раза (з 16,87 (8,94-24,22) МО/мл до 23,87 (10,28-27,84) МО/мл) ( $p < 0,05$ ). Кількість АТТГ за цей час практично не змінилось (до ПВТ - 20,90 (13,07-51,15) МО/мл, після 12 тижнів ПВТ - 25,76 (11,41-41,78) МО/мл) (рис. 3.9).



**Рисунок 3.9 – Зміни АТПО та АТТГ під час лікування хворих на ХВГС за схемою ІФН+рибавірин+софосбувір.**

За 12 тижнів ПВТ кількість негативних показників ANA (<1:100) зменшилася у 1,7 раза (відповідно 76,00 та 44,00 %), частота значень на межі норми (1:100) збільшилася у 3,0 раза (12,00 та 36,00%), позитивних (> 1:100) збільшилася у 1,7 раза (12,00 та 20,00 %). У пацієнтів цієї групи рівень AMA мав наступні зміни: частота негативних значень (<1:100) зменшилася у 1,2 раза (76,00 та 64,00%), на межі норми (1:100) зменшилася у 1,3 раза (16,00 та 12,00 %), позитивних (> 1:100) збільшилась у 3,0 рази (8,00 та 24,00 %)(рис. 3.10).



**Рисунок 3.10 – Зміни ANA та AMA під час лікування хворих на ХВГС за схемою ІФН+рибавірин+софосбувір.**

### **3.3 Зв'язок між клінічними, гематологічними, біохімічними, інтегративними показниками і ступенем фіброзу**

#### **3.3.1 Гендерно-вікові особливості хворих з різними ступеня фіброзу**

У кожній з груп у 1,8-2,0 рази переважали особи чоловічої статі (відповідно 64,71 %, 67,44 %, 66,67 %, 83,33 %, 60,76 %) порівняно з жінками (35,29 %, 32,56 %, 33,33 %, 16,67 %, 39,24 %) ( $p < 0,05$ ).

Вік пацієнтів мав прямопропорційну залежність від ступіню фіброзу: (F0 - 38,00 (31,00-46,00), F1 - 38,00 (32,00 - 55,00), F2 - 44,50 (36,00-54,25), F3 48,00 (37,25-53,75), F4 52,00 (45,00-60,00) ( $p < 0,05$ ).

ІМТ пацієнтів у кожній групі був на нижній межі надлишкової маси тіла: F0 - 25,00 (23,00-27,00), F1 - 26,00 (22,00-28,00), F2 - 26,00 (23,00-30,25), F3 - 25,50 (24,00-28,75), F4 - 27,00 (24,00-29,00) ( $p > 0,05$ ).

У всіх групах переважав 1в генотип (1в - F0 - 43,14 %, F1 - 65,12 %, F2 - 53,33 %, F3 - 75,00 %, F4 - 43,04 %; 2 - F0 - 7,84 %, F1 - 2,33 %, F2 - 7,78 %, F3 - 4,17 %, F4 - 7,59 %; 3а - F0 - 45,10 %, F1 - 32,55 %, F2 - 34,44 %, F3 - 20,83 %, F4 - 36,71 %; генотип не визначається або не визначався - F0 - 3,92 %, F1 - 0 %, F2 - 3,34 %, F3 - 0 %, F4 - 11,39 %) ( $p < 0,05$ ). Незначну кількість склав 1а генотип (у хворих з F2 - 1,11 %, з F4 - 1,27 %).

Серед усіх обстежених у 1,6-5,4 рази переважала мінімальна активність (84,31 %, 76,75 %, 72,22 %, 58,33 %, 69,62 %) над помірною (15,69 %, 18,60 %, 26,67 %, 37,50 %, 24,05 %), незначну частину складала виражена активність (0 %, 4,65 %, 1,11 %, 4,17 %, 6,33 %) ( $p < 0,05$ ).

#### **3.3.2 Характеристика клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних показників у хворих з різними ступенями фіброзу**

Більшість хворих в усіх групах мали астеновегетативний синдром, збільшення розмірів печінки, тяжкість у правому підребер'ї (табл. 3.8). Значно рідше у них було відмічено збільшення селезінки, субіктеричність чи іктеричність склер, диспепсичний синдром. Із наростанням ступеню фіброзу у хворих достовірно частіше діагностувалося збільшення розміру селезінки. Мали



тенденцію до збільшення частоти із підвищенням вираженості фіброзу біль у правому підребер'ї, астеновегетативний синдром та збільшення розмірів печінки.

**Таблиця 3.8 – Частота клінічної симптоматики у хворих з різними ступенями фіброзу печінки, %.**

Клінічний симптом/синдром	Група, фіброз					p
	F0 (n=51)	F1 (n=43)	F2 (n=90)	F3 (n=24)	F4 (n=79)	
Гіркота у роті	9,80	11,63	17,78	8,33	18,99	0,429
Тяжкість у правому підребер'ї	62,75	58,14	58,89	50,00	75,95	0,074
Біль у правому підребер'ї	1,96	1,63	2,22	4,17	10,13	0,066
Артралгія/міалгія	13,73	11,63	15,56	16,67	11,39	0,916
Екзантема	3,92	2,33	5,56	4,17	6,33	0,882
Диспептичний	13,73	6,98	12,22	12,50	16,46	0,680
Астеновегетативний	70,59	81,40	81,11	83,33	89,87	0,097
Субіктеричність чи іктеричність склер	15,69	11,63	11,11	12,50	24,05	0,176
Жовтяниця шкіри	1,96	0	0	4,17	5,06	0,394
Свербіж шкіри	7,84	4,65	13,33	8,33	13,92	0,448
Збільшення печінки	58,82	79,07	73,33	79,17	81,01	0,059
Збільшення селезінки	13,73	13,95	15,56	33,33	44,30	0,000*

Примітка. \* - достовірна різниця показника в групах з різним ступенем фіброзу

Порівнюючи з практично здоровими особами, кількість лейкоцитів, еритроцитів зменшилась лише у хворих з цирозом, а тромбоцити почали зменшуватись починаючи зі стадії F1. У всіх хворих у 1,1-1,3 раза був меншим вміст сегментоядерних нейтрофілів, та починаючи з групи F1 збільшувалась кількість лімфоцитів (у 1,1-1,2 раза). Кількість моноцитів та ШОЕ у пацієнтів з цирозом також були вищими ніж у групі порівняння (додаток А, табл. 4).

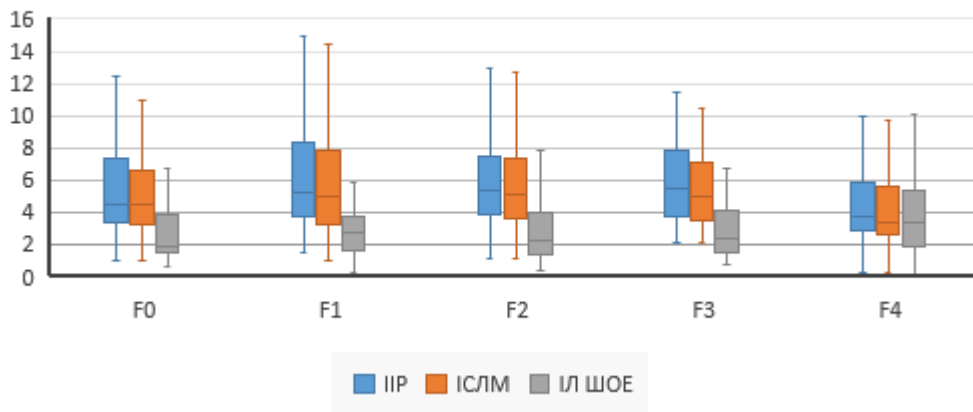
З наростанням ступеню фіброзу відмічалось зменшення кількості лейкоцитів (у хворих з F4 лейкоцити були нижчі у 1,3 раза порівняно з F0). Кількість еритроцитів та гемоглобіну у хворих з F1 та F2 була у 1,1 раза більшою ніж у групі

з F0, але у групах з вираженм фіброзом та цирозом було встановлено її зниження. Загальна кількість тромбоцитів у кожній наступній групі зменшувалася пропорційно до збільшення ступеню фіброзу (тромбоцити у пацієнтів з F4 у 1,6 раза нижчі ніж у осіб з F0). У хворих з вираженим фіброзом печінки та цирозом встановлено підвищення рівня моноцитів порівняно з інфікованими з менш вираженою інтенсивністю фіброзного процесу. У пацієнтів з цирозом спостерігалось підвищення ШОЕ у 1,6 раза, порівняно з F0 (додаток А, табл. 4).

У біохімічному аналізі крові у порівнянні з практично здоровими особами у групах з різним ступенем фіброзу більш вираженою була активність АЛТ (у 2,4-3,5 рази), АСТ (у 1,6-2,8), ГГТП (у 1,4 -2,3) (додаток А, табл. 5). Кількість креатиніну у інфікованих з F2, F3, F4 була нижчою у 1,1-1,2 раза ніж у групі порівняння. Активність ЛФ і коефіцієнту де Рітиса були навіть меншими, ніж у здорових осіб, але підвищилися у хворих з цирозом.

Порівнюючи групи за різними ступенями фіброзу між собою було встановлено, що з наростанням фіброзу у хворих підвищується рівень загального білірубіну, активність АСТ і ЛФ (крім F0 і F1).

Серед інтегративних показників достовірну різницю між групами мали ПТТ, ПР, ІСЛМ, ІЛ ШОЕ ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.11). ПТТ з наростанням ступеня фіброзу підвищився з 14,04 (13,71-14,59) при F0 до 14,40 (13,93-15,43) при F4 ( $p < 0,05$ ). ПР поступово підвищився у 1,2 раза (F0 - 4,50 (3,40-7,33), F1 - 5,20 (3,67-8,33)) та залишився на тому ж рівні при F2 (5,38 (3,80-7,50)). ІСЛМ збільшився у 1,1 раза (F0 - 4,50 (3,20-6,60), F1 - 5,00 (3,22-7,83)) і не змінився при F2 (5,08 (3,53-7,30)). Починаючи з F3 – знизилися: ПР – у 1,3 раза (F3 - 4,86 (3,13-6,93), F4 - 3,75 (2,88-5,86)) та ІСЛМ – у 1,4 (F3 - 4,57 (2,95-6,37), F4 - 3,36 (1,85-5,28) ( $p < 0,05$ )). Найнижчі значення ІЛ ШОЕ спостерігалися при F0 (1,89 (1,52-3,85), а у 1,8 раза вищі - при F4 (3,36 (1,85-5,28); значення ІЛ ШОЕ при F1 (2,66 (1,56-3,68)), F2(2,24 (1,35-4,01)) та F3 (2,52 (1,52-5,20)) були середніми ( $p < 0,05$ )).

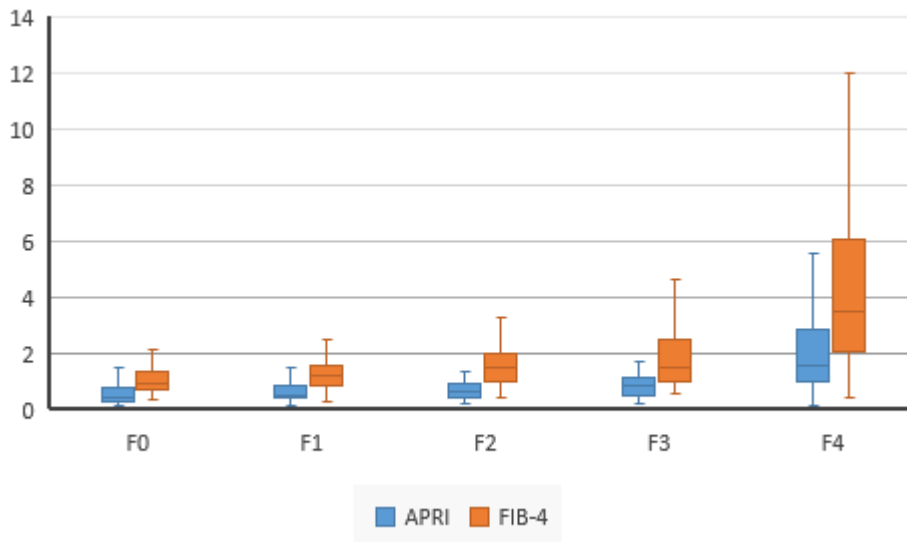


**Рисунок 3.11 - Залежність інтегративних показників неспецифічної реактивності і активності запалення від ступеня фіброзу.**

Примітка. Відображено показники, які за критерієм Краскелла-Уолліса мали  $p < 0,05$

### **3.3.3 Кореляційні зв'язки між результатами неінвазивних методів оцінки фіброзу та клініко-біохімічними показниками**

З метою оцінки залежності клінічних, біохімічних та інтегративних показників від ступеня фіброзу та значень APRI і FIB-4, були розраховані кореляційні зв'язки. Групи з різним ступенем фіброзу мали різні значення APRI і FIB-4, причому при наростанні ступеню фіброзу збільшувався рівень цих індексів (за винятком APRI у групі F2): F0 (відповідно 0,44 (0,28-0,79), 0,95 (0,70-1,35)); F1 - (0,49 (0,42-0,87), 1,20 (0,83-1,56)); F2 (0,67 (0,43-0,91), 1,49 (0,98-2,01)); F3 (0,84 (0,49-1,10), 1,50 (0,96-2,47)); F4 (1,53 (0,96-2,87), 3,52 (2,05-6,06)) ( $p < 0,01$ ). Було встановлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем фіброзу і значенням FIB-4 (+0,229;  $p = 0,000$ ) і не встановлено значущої залежності APRI від ступеня фіброзу, але простежено тенденції до неї (рис. 3.12). FIB-4 і APRI мали прямо пропорційний кореляційний зв'язок між собою (+0,745;  $p = 0,000$ ).



**Рисунок 3.12 - Залежність значень APRI і FIB-4 від ступеня фіброзу за Fibrotest (METAVIR).**

Серед хворих було встановлено прямо пропорційну залежність F (METAVIR) (+0,372,  $p = 0,000$ ), APRI (+0,215,  $p = 0,000$ ) і FIB-4 (+0,657,  $p = 0,000$ ) від віку. Стать не впливала на дані показники. ІМТ також прямо пропорційно корелював з результатами неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки, вираженість кореляції була практично на одному рівні (F (METAVIR): +0,183,  $p = 0,002$ ; APRI: +0,166,  $p = 0,005$ , FIB-4: +0,174,  $p = 0,003$ ).

Відсутня кореляція між F (METAVIR), APRI, FIB-4 і генотипами вірусу, але виявлена прямо пропорційна залежність між результатами F (METAVIR), APRI і активністю процесу (відповідно +0,130,  $p = 0,028$ ; +0,378,  $p = 0,000$ ).

Встановлено прямі кореляційні зв'язки зі значеннями усіх неінвазивних методів розрахунку фіброзу і телеангіектазіями, збільшенням розмірів селезінки (табл. 3.9). Встановлено залежність між F (METAVIR) і FIB-4 з астеновегетативним синдромом, а також виявлено наявність кореляції між F (METAVIR) і APRI зі збільшенням розмірів печінки.

**Таблиця 3.9 - Кореляційні зв'язки між APRI і FIB-4 і клінічною симптоматикою, +/-  $\rho$ , p.**

Клінічний симптом/синдром	Показник		
	Fibrotest (METAVIR)	APRI	FIB-4
Гіркота у роті	+0,079, p=0,183	+0,060, p=0,311	+0,047, p=0,432
Тяжкість у правому підребер'ї	+0,097, p=0,100	+0,036, p=0,547	+0,113, p=0,056
Біль у правому підребер'ї	+0,074, p=0,211	+0,095, p=0,107	+0,117, p=0,047*
Артралгія/міалгія	-0,012, p=0,834	+0,038, p=0,522	+0,000, p=0,997
Екзантема	+0,409, p=0,409	-0,010, p=0,868	-0,025, p=0,671
Диспептичний	+0,005, p=0,357	+0,079, p=0,183	+0,051, p=0,385
Астеновегетативний	+0,155, p=0,009*	+0,044, p=0,462	+0,126, p=0,033*
Телеангіектазії	+0,183, p=0,002*	+0,133, p=0,025*	+0,154, p=0,009*
Субіктеричність чи іктеричність склер	+0,094, p=0,111	+0,074, p=0,210	+0,090, p=0,128
Жовтяниця шкіри	+0,053, p=0,373	+0,063, p=0,291	+0,076, p=0,197
Свербіж шкіри	+0,081, p=0,170	+0,100, p=0,091	+0,100, p=0,092
Збільшення печінки	+0,139, p=0,018*	+0,130, p=0,027*	+0,072, p=0,222
Збільшення селезінки	0,277, p=0,000*	+0,296, p=0,000*	+0,337, p=0,000*

Примітка. \* - значуща двостороння кореляція між показниками за коефіцієнтом кореляції Спірмена

У клінічному аналізі крові встановлено обернено пропорційну кореляцію між F (METAVIR), APRI, FIB-4 і рівнем тромбоцитів (відповідно -0,164, p = 0,002; -0,644, p = 0,000; -0,700, p = 0,000). Зворотні кореляційні зв'язки були між APRI, FIB-4 і кількістю лейкоцитів (відповідно -0,225, p = 0,000; -0,291, p = 0,000) і прями - між цими індексами та ШОЕ (+ 0,159, p = 0,003; + 0,308, p = 0,000). Обернено пропорційна залежність встановлена між FIB-4 і кількістю еритроцитів (-0,228, p = 0,000).

У біохімічному аналізі крові у хворих на ХВГС спостерігалася наявність прямої кореляції між F (METAVIR), APRI, FIB-4 і загальним білірубіном (відповідно + 0,219,  $p = 0,000$ ; + 0,261,  $p = 0,000$ ; + 0,248,  $p = 0,000$ ). Для F (METAVIR) встановлено зворотню, а для APRI, FIB-4 - пряму залежність з активністю ферментів АЛТ (-0,230,  $p = 0,000$ ; + 0,737,  $p = 0,000$ ; + 0,247,  $p = 0,000$ ), АСТ (-0,125,  $p = 0,021$ ; + 0,891,  $p = 0,000$ ; + 0,531,  $p = 0,000$ ) і ГГТП (0,113,  $p = 0,037$ ; + 0,396,  $p = 0,000$ ; + 0,149,  $p = 0,006$ ). Між значенням F (METAVIR) і активністю ЛФ виявлено прямо пропорційний кореляційний зв'язок (+ 0,283,  $p = 0,000$ ). F (METAVIR) і FIB-4 мали пряму кореляцію з коефіцієнтом де Рітиса (+ 0,302,  $p = 0,000$ ; + 0,345,  $p = 0,000$ ).

Серед хворих ХВГС виявлена прямий кореляційний зв'язок між F (METAVIR) і ІПТ (+ 0,189,  $p = 0,000$ ), ІЛ ШОЕ (+ 0,188,  $p = 0,000$ ), що вказує на посилення інтоксикації пов'язаної з автоімунним процесом при підвищенні ступеня фіброзу і обернено пропорційна - між ступенем фіброзу за METAVIR і ІІР (-0,204,  $p = 0,000$ ), ІСНМ (-0,131,  $p = 0,015$ ), ІСЛМ (-0,206,  $p = 0,000$ ), що вказує на зниження неспецифічної імунореактивності, зрушення вправо в гранулоцитарно-макрофагальної системі і перевага ефекторної ланки (у порівнянні з афекторною) імунологічного процесу з наростанням ступеня фіброзу. Між APRI і ентропією лейкоцитарної формули (-0,145,  $p = 0,007$ ) і Іагр (-0,114,  $p = 0,035$ ) встановлено зворотний зв'язок. FIB-4 мав прямо пропорційну кореляцію з ІПТ (+ 0,187,  $p = 0,001$ ) і зворотню - з ІІР (-0,110,  $p = 0,041$ ).

Враховуючи кореляцію ступеню фіброзу зі значенням Fіb-4 (F0 - 0,95 (0,70-1,35), ( $p < 0,01$ ); F1 - 1,20 (0,83-1,56), ( $p = 0,02$ ); F2 - 1,49 (0,98-2,01), ( $p = 0,03$ ); F3 - 1,50 (0,96-2,47), ( $p = 0,05$ ); F4 - 3,52 (2,05-6,06), ( $p < 0,01$ )), шляхом дискримінантного аналізу ми встановили, що для хворих на ХВГС значення Fіb-4 менше 1,31 відповідає ступеню фіброзу F0 (METAVIR), значення від 1,32 до 1,62 – ступеню фіброзу F1, від 1,63 до 1,88 – F2, від 1,89 до 3,35 – F3, більше 3,36 – F4.

### Висновки до Розділу 3

При ХВГС преважали особи молодого віку, чоловічої статі, з 1в генотипом HCV, помірним фіброзом печінки (F2) і мінімальною активністю процесу ( $p < 0,05$ ). Найвиразнішими були астеновегетативний синдром і відчуття тяжкості у правому підребер'ї, при об'єктивну обстеженні – гепатомегалія ( $p < 0,05$ ). Серед супутньої патології преважали запальні захворювання травної системи і патології серцево-судинної системи. Хвороба супроводжувалася лейкоцитопенією, еритроцитопенією, зниженням вмісту гемоглобіну, тромбоцитопенією, підвищенням вмісту лімфоцитів і ШОЕ, гіперферментемією.

Групи з різними генотипами за більшістю ознак були однорідними, крім того, що у обстежених з 1в генотипом частіше зустрічалися телеангіектазії, гломерулонефрит, вищими були значення білка, а нижчими – ЛФ та креатинін; з 2 генотипом рідше зустрічалась гепатомегалія, частіше діагностували ІХС і кардіофіброз, не зустрічалось випадків анемії, був нижчим креатинін ( $p < 0,05$ ). У хворих з 3а генотипом вищим був рівень загального білка ( $p < 0,05$ ).

Серед обстежених з різними ступенями активності, більшість показників відповідало загальній групі. Але у осіб з мінімальною активністю рівень сегментоядерних нейтрофілів та ШОЕ був вищим, а лімфоцитів та тромбоцитів – нижчим ( $p < 0,05$ ). У хворих з помірною активністю вищими були гемоглобін та сегментоядерні нейтрофіли, а нижчими – значення лімфоцитів та тромбоцитів ( $p < 0,05$ ). В осіб з вираженою активністю були вищими ЛФ, ГГТП та загальний білірубін, а нижчим – рівень глюкози ( $p < 0,05$ ).

У загальній групі хворих на ХВГС, були вищими показники ентропії лейкоцитарної формули, серед індексів неспецифічної реактивності - КР, Ілімф, ІА, а нижчі - ІСНМ і ІСЕЛ ( $p < 0,05$ ). Також були змінені усі показники запалення: знизилися СІЗ і ІК, підвищилися ІЛГ і ІЛ ШОЕ ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з 2 генотипом спостерігалось нижче значення СІЗ, з 3а генотипом - ППТ, ІЛ ШОЕ та ПІ ( $p < 0,05$ ). В осіб з мінімальною активністю було відмічено вищі значення показників

ендогенної інтоксикації (Іагр, ГП, П) та нижчі рівні у хворих з помірною активністю ЯІ, ЛП, Іагр, П, а у пацієнтів з вираженою активністю - Іагр ( $p < 0,05$ ).

У хворих перед початком лікування, порівняно зі здоровими, спостерігається зменшення кількості тромбоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, а також збільшення кількості лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). Після 4 тижнів лікування в обстежених, що отримували подвійну і потрійну терапію зменшується кількість лейкоцитів, еритроцитів та підвищується ШОЕ, а при подвійній терапії - додатково кількість тромбоцитів ( $p < 0,05$ ). При використанні ПППД через місяць зменшився лише вміст еритроцитів та збільшилась ШОЕ, а на 12 тижні встановлено зменшення вмісту гемоглобіну ( $p < 0,05$ ).

Перед початком лікування, біохімічний аналіз крові, характеризується збільшенням концентрації білірубину, активності АЛТ, АСТ ( $p < 0,05$ ). Після четвертого тижня терапії у хворих, що перебувають на подвійній та потрійній терапії зменшується активність АЛТ, АСТ, ГГТП та підвищується вміст білірубину і ЛФ ( $p < 0,05$ ). На 12 тижні у цих пацієнтів знижуються показники загального білірубину, АЛТ, АСТ, ГГТП, креатиніну, але підвищується коефіцієнт де Рітиса ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів на безінтерфероновій терапії після 4 тижня зменшується концентрація загального білірубину, активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ та збільшується коефіцієнт де Рітиса ( $p < 0,05$ ) і залишається сталим до закінчення лікування.

Зміни інтегративних показників вказують на превалювання клітинного імунітету, виразне запалення з переважанням автоімунного компоненту. У хворих з інтерфероновмісною терапією показники, що вказують на домінування клітинного імунітету посилюються, а на 12 тижні знижуються. Індeksi, які свідчать про запалення автоімунного генезу залишаються високими весь період лікування. В осіб, які отримують ПППД, підвищуються показники, що вказують на посилення запалення на 4 тижні та інтоксикацію, викликану автоімунним процесом.

У хворих з інтерфероновмісними схемами ПВТ за 12 тижнів лікування збільшується АТПО, не змінюється АТТГ, зменшується кількість хворих з



негативними ANA та AMA та збільшується частота хворих з позитивними антитілами або такими, що знаходяться на межі норми.

Встановлено пряму кореляційну залежність вираженості фіброзу від віку хворого ( $p < 0,05$ ).

Підтверджено прямі кореляційні зв'язки між ступенем фіброзу за METAVIR і FIB-4 ( $p < 0,05$ ), FIB-4 і APRI ( $p < 0,05$ ) і тенденція до кореляції між F (METAVIR) і APRI. Спостерігався прямий зв'язок між значеннями F (METAVIR), APRI, FIB-4 і віком, ІМТ ( $p < 0,05$ ).

Клінічна симптоматика (телеангіектазії, збільшення селезінки) мала прямо пропорційну кореляцію з усіма неінвазивними методами оцінки фіброзу, прямий зв'язок був встановлений між F (METAVIR), FIB-4 і астеновегетативним синдромом, між F (METAVIR), APRI і збільшенням розмірів печінки ( $p < 0,05$ ).

Встановлено обернено пропорційну кореляцію між значеннями F (METAVIR), APRI, FIB-4 і рівнем тромбоцитів; між APRI, FIB-4 і кількістю лейкоцитів; FIB-4 і кількістю еритроцитів ( $p < 0,05$ ). Прямі зв'язки спостерігалися між APRI, FIB-4 і ШОЕ ( $p < 0,05$ ). Дані усіх трьох методів прямо пропорційно корелювали з вмістом загального білірубину; F (METAVIR) мав зворотний зв'язок, а APRI, FIB-4 - прямий з АЛТ, АСТ і ГГТП ( $p < 0,05$ ). Також результати F (METAVIR) мали пряму кореляцію з ЛФ, а FIB-4 - з коефіцієнтом де Рітиса ( $p < 0,05$ ).

Прямо пропорційний зв'язок встановлений між F (METAVIR) і ППТ, ІЛ ШОЕ і між FIB-4 і ППТ ( $p < 0,05$ ). Обернено пропорційний кореляційний зв'язок був між F (METAVIR) і ІПР, ІСНМ, ІСЛМ; між APRI і ентропією лейкоцитарної формули, Іагр; між FIB-4 і ІПР ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, FIB-4 в практичній медицині можна використовувати не тільки з метою визначення ймовірності фіброзу, а й для орієнтовної оцінки ступеня фіброзу. Крім того, чим вище у пацієнта значення F (METAVIR) або FIB-4, тим більша ймовірність розвитку інтоксикації, пов'язаної з автоімунним процесом, і зниження неспецифічної імунореактивності за рахунок аффлекторного ланки імунної відповіді. У хворих з більш високими значеннями APRI, знижується

ймовірність розвитку синдрому ендогенної токсемії за рахунок гранулоцитарною активації.

### ПУБЛІКАЦІЇ

1. Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. 2020. «Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С.» Гепатология и гастроэнтерология 1 (4): 45-54. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54>.
2. Lishnevskaya, A. H., Chemych, M. D. 2020. "Changes in clinical, biochemical, immunological and integrative parameters in patients with chronic hepatitis C virus infection according to the virus genotype and the grade of activity." Zaporozhye Medical Journal 22(4): 485-494. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208363>
3. Lishnevskaya A. H., Chemych M. D. 2020. "Dependence of changes in hematological and integrative parameters in patients with chronic viral hepatitis C on the received antiviral therapy." Journal of Education, Health and Sport 10(2):177-195. eISSN 2391-8306. doi <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.023>.
4. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. 2017. «Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С у хворих, які отримують противірусну терапію з використанням пегільованих інтерферонів.» Гепатологія 1 (35): 32-39. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67572>
5. Чемич М. Д., Лішневська А. Г. 2017. «Хронічний вірусний гепатит С: клініко-епідеміологічні особливості, сучасні методи діагностики та лікування, взаємозв'язок з аутоімунними порушеннями.» Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень 2 (5): 749-760. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/58294>

6. Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2017. «Зміни рівнів антимітохондріальних антитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними.» Гепатологія 4 (38): 29-36. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67594>
7. Lishnevskaya A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Features of clinical and biochemical changes and indicators of APRI and FIB-4 in patients with chronic viral hepatitis C." *Medicina. Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia Volume 56, Supplement 1, 2020. P.240.*
8. Chemych M., Lishnevskaya A., Horbachevskiy A. "Dependence of clinical and laboratory changes in chronic viral hepatitis C on the degree of fibrosis." *Wiadomości Lekarskie. International public health conference «Public health in Ukraine modern challenges and developing prospects», Sumy, 23–24 April 2020. LXXIII, Issue 5: 1060–1061. doi: 10.36740/WLek202005141.*
9. Lishnevskaya A.G. "Degree of severity of laboratory syndromes in patients with chronic viral hepatitis C." *Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. – Sumy: Sumy State University, 2018: 54.*
10. Чемич М. Д., Лішневська А.Г. «Взаємозв'язок ступеня недостатності імунітету і змін рівнів ANA у хворих на хронічний гепатит С, що перебувають на протівірусній терапії.» *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 жовтня 2018 року, м. Чернівці). Тернопіль: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2018. С.114-116.*
11. Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Лейкоцитарний індекс інтоксикації та імунореактивність у хворих на хронічний вірусний гепатит С та їх зміни при лікуванні.» *Мечниковські читання - 2018: «Актуальні проблеми*

- парентеральних інфекцій»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (17-18 травня 2018 року, м. Харків). Харків: Харківський національний медичний університет, 2018. С 73-74.
12. Лішневська А. Г. «Зміни біохімічних показників у крові хворих на хронічний вірусний гепатит С, які перебували на противірусній терапії.» Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (19 травня 2017 року, м. Харків). 2017. С 85-87.
13. Лішневська А. Г. «Взаємозв'язок автоімунного статусу хворих на хронічний вірусний гепатит С з рівнем тромбоцитів у крові.» Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (Суми, 25–26 травня 2017 року). С. 152-154.
14. Чемич М. Д., Лішневська А. Г. «Залежність ступеня активності, фіброзу та рівня вірусного навантаження від змін рівня АМА у хворих на хронічний вірусний гепатит С при лікуванні пегільованими інтерферонами.» Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16-17 листопада 2017 р.) Суми : СумДУ, 2017. С. 18-19.
15. Лішневська А. Г. «Залежність ступеня фіброзу від особливостей метаболізму у хворих на хронічний вірусний гепатит С.» Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 20-21 квітня 2017 р.) Відп. за вип. М.В. Погорелов. Суми : СумДУ, 2017. С. 466-467.
16. Лішневська А. Г. «Залежність епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту С від автоімунного статусу хворих.» Епідеміологічні та клінічні

ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах.

Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО "Всеукраїнська асоціація інфекціоністів" (м. Житомир, 5-6 жовтня 2017). С. 90-92.

#### **РОЗДІЛ 4 ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІКО – ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ХВГС, ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ СХЕМ ПВТ, ВІД КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ–9 У СИРОВАТЦІ КРОВІ**

Серед хворих, у яких було визначено концентрацію Гал-9, переважали чоловіки (61,76 %). У групах розподіл за статтю був рівномірним (відповідно G1 – 65,00 % чоловіків та 35,00 % жінок, G2 – 66,67 % та 33,33 %, G3 – 54,17 % та 45,83). Переважали особи молодого віку (відповідно група G1 молодий – 60,00 %, середній – 35,00 %, похилий – 5,00 %; G2 молодий - 79,17 %, середній – 20,83 %; G3 молодий – 58,33 %, середній – 33,33 %, похилий – 8,33 %).

За генотипом хворі на ХВГС розподілились рівномірно: виявляли 1в (група G1 – 55,00 %, G2 – 50,00 %, G3 -54,17 %) та 3а генотип (група G1 – 45,00 %, G2 – 50,00 %, G3 - 45,83 %). Переважав ступінь фіброзу F2 за METAVIR (група G1 – 30,00 %, G2 – 37,50 %, G3 – 37,50 %), у 1,6 раза менше було осіб з фіброзом F0 (22,06 %; G1 – 25,00 %, G2 – 25,00 %, G3 – 16,67 %), у 2,0 рази рідше зустрічались хворі з F1 (17,68 %; G1 – 10,00 %, G2 – 20,83 %, G3 – 20,83 %), у 2,7 раза рідше з F4 (13,24 %; G1 – 20,00 %, G2 – 8,33 %, G3 – 12,50 %) та у 3,0 – з F3 (11,76 %; G1 – 15,00 %, G2 – 8,33 %, G1 -12,50 %).

Більшість хворих (80,88 %) мали мінімальну активність (G1 – 85,00 %, G2 – 70,83 %, G3 -87,50 %), що у 4,2 раза більше, ніж пацієнтів з помірною активністю (19,11 %; G1 – 15,00 %, G2 –29,17 %, G3 -12,50 %).

Серед клінічних ознак переважали астеновегетативний синдром, тяжкість у правому підребер'ї та збільшення печінки (табл. 4.1).

**Таблиця 4.1 – Клінічні симптоми у хворих, які отримували різні схеми ПВТ, %.**

Клінічний симптом/синдром	Група			
	Загальна (n=68)	G1 (n=20)	G2 (n=24)	G3 (n=24)
Астеновегетативний	69,12	70,00	70,83	66,67
Тяжкість у правому підребер'ї	52,94	55,00	54,17	50,00
Збільшення печінки	47,06	50,00	45,83	45,83
Збільшення селезінки	14,71	10,00	25,00	8,33
Гіркота у роті	14,71	15,00	16,67	12,50
Диспептичний	13,24	15,00	8,33	12,50
Артралгія/міалгія	11,76	10,00	12,50	12,50
Екзантема	4,41	5,00	4,17	4,17
Біль у правому підребер'ї	4,41	5,00	4,17	4,17
Телеангіектазії	4,41	5,00	4,17	4,17
Свербіж шкіри	2,94	5,00	0,00	4,17

За супутньою патологією усі групи були репрезентативні. Діагностували захворювання шлунково-кишкового тракту (G1 – 20,00 %, G2 – 29,17 %; G3 – 25,00 %), серцеву недостатність (G1 – 10,00 %, G2 – 16,67 %, G3 – 12,50 %), вторинну артеріальну гіпертензію (G1 – 5,00 %, G2 – 12,50 %, G3 – 8,33 %), метаболічну кардіоміопатію (G1 – 0,00 %, G2 – 12,50 %, G3 – 4,17 %), ІХС (G1 – 10,00 %, G2 – 8,33 %, G3 – 8,33 %), кардіофіброз (G1 – 10,00 %, G2 – 8,33 %; G3 – 8,33 %), гіпертонічну хворобу (G1 – 15,00 %, G2 – 4,17 %, G3 – 4,17 %), цукровий діабет (G1 – 5,00 %, G2 – 4,17 %, G3 – 4,17 %), ожиріння (G1 – 5,00 %, G2 – 4,17 %, G3 – 4,17 %), порушення ритму серця (G1 – 0,00 %, G2 – 4,17 %, G3 – 4,17 %), порушення серцевої провідності (G1 – 5,00 %, G2 – 0,00 %, G3 – 4,17 %).

Серед гематологічних показників у всіх групах хворих на ХВГС спостерігалось зниження кількості тромбоцитів, порівняно з практично

здоровими особами (практично здорові особи - 234,50 (196,75-270,00) x 10<sup>9</sup>/л; I - 197,00 (132,25-234,75) x 10<sup>9</sup>/л, II - 176,00 (143,50-217,75) x 10<sup>9</sup>/л, III - 178,50 (146,75-231,50) x 10<sup>9</sup>/л) (p < 0,05).

Після 4 та 12 тижня ПВТ у пацієнтів, які отримували Пег-ІФН та рибавірин продовжувала зменшуватись кількість лейкоцитів (до початку ПВТ - 4,68 (4,33-5,49) x 10<sup>9</sup>/л, 4 тиждень - 3,40 (3,20-3,90) x 10<sup>9</sup>/л, 12 тиждень - 3,22 (2,75-4,55) x 10<sup>9</sup>/л), еритроцитів (відповідно 5,09 (4,56-5,34) x 10<sup>12</sup>/л; 4,35 (4,11-4,92) x 10<sup>12</sup>/л; 4,06 (3,62-4,44) x 10<sup>12</sup>/л), вмісту гемоглобіну (відповідно 149,50 (136,00-159,25) г/л; 130,00 (124,25-136,75) г/л; 117,50 (111,00-131,50) г/л), тромбоцитів (відповідно 176,00 (143,50-217,75) x 10<sup>9</sup>/л; 150,50 (128,00 -173,00) x 10<sup>9</sup>/л; 143,00 (122,75-159,50) x 10<sup>9</sup>/л) (p < 0,05). Відсоток сегментоядерних нейтрофілів зменшився на 4 тиж. (40,00 (31,25-43,50)) порівняно зі значеннями до початку ПВТ (47,00 (38,25-57,75)), але на 12 тиж. їх кількість збільшилась (44,00 (38,00-47,75)) (p < 0,05). Також на 4 тиж. збільшився вміст моноцитів (з 6,50 (6,00-9,75) до 10,00 (8,00-11,00)) та ШОЕ (з 5,00 (3,25-7,00) мм/год до 13,50 (6,00-17,00) мм/год) (p < 0,05), при чому на 12 тиж. рівень моноцитів не змінився (9,00 (7,00-12,00)), а ШОЕ прискорилося (18,00 (7,50-24,75) мм/год) (p < 0,05).

Серед пацієнтів, які отримували софосбувір та велпатасвір, на 4 тиж. ПВТ змінилась лише лейкоцитарна формула: зменшився вміст сегментоядерних нейтрофілів (з 51,50 (48,00-55,75) до 47,50 (39,25-53,25)) та підвищилась ШОЕ (з 6,00 (5,00-9,75) мм/год до 12,50 (7,25-19,50) мм/год) (p < 0,05). На 12 тиж. ПВТ зменшилась кількість еритроцитів порівняно з 4 тижнем (з 4,63 (4,14-5,03) x 10<sup>12</sup>/л до 4,20 (3,98-4,33) x 10<sup>12</sup>/л) та гемоглобіну (з 141,50 (134,50-153,75) г/л до 134,00 (126,00-140,00) г/л), підвищилась кількість тромбоцитів (з 182,50 (152,00-247,50) x 10<sup>9</sup>/л до 193,50 (159,00-208,25) x 10<sup>9</sup>/л) (p < 0,05).

У всіх групах хворих на ХВГС у біохімічному аналізі крові було відмічене підвищення активності АЛТ, АСТ, ГГТП, лужної фосфатази (ЛФ) порівняно з практично здоровими особами (p < 0,05). На 4 та 12 тиж. ПВТ у групах II та III відмічалось зниження АЛТ (II - до початку ПВТ - 77,50 (36,00-121,75) ОД, 4 тиждень - 48,00 (29,25-82,00) ОД, 12 тиждень - 24,00 (16,00-43,50) ОД; III -



відповідно 65,00 (44,25-106,00) ОД, 24,00 (20,00-41,75) ОД, 22,50 (19,00-33,50) ОД); АСТ (II - до початку ПВТ - 56,00 (36,00-75,25) ОД, 4 тиждень - 41,50 (27,75-53,00) ОД, 12 тиждень - 29,00 (21,50-39,00) ОД; III - відповідно 54,50 (39,25-62,00) ОД, 24,00 (20,25-29,75) ОД, 24,50 (21,00-33,75) ОД) ( $p < 0,05$ ). У хворих з інтерфероновмісною схемою ПВТ ГГТП знижувалась (до початку ПВТ - 40,00 (22,50-66,25) ОД, 4 тиждень - 32,00 (24,00-60,00) ОД, 12 тиждень - 24,00 (20,25-33,00) ОД), а у пацієнтів, які отримували ПППД на 4 тиж. підвищилась (з 36,00 (24,25-53,25) ОД до 44,50 (28,50-64,00) ОД), а на 12 знову знизилась (33,00 (21,00-72,75) ОД) ( $p < 0,05$ ). Загальний білірубін у інфікованих з II групи на 4 тиж. підвищився (з 15,05 (9,53-27,20) мкмоль/л до 25,10 (15,45-29,25) мкмоль/л), а на 12 тиж. знизився (15,20 (12,18-22,23) мкмоль/л), в той час як у пацієнтів з III групи рівень білірубіну на 4 та 12 тиж. поступово знижувався (до початку ПВТ 19,45 (15,40-24,83) мкмоль/л, 4 тиждень - 14,85 (9,75-17,95) мкмоль/л, 12 тиждень - 14,00 (12,33-19,38) мкмоль/л ( $p < 0,05$ )).

Динаміка змін інтегративних показників мала і спільні тенденції, і відмінності у хворих, що отримували лікування за різними схемами. У пацієнтів, які отримували інтерфероновмісну ПВТ на 4 та 12 тижнях лікування, порівняно з даними перед початком терапії підвищився ІПТ (до ПВТ - 13,82 (13,64-14,16), 4 тиждень - 14,91 (13,90-15,62), 12 тиждень - 15,48 (14,13-16,36)), знизилась ентропія лейкоцитарної формули на 4 тиж. (з 26,12 (19,09-33,90) до 22,15 (20,79-23,70),  $p < 0,05$ ). У хворих, які перебували на лікуванні велпатасвіром та софосбувіром на 4 тиж. збільшилось лише значення ІПТ (з 13,95 (13,82-14,41) до 14,76 (14,10-15,62),  $p < 0,05$ ).

Серед індексів неспецифічної реактивності у пацієнтів з групи II на 4 тиж. підвищився КР (з 0,67 (0,53-0,82) до 1,12 (0,94-1,63)), Ілімф (з 0,63 (0,46-0,92) до 1,02 (0,86-1,43)), ЯІ (з 0,05 (0,04-0,08) до 0,12 (0,07-0,17)), але на 12 тиж. знизилися порівняно з попереднім значенням та нормалізувалися КР (0,90 (0,74-1,26)) та Ілімф (0,78 (0,66-1,09)) ( $p < 0,05$ ). На цьому ж етапі у цих пацієнтів знизився ІСНМ (з 7,39 (5,29-9,42) до 4,45 (3,85-5,69)) та ІСЕЛ (з 0,06 (0,03-0,11) до 0,02 (0,00-0,04)) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з групи III на 4 тиж. підвищився КР (з 0,67 (0,53-0,82) до 0,85

(0,57-1,13)), ПР (з 4,94 (3,57-7,35) до 5,92 (4,50-9,45)), ІСЛМ (з 4,65 (3,44-7,10) до 5,67 (3,83-9,09)), але на 12 тиж. ці інтегративні показники знизились (відповідно 0,66 (0,56-0,75); 3,74 (2,79-4,94); 3,48 (2,69-4,88)) ( $p < 0,05$ ).

Динаміка змін індексів активності запалення була однаковою у групі II та III: на 4 тиж. ПВТ підвищилися ІЛГ (II - з 6,06 (4,54-8,71) до 9,77 (8,24-13,90); III – з 6,02 (4,70-7,42) до 7,45 (5,29-10,11)); ІЛ ШОЕ (II - з 1,69 (1,00-2,87) до 6,01 (2,54-8,17); III – з 2,08 (1,56-3,26) до 4,71 (2,66-7,11)), а знизився лише ІК (II - з 1,59 (1,08-2,18) до 0,98 (0,70-1,16); III – з 1,64 (1,29-2,08) до 1,26 (0,92-1,80)) ( $p < 0,05$ ). На 12 тиж. ПВТ у цих хворих спостерігалось навпаки зниження ІЛГ (II – до 7,42 (6,56-10,90); III – до 5,74 (4,92-6,86)) та підвищення ІК (II - до 1,27 (0,92-1,51); III – до 1,63 (1,43-1,96)) порівняно з 4 тижнем ( $p < 0,05$ ).

Індекси ендогенної інтоксикації у хворих на інтерфероновмісній ПВТ змінилися наступним чином: на 4 тиж. знизився ІЗЛК (з 1,34 (0,93-1,76) до 0,83 (0,59-1,00)), РВН (з 3,66 (2,02-11,88) до 2,50 (0,00-4,97)), але на 12 тиж. підвищилися ІЗЛК (до 1,07 (0,79-1,26)), РВН (до 3,05 (0,00-11,59)), ПІ (з 0,20 (0,12-0,23) до 0,37 (0,12-0,62)). У хворих на безінтерфероновій схемі на 4 тиж. змін порівняно з початком лікування не відбулося, а на 12 тиж. порівняно з 4 тижнем підвищився рівень ЛШ (з 0,44 (0,28-0,78) до 0,83 (0,45-1,23)), Іагр (з 0,59 (0,39-1,04) до 1,16 (0,59-1,63)), ГШ (з 0,52 (0,28-0,87) до 0,98 (0,45-1,56)), ПІ (з 0,28 (0,12-0,55) до 0,63 (0,22-1,19)).

Усім хворим було визначено рівень Гал-9. У пацієнтів, які не отримували ПВТ, концентрація Гал-9 була у 1,7 раза більшою, ніж у здорових осіб (табл. 4.2). Кількість Гал-9 у осіб, які отримували інтерфероновмісну ПВТ, була більшою у 4,2 раза, при порівнянні зі здоровими; більшою у 3,3 раза, ніж у осіб, які отримували ПППД; а відносно хворих, які не отримували ПВТ, більшою у 2,4. Серед хворих, які отримували ПППД, рівні Гал-9 не відрізнялись від здорових осіб, але мали тенденцію до зниження, порівняно з хворими без ПВТ.

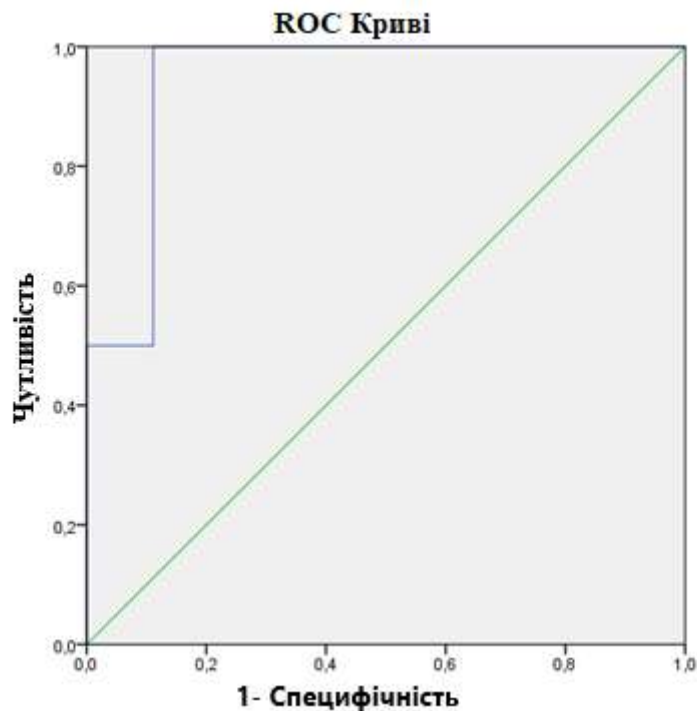
**Таблиця 4.2 – Концентрація галектину-9 у сироватці хворих на ХВГС з різними варіантами ПВТ.**

Група	Галектин-9 (пг/мл)
<b>Порівняння (n=20)</b>	1747,90 (966,45 – 3241,50)
<b>G1 (базисна терапія, n=20)</b>	3006,00 (1754,60 – 4639,50) ( $p_1=0,040^*$ )
<b>G2 (ІФН+рибавірин+софосбувір, після 4 тижня ПВТ, n=24)</b>	7267,00 (3633,50 – 11955,50) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ )
<b>G3 (ППД, після 4 тижня ПВТ, n=24)</b>	2227,00 (1544,30 – 2639,00) ( $p_1=0,444$ ; $p_2=0,073$ ; $p_3=0,000^{***}$ )

Примітка: достовірна різниця показника відносно: \* - групи порівняння ( $p_1 < 0,05$ ); \*\* - групи хворих, які не отримували ПВТ ( $p_2 < 0,05$ ), \*\*\* - групи G2 та G3 між собою ( $p_3 < 0,05$ ), значимість розраховувалась за критерієм Манна-Уїтні

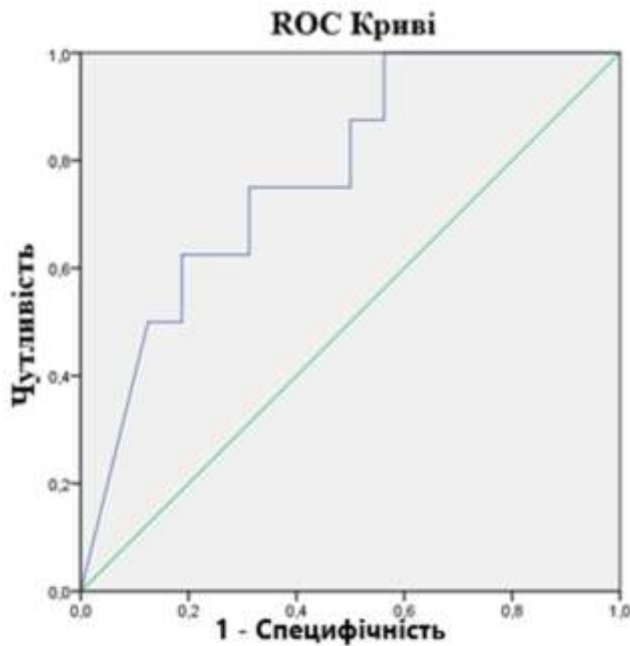
У хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ, так само, як і у здорових осіб, не було встановлено кореляції між концентрацією Гал-9 та віком, статтю, а також між генотипом та активністю процесу ( $p > 0,05$ ).

За результатами ROC-аналізу серед усіх клінічних даних у хворих на ХВГС найвища діагностична цінність була встановлена для визначення наявності спленомегалії від рівня Гал-9 ( $AUC=0,944$  ( $p < 0,05$ )) (рис. 4.1). З метою верифікації наявності спленомегалії нами проведено визначення межового рівня Гал-9 у сироватці крові (cut of value). Таким чином, межовий рівень лектину склав 4829 пг/мл (чутливість (Se) 100 %, специфічність (Sp)– 88,9 %). За усіма іншими клінічними даними не було отримано достовірної асимптоматичної значимості ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 4.1 – Встановлення спленомегалії за концентрацією Гал-9 у сироватці хворих на ХВГС.**

Серед хворих, які отримували лікування за схемою ПЕГ-ІФН та рибавірин. при проведенні ROC-аналізу автоімунних показників (ANA, AMA, АТПО, АТТГ) та рівня лектину, було встановлено, що чим вищим був рівень Гал-9 на 4 тиж. ПВТ, тим більша вірогідність виявлення позитивних ANA на 12 тиж. лікування ( $AUC=0,773$  ( $p=0,032$ )) (рис. 4.2). Поріг відсічення для КГал-9 склав 8360 пг/мл ( $Se - 75,0\%$ ,  $Sr - 68,7\%$ ).



**Рисунок 4.2 – Прогнозування зміни показників ANA за концентрацією Гал-9 у сироватці хворих на ХВГС на 4 тиж. інтерфероновмісної ПВТ.**

При розрахунку кореляційних зв'язків між рівнем Гал-9 та гематологічними показниками у здорових осіб було встановлено обернено пропорційну залежність між рівнем лектину та кількістю паличкоядерних нейтрофілів (табл. 4.3). У хворих, які не отримували ПВТ, спостерігалась обернена кореляція між концентрацією Гал-9 та кількістю тромбоцитів. Такий же зв'язок спостерігався в осіб, які отримували інтерфероновмісну схему лікування, після 4 тиж. терапії, але не спостерігалась кореляція між цими показниками на 12 тиж. від початку ПВТ. Між кількістю Гал-9 на 4 тиж. ПВТ та вмістом нейтрофілів на 12 тиж. ПВТ виявлено обернено пропорційну залежність, а між рівнем лектину і базофілами – пряму.

Таблиця 4.3 – Кореляційні зв'язки між концентрацією Гал-9 та гематологічними показниками, +/-  $\rho$ ,  $p$ .

Показник	Концентрація Гал-9 у групі, період обстеження					
	порівняння (n=20)	G1 (n=20)	G2 (n=24, 4 тижень ПВТ)		G3 (n=24, 4 тижень ПВТ)	
			З гематологічн ими показниками на 4 тиж. ПВТ	З гематологічн ими показниками на 12 тиж. ПВТ	З гематологічн ими показниками на 4 тиж. ПВТ	З гематологічн ими показниками на 12 тиж. ПВТ
Еритроцити ( $1 \times 10^{12}/л$ )	+0,381, $p=0,098$	+0,084, $p=0,724$	-0,286, $p=0,175$	-0,119, $p=0,930$	-0,073, $p=0,734$	+0,091, $p=0,674$
Гемоглобін (г/л)	+0,399, $p=0,081$	-0,091, $p=0,703$	-0,336, $p=0,108$	+0,002, $p=0,928$	+0,186, $p=0,383$	+0,064, $p=0,776$
Тромбоцити ( $1 \times 10^9/л$ )	-0,249, $p=0,290$	-0,531, $p=0,016^*$	-0,429, $p=0,036^*$	-0,126, $p=0,557$	+0,015, $p=0,945$	-0,255, $p=0,259$
Лейкоцити ( $1 \times 10^9/л$ )	-0,280, $p=0,232$	-0,239, $p=0,310$	+0,392, $p=0,058$	-0,027, $p=0,900$	+0,190, $p=0,374$	+0,097, $p=0,650$
Паличкояде рні (%)	-0,538, $p=0,014^*$	+0,044, $p=0,855$	+0,108, $p=0,615$	-0,536, $p=0,007^*$	-0,078, $p=0,717$	-0,084, $p=0,696$
Сегментояд ерні (%)	-0,105, $p=0,661$	-0,093, $p=0,698$	-0,171, $p=0,426$	-0,091, $p=0,673$	+0,105, $p=0,627$	+0,316, $p=0,133$
Еозинофіли (%)	-0,260, $p=0,269$	+0,220, $p=0,352$	-0,130, $p=0,544$	+0,046, $p=0,832$	-0,347, $p=0,145$	-0,127, $p=0,555$
Базофіли (%)	-0,195, $p=0,410$	+0,134, $p=0,574$	+0,125, $p=0,559$	+0,413, $p=0,045^*$	-0,156, $p=0,359$	+0,446, $p=0,029^*$
Лімфоцити (%)	+0,260, $p=0,269$	+0,112, $p=0,637$	+0,074, $p=0,731$	-0,038, $p=0,859$	+0,004, $p=0,985$	-0,171, $p=0,425$
Моноцити (%)	-0,190, $p=0,422$	-0,151, $p=0,524$	-0,023, $p=0,916$	+0,211, $p=0,322$	-0,176, $p=0,409$	-0,238, $p=0,263$
ШОЕ (мм/год)	-0,102, $p=0,668$	+0,234, $p=0,321$	+0,128, $p=0,553$	-0,113, $p=0,598$	+0,125, $p=0,561$	+0,270, $p=0,202$

Примітка. \* - достовірна кореляція Гал-9 з відповідним показником ( $p < 0,05$ , розраховано за критерієм Спірмена).

Серед хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ було встановлено прямо пропорційну кореляцію між концентрацією Гал-9 та коефіцієнтом де Рітиса (+0,448,  $p=0,048$ ), та тенденцію до кореляції між цими показниками у практично здорових осіб (+0,391,  $p=0,088$ ), що може свідчити про значно вищу печінково-клітинну недостатність (ПКН), при вищому рівні лектину у пацієнта. У інфікованих, які не отримували ПВТ відмічалась тенденція до кореляції кількості Гал-9 з активністю АСТ, у хворих, що отримували ПЕГ-ІФН та рибавірин на 4 тиж. – з активністю ГГТП, у осіб, які були на лікуванні за схемою велпатасвір та софосбувір на 4 тиж. – з кількістю загального білка, на 12 тиж. – з активністю АЛТ (табл. 4.4).

При вивченні кореляційних зв'язків між кількістю Гал-9 у сироватці крові та інтегративними показниками у групі порівняння була встановлена обернено пропорційна залежність між концентрацією лектину та ЯІ, СІЗ, РВН ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження ступеню власної запальної реакції організму та зменшення ендогенної інтоксикації при підвищенні Гал-9 у здорових осіб.

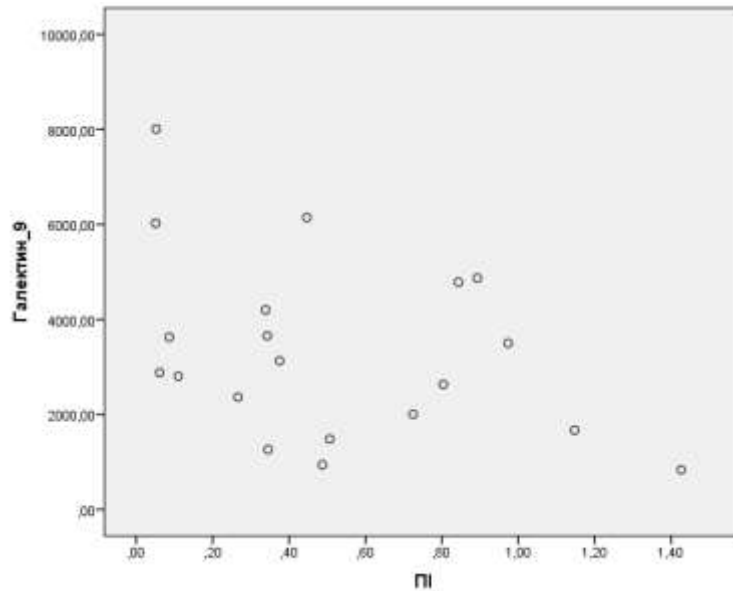
Таблиця 4.4 – Кореляційні зв'язки між концентрацією Гал-9 та біохімічними показниками, +/-  $\rho$ ,  $p$ .

Показник	Концентрація Гал-9 у групі, період обстеження					
	Порівняння (n=20)	G1 (n=20)	G2 (n=24, 4 тижень ПВТ)		G3 (n=24, 4 тижень ПВТ)	
			3 біохімічними показниками на 4 тиж. ПВТ	3 біохімічними показниками на 12 тиж. ПВТ	3 біохімічними показниками на 4 тиж. ПВТ	3 біохімічним и показниками на 12 тиж. ПВТ
Загальний білок	-0,058, $p=0,808$	+0,083, $p=0,729$	-0,048, $p=0,822$	-0,335, $p=0,110$	-0,365, $p=0,079$	-0,047, $p=0,827$
Загальний білірубін	+0,057, $p=0,811$	+0,006, $p=0,980$	-0,286, $p=0,175$	-0,287, $p=0,174$	-0,013, $p=0,952$	+0,134, $p=0,531$
АЛТ	-0,211, $p=0,372$	-0,052, $p=0,828$	+0,248, $p=0,243$	-0,237, $p=0,265$	+0,009, $p=0,969$	+0,357, $p=0,087$
АСТ	+0,169, $p=0,477$	+0,390, $p=0,089$	-0,193, $p=0,363$	-0,169, $p=0,431$	+0,181, $p=0,395$	+0,225, $p=0,291$
ГГТП	-0,032, $p=0,892$	+0,259, $p=0,270$	+0,367, $p=0,078$	+0,149, $p=0,487$	-0,030, $p=0,888$	+0,160, $p=0,454$
ЛФ	+0,370, $p=0,108$	-0,146, $p=0,139$	+0,074, $p=0,731$	+0,183, $p=0,391$	+0,176, $p=0,410$	-0,130, $p=0,544$
Креатинін	+0,255, $p=0,278$	+0,153, $p=0,520$	+0,012, $p=0,755$	-0,037, $p=0,863$	-0,074, $p=0,733$	-0,033, $p=0,880$
Глюкоза	+0,110, $p=0,646$	+0,030, $p=0,899$	+0,114, $p=0,595$	-0,121, $p=0,574$	+0,089, $p=0,702$	-0,102, $p=0,636$

Примітка. \* - достовірна кореляція Гал-9 з відповідним показником ( $p < 0,05$ , розраховано за критерієм Спірмена).



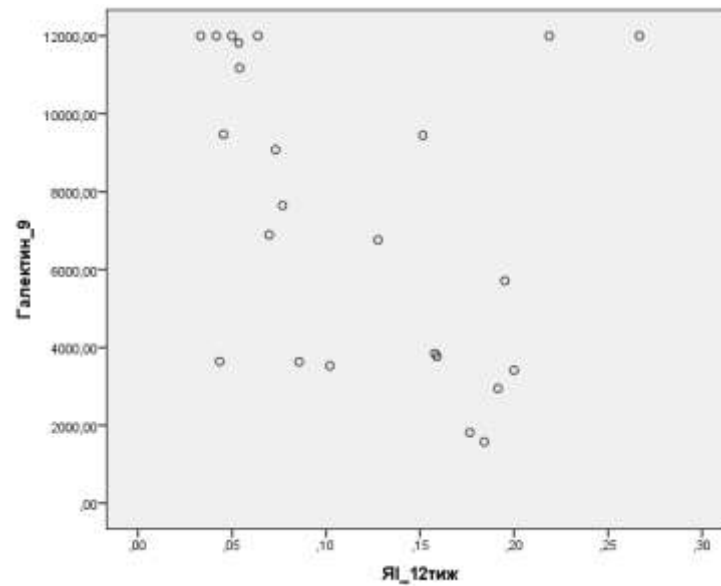
У хворих, які отримували базисну терапію, не було встановлено достовірних кореляцій, але була тенденція до зниження показника інтоксикації при наростанні Гал-9 (рис. 4.3), що вказує на послаблення системної імунної відповіді на гострий запальний процес.



**Рисунок 4.3 – Тенденція до кореляції між концентрацією Гал-9 та показником інтоксикації у хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ.**

Примітка. Тенденція до кореляції показників обернено пропорційна ( $\rho = -0,389$ ,  $p = 0,090$ ; розраховано за критерієм Спірмена)

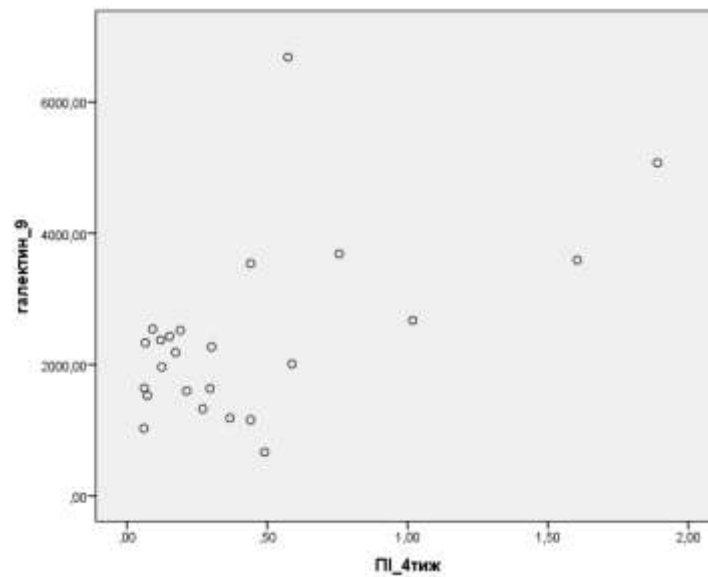
У хворих, які отримували ПВТ за схемою ПЕГ-ІФН та рибавірин, не було встановлено кореляційних зв'язків між Гал-9, який визначався на 4 тиж. ПВТ, та інтегративними показниками на 4 тиж. лікування, але була залежність між кількістю лектину на 4 тиж. та ЯІ на 12 тиж. ПВТ (рис. 4.4). Це дає змогу спрогнозувати зниження запальної відповіді у організмі хворого після 12 тижня, при високому рівні Гал-9 після місяця лікування.



**Рисунок 4.4 – Кореляція між концентрацією Гал-9 на 4 тиж. ПВТ та ядерним індексом після 12 тижня ПВТ у хворих на інтерфероновмісній терапії.**

Примітка. Кореляція показників обернено пропорційна ( $\rho = -0,424$ ,  $p = 0,039$ ; розраховано за критерієм Спірмена)

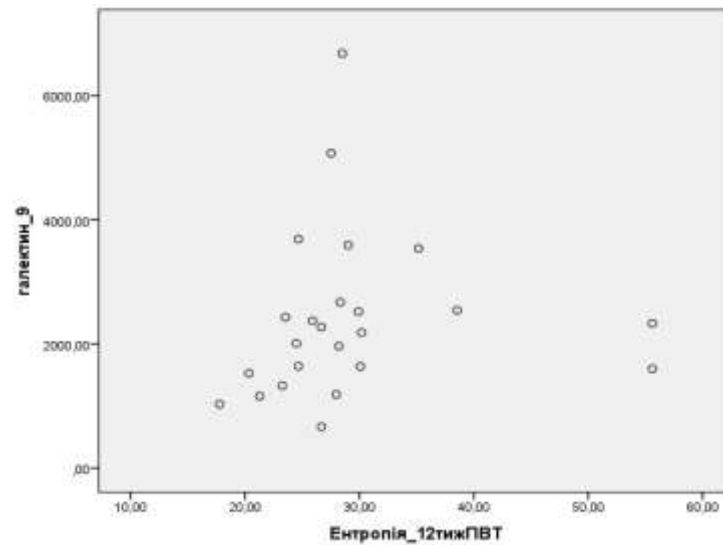
Серед хворих які перебували на лікуванні ПППД на 4 тиж. ПВТ було встановлено тенденцію до наявності прямо пропорційного зв'язку між рівнем Гал-9 у сироватці крові та ПІ (рис. 4.5), що показує посилення системної запальної відповіді при підвищенні концентрації лектину, на відміну від нелікованих хворих.



**Рисунок 4.5 – Наближення до кореляції між концентрацією Гал-9 та показником інтоксикації на 4 тиж. ПВТ у хворих на безінтерфероновій терапії.**

Примітка. Тенденція до кореляції показників прямо пропорційна ( $\rho = +0,403$ ,  $p = 0,051$ ; розраховано за критерієм Спірмена)

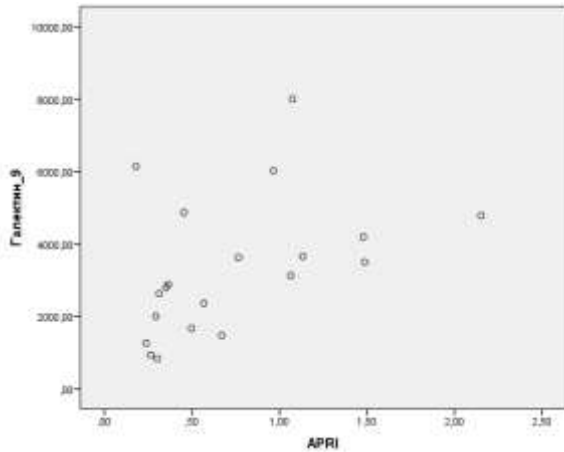
Крім того, серед хворих, які отримували велпатасвір та софасбувір, було відмічено спрямування до кореляції між Гал-9 на 4 тиж. та ентропією лейкоцитарної формули на 12 тиж. ПВТ (рис. 4.6), що дозволяє стверджувати про тенденцію до виразнішої нормалізації лейкоцитарної формули на 12 тиж., при меншому значенні Гал-9 на 4 тиж. лікування.



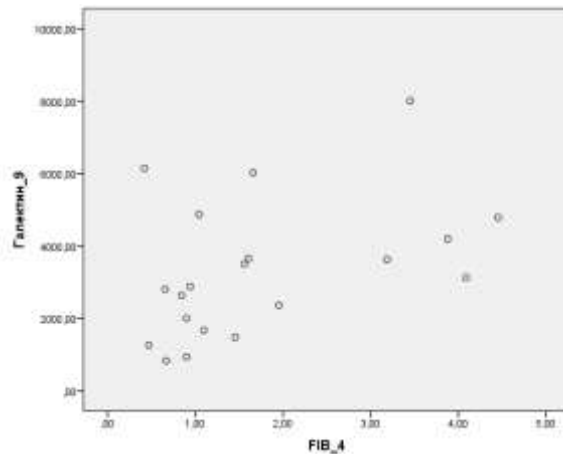
**Рисунок 4.6 – Наближення до кореляції між концентрацією Гал-9 на 4 тиж. ПВТ та ентропією лейкоцитарної формули на 12 тиж. ПВТ у хворих на безінтерфероновій терапії.**

Примітка. Тенденція до кореляції показників прямо пропорційна ( $\rho=+0,396$ ,  $p=0,055$ ; розраховано за критерієм Спірмена)

У хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ, при розрахунку кореляційних зв'язків між виявленим лектином та фіброзом за METAVIR, було відмічено збільшення кількості Гал-9 при зростанні ступеню фіброзу ( $+0,550$ ;  $p=0,012$ ). Прямо пропорційну кореляцію встановлено для вмісту Гал-9 та APRI (рис. 4.7;  $+0,505$ ;  $p=0,023$ ) та Гал-9 і FIB-4 (рис. 4.8;  $+0,448$ ;  $p=0,048$ ).

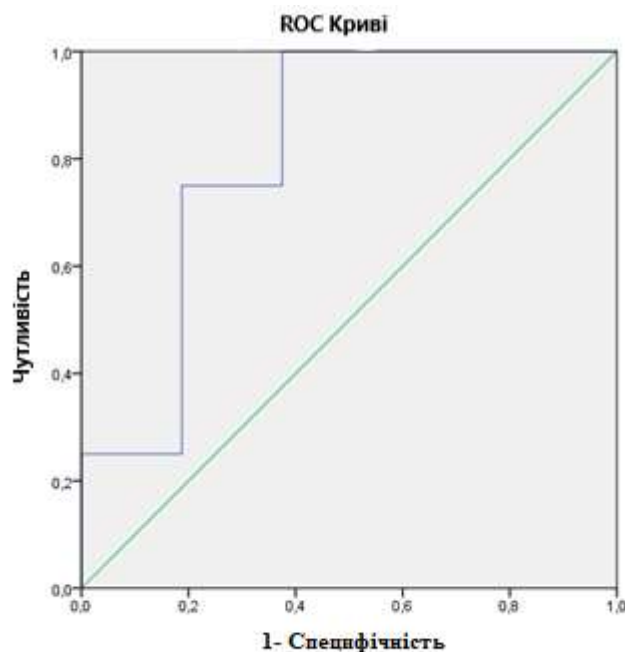


**Рисунок 4.7 – Кореляція між концентрацією Гал-9 та APRI.**



**Рисунок 4.8 – Кореляція між концентрацією Гал-9 та FIB-4.**

При проведенні ROC-аналізу для концентрації Гал-9 та цирозу печінки у хворих, які не отримували ПВТ, було встановлено високу вірогідність наявності цирозу печінки.



**Рисунок 4.9 – Прогнозування цирозу печінки за концентрацією Гал-9 у сироватці хворих на ХВГС.**

При вмісті Гал-9 вище 3929 пг/мл (AUC=0,813; чутливість – 75,0 %, специфічність – 81,2 %; рис. 4.9) ймовірність цирозу значима ( $p < 0,05$ ).

### Висновки до Розділу 4

Таким чином, хворі на ХВГС маюли вищий рівень Гал-9, порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ). Використання у лікуванні ПЕГ-ІФН та рибавіріну значно збільшувало вміст лектину у пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Спостерігалася тенденція до зниження КГал-9 під впливом софосбувіру та велпатасвіру, порівняно з хворими без ПВТ. Підвищення КГал-9 корелювало із збільшенням показників F (METAVIR), APRI, FIB-4, коефіцієнтом де Рітиса та зменшенням кількості тромбоцитів ( $p < 0,05$ ), що доводить доцільність визначення кількості лектину у сироватці крові хворих на ХВГС для встановлення фіброзу печінки та ПКН. Обернено пропорційна кореляція між КГал-9 на 4-ому тиж. інтерфероновмісної ПВТ та ЯІ на 12-ому дозволяє прогнозувати виразність запальної відповіді організму у хворих на ХВГС під час лікування. При КГал-9 вище 8360 пг/л на 4 тиж. інтерфероновмісної ПВТ слід враховувати високу ймовірність розвитку автоімунних процесів, що підтверджується виявленням позитивних ANA на 12 тиж. (Se – 75,0%, Sp – 68,7%). У пацієнтів, які не отримували ПВТ, при показнику КГал-9 вище 3929 пг/мл можна прогнозувати цироз печінки (Se – 75,0 %, Sp – 81,2 %), а вище 4829 пг/мл - спленомегалію (Se – 100,0 %, Sp – 88,9 %).

### ПУБЛІКАЦІЇ

1. Chemych M. D., Lishnevskaya A. G. 2021. "The role of galectin-9 in patients with chronic viral hepatitis C and its connection with the type of therapy, the degree of fibrosis, clinical, laboratory, autoimmune and integrative indicators." *Wiadomości Lekarskie* LXXIV (5): 1180-1188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090287/>
2. Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2019. «Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регуляторна роль при хронічному вірусному

гепатиті.» Гепатологія 3 (45): 6-21.  
<https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/80814>

3. Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Взаємозв'язок галектину-9 і фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.» Мечниковські читання – 2020 : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2020. С. 85-87.

## РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На даний час інфіковано ВГС понад 71 млн осіб, що становить близько 1,0 % населення світу [15]. Гепатит С характеризується переважним ураженням печінки, має легку безжовтяничну форму у гострому періоді, часту хронізацію з багаторічним малосимптомним перебігом і наслідками у вигляді цирозу печінки або ГЦК [251]. Хронічний гепатит у переважній кількості випадків має безсимптомний перебіг, а скарги у пацієнтів виникають при прогресуванні захворювання печінки [252].

Серед обстежених нами пацієнтів більшість були виявлені під час профілактичного медичного огляду (97,21 %). Найбільше хворих мали 1в (52,30 %) та 3а (35,50 %) генотипи HCV, що відповідає ситуації у країнах Центральної Азії (Казахстан, Киргизстан, Таджикистан, Туркменістан та Узбекистан; 1генотип - 52,60 % та 3 генотип - 38,00 %) [253] та частково співпадає з дослідженнями здійсненими в Італії, де найпоширенішими генотипами вірусу були - 1b (47,4%) і 2 (16,5%) [18]. Більшість хворих мали помірно виражений ступінь фіброзу (F2 - 31,25 %). Кількість пацієнтів з цирозом (27,68 %) практично не відрізнялась від даних отриманих у інших дослідженнях, де з усієї групи 32,8 % осіб мали цироз [254]. Хоча більше половини обстежених хворих на ХВГС у Бразилії (54,4 %) мають F4 [255].

Шляхи зараження, які можуть бути пов'язані з інфікуванням значно відрізнялися між собою у відсотковому відношенні, що істотно вирізняє отримані нами дані від схожих досліджень на території Італії. У нашому дослідженні всі шляхи передачі були пов'язані переважно з медичними втручаннями і лікуванням у стоматолога (61,67 % і 61,32 % відповідно) та переливанням крові (25,78 %), тоді як в Італії внутрішньолікарняна /стоматологічна допомога зустрічається у 20,6 %; введення факторів згортання крові/переливання крові - у 13,3%) [254]. Це може бути пов'язано з більш частими хірургічними втручаннями серед обстеженої нами групи (оскільки 61,67 % мали їх в анамнезі) порівняно із дослідженням у Італії.

Серед обстежених, більшість мала виразний астено-вегетативний синдром (81,88 %) та відчуття тяжкості у правому підребер'ї (64,76 %). У публікаціях інших



авторів також йдеться про те, що в основному хронічна HCV-інфекція у перші роки не має чіткої маніфестації. І тільки деякі пацієнти скаржаться на слабкість, стомлюваність і нездужання [19].

Відомо, що ХВГС може спричиняти різні позапечінкові ураження, які необхідно враховувати при діагностиці. З цього випливає необхідність проведення обстежень на наявність супутніх захворювань (алкоголізм, серцеві захворювання, порушення функції нирок, автоімунні, генетичні або метаболічні порушення печінки) [36]. При обстеженні пацієнтів з ХВГС нами були виявлені переважно ураження травної системи: холецистит, гастродуоденіт, панкреатит. За даними систематичного огляду і метааналізу відомі дані про найбільш поширені патологічні стани, асоційовані з HCV-інфекцією. До них відносяться змішана кріоглобулінемія, хронічна хвороба нирок та хронічна ниркова недостатність, діабет 2 типу, В-клітинна лімфома, синдром Шегрена, пізня шкірна порфірія, ревматоїдний артрит. Автори повідомляють, що на ЦД 2 типу (15 %) і депресію (25 %) хворіла найбільша кількість HCV-інфікованих. Крім того, у 4,9 % хворих могли розвиватися симптоматична змішана кріоглобулінемія, а у 30 % виявлялася справжня кріоглобулінемія. Фактично, пацієнти з ХВГС мали у 12 разів вищий ризик розвитку змішаної кріоглобулінемії, ніж здорові пацієнти. Також було встановлено у пацієнтів з ХВГС на 23 % вищий ризик розвитку прогресуючого захворювання нирок і / або термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та ЦД і на 60 % - вищу ймовірність виникнення лімфоми. Крім того, HCV-інфіковані пацієнти мали вдвічі більший ризик розвитку плоского лишая, синдрому Шегрена, ревматоїдного артрити і депресії, маючи у 8 разів більший ризик розвитку пізньої шкірної порфірії [256]. Механізми, за допомогою яких розвиваються позапечінкові ураження, включають імунологічні порушення, коли хронічна персистенція вірусу призводить до циркуляції імунних комплексів та інших автоімунних явищ, які є зумовлені безпосередньо вірусом і пов'язані з його тропізмом до інших тканин [257].

Значне місце у хворих мали порушення з боку серцево-судинної системи (від 4,18 % до 37,63 % по різних нозологіям). Інші дослідники також оцінили вплив

НСV на частоту кардіо- та цереброваскулярних уражень і визначили, що у пацієнтів з ХВГС на 20 % частіше спостерігаються серцево-судинні ураження і на 35% – цереброваскулярні, у порівнянні з тими особами, які не мають НCV [38]. При цьому деякі європейські дослідження показують зовсім інші особливості супутньої патології при ХВГС, коли найбільш розповсюдженим патологічним станом був ЦД (20,8 %), метаболічний синдром (15,5 %), а ішемічна хвороба серця у невеликій кількості хворих (6,2 %) [254], серед американського населення у значної частини НCV-позитивних пацієнтів також був ЦД (18,7 %), хронічні захворювання нирок (4,4 %), термінальна стадія ниркової недостатності, що вимагає гемодіалізу (2,6 %) [258]. У обстежених нами хворих ЦД був у 10,8 %, захворювання нирок - у 2,2 % хворих. Ці відмінності пояснюються особливостями розповсюдженості різних нозологій серед населення окремих країн. Загальновідомим є факт про найвищий рівень метаболічних порушень (у тому числі і ЦД) серед жителів США, що пов'язано з особливостями їх способу життя та харчування. За даними ВООЗ відносний показник смертності від серцево-судинної патології в Україні становить 68 %, а у США – 31 %, у той час як смертність від ЦД в Україні складає 1%, а в США – 3 % [259].

Серед обстежених нами хворих на ХВГС достовірно вищими була активність ферментів печінки (АСТ, АЛТ, ГГТП). Підвищення рівнів АЛТ і АСТ співпадає з даними інших досліджень, де вони зазвичай варіюють від нормального до двох-чотириразового підвищення і зрідка перевищують 200 МО/л у разі відсутності іншої супутньої патології [18].

У результаті проведеного дослідження були встановлені зміни інтегративних показників, при чому переважно змінювалися індекси неспецифічної реактивності та запалення, тоді як серед індексів ендогенної інтоксикації змінювалися переважно ІЗЛК та РВН, що говорить про більш виражений вплив вірусу саме на показники неспецифічної імунореактивності, а в меншій мірі - на вираженість ендогенної інтоксикації організму внаслідок цитолізу та зниження детоксикаційної функції печінки. За твердженнями інших авторів, лабораторні ознаки синдрому ендогенної інтоксикації реєструються на тлі і після закінчення гострого патологічного процесу,

при хронічному перебігу вірусних гепатитів без клінічних ознак і при формуванні цирозу печінки, що підтверджує масштабність і глибину змін печінки як головного органу і регулятора дезінтоксикаційної системи [45]. Кількісний та якісний імунний дисбаланс при вірусних гепатитах призводить до дисфункції імунокомпетентних клітин і гуморальних факторів імунітету, що спричиняє активацію життєдіяльності ендогенної флори і збільшення продуктів її метаболізму, що ще більше посилює ендотоксикоз [46]. Підвищення ентропії у всіх групах пояснюється наростанням її при збільшенні ступеню неупорядкованості системи лейкоцитарної формули у хворих на ХВГС. Відомо, що при спрямовуванні процесу у напрямку збільшення хаосу у системі, ентропія наростає. Підвищення КР пояснюється наростанням адаптаційних реакцій організму у інфікованих HCV, Ілімф – посиленням клітинної ланки імунітету порівняно з гуморальною, що обумовлено вірусною етіологією захворювання. Зниження ІСНМ, ІСЕЛ та ІК у пацієнтів обумовлено зменшенням співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної системи та превалюванням лімфоцитів, що є типовою ознакою реактивності при вірусній інфекції. Це поглиблює розуміння того, що при ХВГС переважає диференціація стовбурових кровотворних клітин лімфоїдним шляхом, у той час як мієлоїдний шлях є менш інтенсивним, що може обумовлювати зменшення функцій, які виконують нейтрофіли, моноцити, макрофаги. Підвищення ІЛГ та ІЛ ШОЕ вказує на превалювання автоімунного компонента запалення у хворих з ХВГС, а зниження СІЗ – на відсутність запалення чи його наявність з легким перебігом [47].

У хворих перед початком лікування, порівняно зі здоровими, спостерігається зменшення кількості тромбоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, а також збільшення кількості лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). Після 4 тижнів лікування в обстежених, що отримували подвійну і потрійну терапію зменшується кількість лейкоцитів, еритроцитів та підвищується ШОЕ, а при подвійній терапії - додатково кількість тромбоцитів ( $p < 0,05$ ). Зменшення тромбоцитів, еритроцитів, загальної кількості лейкоцитів, у тому числі нейтрофілів спостерігалось у інших вибірках хворих на ХВГС, які досягли стійкої вірусологічної відповіді, під час лікування за схемою альфа-2-інтерферон з рибавірином [260]. При використанні ПППД через місяць

зменшився лише вміст еритроцитів та збільшилась ШОЕ, а на 12 тижні встановлено зменшення вмісту гемоглобіну ( $p < 0,05$ ). Така ж динаміка змін під час проходження пацієнтами подвійної ПВТ була представлена іншими дослідниками [260], також неодноразово встановлено те, що поширеними побічними ефектами подвійної інтерфероновмісної терапії є зниження кількості еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів [261, 262, 263]. Але у хворих, що перебувають на гемодіалізі і отримують різні схеми ПППД, було відмічено підвищення кількості гемоглобіну та еритроцитів [264].

Перед початком лікування, біохімічний аналіз крові, характеризується збільшенням концентрації білірубину, активності АЛТ, АСТ ( $p < 0,05$ ). Після четвертого тижня лікування у хворих, що перебувають на подвійній та потрійній терапії зменшується активність АЛТ, АСТ, ГГТП та підвищується білірубін і ЛФ ( $p < 0,05$ ). На 12 тижні у цих пацієнтів знижується загальний білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТП, креатинін, але підвищується коефіцієнт де Рітиса ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів на безінтерфероновій терапії після 4 тижня зменшується концентрація загального білірубину, активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ та збільшується коефіцієнт де Рітиса ( $p < 0,05$ ) і залишається сталим до закінчення лікування. Нормалізація АЛТ і АСТ спостерігалася і у інших дослідженнях з використанням схем з ПППД, але зниження білірубину було встановлено лише у хворих з комбінацією софосбувіру з симпревіром [265]. У пацієнтів, яким призначали софосбувір з ледіпасвіром також спостерігалось зниження білірубину, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ [266].

У хворих на всіх етапах лікування спостерігалось: підвищення індексів неспецифічної реактивності (КР) та активності запалення (ІЛГ); зниження індексів ендогенної інтоксикації (ІЗЛК), що підтверджує превалювання автоімунного компоненту інтоксикаційного синдрому, а також вказує на виразність запалення [47]. У пацієнтів, які отримували подвійну ПВТ після 4 тижня лікування підвищився КР, Ілімф, ЯІ, відбулось зменшення ІСНМ та ІСЕЛ, що свідчить про наростання впливу клітинного імунітету, порівняно з гуморальним, та про зсув вліво у гранулоцитарно-макрофагальній системі [47]. З індексів активності запалення підвищилися СІЗ, ІЛГ, ІЛ ШОЕ, а менше значення мав лише ІК, що

підтверджує посилення запалення за рахунок автоімунного компоненту [47]. Індeksi ендogenousної інтоксикації знизилися: у 1,4 раза - ІЗЛК та у 1,9 – РВН. Ці дані підтверджують спадання імунологічної реактивності при адекватному лікуванні. Таким чином, у хворих з інтерфероновмісною терапією показники, що вказують на домінування клітинного імунітету посилюються, а на 12 тижні знижуються. Індeksi, які свідчать про запалення автоімунного генезу залишаються підвищеними весь період лікування. У осіб, які отримують ПППД, підвищуються показники, що вказують на посилення запалення на 4 тижні та інтоксикацію, обумовлену автоімунним процесом.

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між F (METAVIR) і FIB-4 ( $p < 0,05$ ), FIB-4 і APRI і тенденція до кореляції між F (METAVIR) і APRI. Іншими дослідниками доведено важливість неінвазивних методів у прогнозуванні стадії фіброзу печінки у хворих з різними варіантами хронічних гепатитів та встановлено прямо пропорційну кореляцію між APRI, FIB-4 та результатом еластографії печінки [267, 268, 269]. У нашій вибірці спостерігався прямий зв'язок між значеннями F (METAVIR), APRI, FIB-4 і віком, ІМТ, що пояснюється довшою тривалістю захворювання у осіб старшого віку та впливом метаболічних порушень на формування фіброзу печінки (активація диференціації міофібробластів із стелатних клітин Іто, які накопичують ліпіди). Також було показано, що більше третини когорти хворих з жировою хворобою печінки мають виражений фіброз [267], що пов'язано в тому числі і з більшими значеннями ІМТ, а FIB-4 наростає пропорційно віку [270].

Клінічна симптоматика (набряково-асцитичної синдром, телеангіектазії, збільшення селезінки) мали прямо пропорційну кореляцію з усіма неінвазивними методами оцінки фіброзу, прямий зв'язок був встановлений між F (METAVIR), FIB-4 і астеновегетативним синдромом, між F (METAVIR), APRI і збільшенням розмірів печінки, що може бути пов'язано з інтенсивним мезенхімально-запальним синдромом, венозним застоєм у печінці за рахунок портальної гіпертензії (більшість пацієнтів з цирозом були у стадії компенсації, тому масивного некрозу

гепатоцитів не спостерігалось). Кореляція FIB-4, APRI та інших неінвазивних методів з клінічно значущим фіброзом доведена іншими дослідниками [269, 271].

Встановлено обернено пропорційну кореляцію між значеннями F (METAVIR), APRI, FIB-4 і рівнем тромбоцитів; між APRI, FIB-4 і кількістю лейкоцитів; FIB-4 і кількістю еритроцитів. Прямі зв'язки спостерігалися між APRI, FIB-4 і ШОЕ. Дані всіх трьох методів прямо пропорційно корелювали з вмістом загального білірубіну; F (METAVIR) мав зворотний зв'язок, а APRI, FIB-4 - прямий з АЛТ, АСТ і ГГТП. Також результати F (METAVIR) мали пряму кореляцію з ЛФ, а FIB-4 - з коефіцієнтом де Рітиса. Це вказує на те, що у пацієнтів з наростанням фіброзу печінки посилюється холестатичний компонент, неінвазивні індекси показують збільшення цитолітичної активності, а FIB-4 додатково відображає посилення печінково-клітинної недостатності.

Прямо пропорційний зв'язок встановлений між F (METAVIR) та ПТТ, ІЛ ШОЕ, що обумовлено посиленням ендогенної інтоксикації, викликаного аутоімунним процесом при підвищенні ступеню фіброзу [46]; між FIB-4 й ПТТ ( $p < 0,05$ ). Обернено пропорційний кореляційний зв'язок був між F (METAVIR) і ІР, ІСНМ, ІСЛМ, що вказує на зниження неспецифічної імунореактивності, зсув вправо у мікрофагально-макрофагальній системі та перевагу ефекторної ланки (порівняно з афекторною) імунологічного процесу з наростанням ступеню фіброзу [46, 46]; між APRI і ентропією лейкоцитарної формули, Іагр, що показує більшу впорядкованість лейкоцитарної формули у хворих з наростанням фіброзу, що може пояснюватись адаптацією реактивності організму до тривалої персистенції вірусу та зниженням гранулоцитів та загального білка; між FIB-4 і ІР, що підтверджує зниження неспецифічної імунореактивності у пацієнтів з вищими ступенями фіброзу.

КГал-9 у пацієнтів, які отримували інтерфероновмісну ПВТ, була більшою у 4,2 раза, ніж у здорових; порівняно з особами, які отримували ПППД – більшою у 3,3 раза; а порівняно з хворими, які не отримували ПВТ – більшою у 2,4 раза. За даними літератури відомо, що рекомбінантний людський Гал-9 індукує продукування інтерферону, а блокування синтезу Гал-9 зменшує кількість

інтерферону, який продукують натуральні кіллери, стимульовані ІЛ-12/ ІЛ-15 [195]. Крім того оброблення моноядерних клітин печінки та периферичної крові Гал-9 індукує продукування прозапальних цитокінів, у тому числі ІЛ-1, TNF-а і ІФН [197]. У хворих з аутоімунним холангітом при спробі вивчення експресії Гал-1, Гал-3 та Гал-9 було встановлено значне підвищення останнього після стимуляції гама-ІФН [224]. Виходячи з цього можемо стверджувати про взаємообумовленість концентрації Гал-9 та ІФН.

У хворих на ХВГС встановлено прямо пропорційну кореляцію між вмістом Гал-9 та F (METAVIR), APRI та FIB-4. У пацієнтів з різною етіологією хронічних гепатитів, згідно з попередніми дослідженнями, було виявлено також прямо пропорційну залежність між концентрацією цього лектину та APRI, FIB-4 [221]. Вивченим є той факт, що експресія Гал-9/Tim-3 є корисним прогностичним маркером у пацієнтів з ГЦК [212], у той час, як вона найчастіше виявляється на третій стадії фіброзу та у хворих з цирозом [272].

У групі порівняння між концентрацією Гал-9 та гематологічними показниками була обернено пропорційна залежність між рівнем лектину та кількістю паличкоядерних нейтрофілів. При проведенні досліджень на мишах встановлено, що екзогенний Гал-9 зменшує локальну інфільтрацію тканин запальними клітинами, у тому числі й нейтрофілами [185]. У пацієнтів, які не отримували ПВТ та на 4 тижні лікування в осіб, які отримували інтерфероновмісну терапію, спостерігалась обернена кореляція між концентрацією Гал-9 та кількістю тромбоцитів. За даними попередніх наукових досліджень було встановлено зворотню кореляцію у хворих з різними хронічними гепатитами (у тому числі й ХВГС) між Гал-9 та кількістю тромбоцитів [221].

Встановлено, що у хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ було виявлено прямо пропорційну кореляцію між концентрацією Гал-9 та коефіцієнтом де Рітіса, а також тенденцію до кореляції між цими показниками у практично здорових осіб, що відповідає результатам інших дослідників, де вказується те, що у пацієнтів з ПКН встановлюються більш високі рівні Гал-9 у плазмі, ніж у групі порівняння [223].

У нашому дослідженні була тенденція у хворих, які не отримували ПВТ, до кореляції між кількістю Гал-9 та активністю АСТ; в осіб, яким призначили ПЕГ-ІФН та рибавірин на 4 тижні – з активністю ГГТП; у інфікованих, які перебували на лікуванні за схемою велпатасвір та софосбувір на 4 тижні – з кількістю загального білка, на 12 тижні – з активністю АЛТ. У інших публікаціях при хронічних гепатитах різного генезу (викликаного ВГС, ВГВ, автоімунного, алкогольного) була встановлена слабка кореляція з активністю АЛТ [185, 212]. Високий рівень ферментів (зокрема АЛТ) у крові хворих з підвищеною концентрацією Гал-9 обумовлений тим, що гепатоцит, інфікований ВГС, на зовнішній мембрані представляє фосфатидилсерин, який розпізнається клітинами Купфера. Далі ці специфічні макрофаги печінки виділяють Гал-9, який активує наївні НК, які руйнують гепатоцити, тим самим призводячи до посилення цитолітичного синдрому [196].

За даними наукових джерел кількість Гал-9 у пацієнтів з автоімунними гепатитами переважає над рівнем цього лектину у хворих на ХВГС [273], не зважаючи на те, що у патогенезі вірусного гепатиту С значне місце посідають автоімунні механізми [273, 274, 275, 276]. При вивченні іншими дослідниками ефектів Гал-9 на лабораторних мишах, було встановлено, що у тварин з дефіцитом цього білка збільшувалася кількість Т-хелперів та зменшувалась кількість Т-супресорів. Крім того, обробка Гал-9 наївних Т-клітин *in vitro*, також сприяє диференціюванню регуляторних Т-лімфоцитів і гальмує диференціацію Т-хелперів, що призводить до імуносупресії [193]. У хворих, які отримували лікування за схемою ПЕГ-ІФН та рибавірин, було встановлено, що чим вищим був рівень Гал-9 на 4 тижні ПВТ, тим більша вірогідність виявлення позитивних АНА на 12 тижні терапії, що вказує на наявні відмінності у залежності між рівнем лектину та антитілами в осіб, які отримують інтерфероновмісну терапію та вище описаними механізмами. Це пояснюється результатами наступного дослідження, де доведено те, що схема з ІФН знижує частку регуляторних Т-клітин вже після 4 тижнів терапії, у зв'язку зі зниженням ІЛ-12. Таким чином раннє виснаження



регуляторних Т-клітин, викликане ІФН, сприяє активації протівірусного імунітету [274], але не послаблює автоімунні реакції.

У хворих було встановлено тенденцію до зниження показника інтоксикації при наростанні Гал-9, що вказує на зменшення інтенсивності гострого запального процесу та послаблення системної імунної відповіді на нього [278]

У осіб, які отримували ПВТ за схемою ПЕГ-ІФН та рибавірин, було відмічено обернену залежність між кількістю Гал-9 на 4 тижні та ЯІ на 12 тижні ПВТ. Це дає підстави спрогнозувати зниження запальної відповіді у організмі хворого після 12 тижня, при високому рівні Гал-9 після місяця лікування [47].

### **Висновки до Розділу 5**

Як і в більшості країн, в Україні переважає 1в та 3а генотип ВГС. Медичні втручання та переливання компонентів крові займають передові позиції, що відрізняється від країн Європи. Переважання неспецифічної клінічної симптоматики (астено-вегетативний синдром, тяжкість в правому підребер'ї) підтверджена іншими дослідниками.

У хворих в стадії ремісії найчастіше зустрічались запальні ураження травної системи (холецистит, гастродуоденіт, панкреатит), вузловий зоб щитоподібної залози, жовчнокам'яна хвороба, ЦД, серцева недостатність, за даними літератури у пацієнтів з ХВГС переважають ЦД, захворювання серцево-судинної системи, ЦНС.

Інтегративні індекси неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації типові для хворих з ХВГС. Вони вказують на переважання клітинної ланки імунітету, запалення, що пов'язано з автоімунними механізмами, та ендогенну інтоксикацію, вірогідно спричинену цитолізом та порушенням дезінтоксикаційної функції печінки. Підвищення трансаміназ крові підтверджено різними дослідженнями, в том числі і даним.

Перебування пацієнтів на інтерфероновмісних схемах терапії призводить спочатку до зниження еритроцитів, лейкоцитів, інколи – тромбоцитів, підвищення білірубіну з подальшим його зниженням. Зміни у хворих, які лікувалися ПППД призводили лише до зниження еритроцитів та гемоглобіну після 3 тижнів лікування

та нормалізували інші показники, що спостерігається у інфікованих в інших дослідженнях.

Встановлено пряму кореляцію між орієнтовними неінвазивними методами дослідження фіброзу (APRI, FIB-4) та F (METAVIR), іншими дослідженнями підтверджена прямий зв'язок між цими методами та результатами еластографії печінки.

Кореляція між ступенем фіброзу та інтегративними показниками вказує на зниження імунореактивності та посилення ендогенної інтоксикації з наростанням фіброзу.

Встановлено збільшення концентрації Гал-9 у інфікованих ВГС, порівняно зі здоровими. На інтерфероновмісній ПВТ Гал-9 був вищим порівняно з особами без лікування. У пацієнтів на ХВГС встановлено прямо пропорційну кореляцію між вмістом Гал-9 та F (METAVIR), APRI та FIB-4. У інших дослідженнях встановлено пряму кореляцію між APRI та FIB-4 та Гал-9, а також між вмістом лектину та ГЦК.

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить нове вирішення проблеми з покращення діагностики фіброзу печінки у хворих на ХВГС, підтверджує необхідність моніторингу клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних та імунологічних змін при різних схемах противірусної терапії, тривалості лікування, ступеню фіброзу, доводить доцільність визначення концентрації галектину-9 для встановлення фіброзу печінки у пацієнтів, які не отримували лікування, та прогнозування автоімунних відхилень у хворих, які отримують препарати інтерферону.

- 1 Захворюваність на ХВГС зростає (2018 р. – 5485, 2019 – 5906). Середній інтенсивний показник захворюваності у Сумській області складає 28,8, що у 2,3 раза перевищує середньоукраїнський (12,5). За даними ВООЗ, цироз печінки є причиною 1,8 % усіх смертей у Європі. У Сумській області за період з 2016 по 2020 рік встановлено цироз печінки 178 особам.
- 2 При ХВГС переважають особи молодого віку (47,74 %), чоловічої статі (64,80 %), з 1в генотипом HCV (52,30 %), помірним фіброзом печінки (31,36 %) і мінімальною активністю (73,17 %) ( $p < 0,05$ ). Серед ймовірних шляхів інфікування, на які вказують хворі переважають - лікування у стоматолога (61,67 %), хірургічні втручання та маніпуляції (61,32 %). Доведено, що у пацієнтів з ХВГС серед клінічної симптоматики, найвиразнішими є астеновегетативний синдром (81,88 %) і відчуття тяжкості у правому підребер'ї (64,76 %), при об'єктивну обстеженні – гепатомегалія (74,21 %) ( $p < 0,05$ ).
- 3 Встановлено залежність гематологічних змін від схеми ПВТ: через 4 тижні у обстежених, що отримують подвійну і потрійну терапію зменшується кількість лейкоцитів (у 1,5 та 1,6 раза), еритроцитів (у 1,1 при обох схемах) та підвищується ШОЕ (у 2,2 та 2,8), а при подвійній терапії додатково зменшується кількість тромбоцитів (у 1,2) ( $p < 0,05$ ); при використанні ПППД зменшується лише вміст еритроцитів, гемоглобіну та збільшується ШОЕ ( $p < 0,05$ ). У

біохімічному аналізі крові при усіх схемах ПВТ знижуються активність трансаміназ та вміст загального білірубіну.

- 4 Зміни інтегративних показників у інфікованих вказують на зростання ступеню неупорядкованості лейкоцитарної формули, превалювання клітинного імунітету (підвищення Ілімф), напруження імунореактивності та адаптаційного потенціалу щодо імунної відповіді (підвищення КР), переважає активація макрофагальної системи порівняно з мікрофагальною (зниження ІСНМ) та превалюють процеси гіперчутливості негайного типу (зниження ІСЕЛ), посилюється автоімунний компонент порівняно з інфекційним (підвищуються ІЛГ і ІЛ ШОЕ) ( $p < 0,05$ ). У хворих з інтерфероновмісною терапією відмічається посилення імунореактивності (збільшення Ілімф) та запалення автоімунного генезу (підвищення ІЛ ШОЕ, ІЛГ).
- 5 В осіб, які перебувають на терапії за схемою ІФН+рибавірин та ІФН+рибавірин+софосбувір, через 12 тижнів лікування посилюються автоімунні процеси (збільшується значення АТПО та кількість проміжних значень АНА та позитивних показників АМА). У всіх групах кількість АТТГ не змінюється.
- 6 Підтверджено, що при збільшенні значень F (METAVIR), FIB-4 і APRI підвищується ймовірність виникнення телеангіектазій, спленомегалії ( $p < 0,05$ ). Пряма кореляція фіброзу печінки з інтегративними показниками свідчить про наростання інфекційно-запального процесу (ІПТ), підтверджує наростання автоімунних процесів (ІЛ ШОЕ), зниження імунореактивності (ІР, ІСНМ, ІСЛМ) та зростання неупорядкованості лейкоцитарної формули (ентропія).
- 7 Підвищення вмісту галектину-9 вказує на збільшення ступеню фіброзу, оскільки його концентрація корелює із збільшенням показників F (METAVIR), APRI, FIB-4 та зменшенням кількості тромбоцитів ( $p < 0,05$ ). Концентрація галектину-9 вище 3929 пг/мл вказує на розвиток цирозу печінки ( $AUC=0,813$ ,  $Se - 75,0 \%$ ,  $Sp - 81,2 \%$ ), вище 4829 пг/мл – на спленомегалію ( $AUC=0,944$ ,  $Se - 100 \%$ ,  $Sp - 88,9 \%$ ). Чим вища концентрація галектину-9 на 4 тиж. ПВТ, тим більша

вірогідність виявлення позитивних ANA на 12 тиж. лікування (AUC=0,773, Se – 75,0 %, Sp – 68,7 %).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 1 З метою діагностики цирозу печінки рекомендовано хворим на ХВГС, які не отримували ПВТ, визначати КГал-9, та при її рівні вище 3929 пг/мл діагностувати цироз печінки (Se – 75,0 %, Sp – 81,2 %).
- 2 Для орієнтовної оцінки ступеню фіброзу печінки, а не лише для визначення ймовірності значного фіброзу, слід розраховувати FIB-4 за допомогою розробленого нами додатку для Android та трактувати результати наступним чином: Fib-4 менше 1,31 відповідає ступеню фіброзу F0 (METAVIR), значення від 1,32 до 1,62 – ступеню фіброзу F1, від 1,63 до 1,88 – F2, від 1,89 до 3,35 – F3, більше 3,36 – F4.
- 3 З метою прогнозування автоімунних змін визначати хворим на ХВГС КГал-9 на 4 тиж. інтерфероновмісної ПВТ, якщо його рівень вище 8360 пг/л слід встановлювати високу ймовірність розвитку автоімунних процесів, що підтверджується виявленням позитивних ANA на 12 тиж. (Se – 75,0 %, Sp – 68,7 %).
- 4 З метою вчасної діагностики прогресування фіброзу печінки слід визначати ПР, ІСЛМ та ІЛ ШОЕ хворим на ХВГС, які знаходяться на диспансерному обліку. При зниженні ПР, ІСЛМ та підвищенні ІЛ ШОЕ порівняно з попередніми значеннями, слід використовувати запропоновані методи діагностики фіброзу печінки.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. “Hepatitis C”, World health organization, accessed July 27, 2020, <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. «Інфекційна захворюваність населення України», Центр громадського здоров'я України, <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/monitoring-i-ocinka/infekciyna-zakhvoryuvanist-naseleennya-ukraini>
3. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. EHM of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1599-1608.
4. Cacoub P, Buggisch P, Carrión JA, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J Viral Hepat*. 2018 Feb 24. doi: 10.1111/jvh.12881.
5. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection in France. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):123-128.
6. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, et al. Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):759-766.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.020>. Epub 2016 Jul 25.
7. Younossi ZM, Tanaka A, Eguchi Y, et al. The impact of hepatitis C virus outside the liver: Evidence from Asia. *Liver Int*. 2017 Feb; 37(2):159-172.
8. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 61, S45–57 (2014).
9. “Hepatitis C”, Center for Disease Control and Prevention, accessed July 28, 2020, <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/>
10. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–54.
11. Gogela, N. A., Lin, M. V., Wisocky, J. L. & Chung, R. T. Enhancing our understanding of current therapies for hepatitis C virus (HCV). *Curr HIV/AIDS Rep* 12, 68–78 (2015).

12. Majumdar, A., Kitson, M. T. & Roberts, S. K. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 43, 1276–1292 (2016).
13. Pawlotsky, J. M. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 146, 1176–1192, doi:10.1053/j. gastro.2014.03.003 (2014).
14. Zhang, L., P. Yin, L. Zhang, F. Ye, Y. Deng, S. Lu, Y. -P Li, and W. Tan. 2017. "A Screen for Inhibitory Peptides of Hepatitis C Virus Identifies a Novel Entry Inhibitor Targeting E1 and E2." *Scientific Reports* 7 (1). doi:10.1038/s41598-017-04274-8.
15. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161-176.
16. "Global hepatitis report", World health organization, accessed April, 2017, <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
17. Younossi ZM, Bireddinc A, Henry L. Hepatitis C infection: a multifaceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol*. 2016;65(1 Suppl):S109-S119.
18. Younossi ZM. Hepatitis C Infection: A Systemic Disease. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):449-453. doi:10.1016/j.cld.2017.03.001
19. Mayberry J, Lee WM. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *Med Clin North Am*. 2019 Jan;103(1):43-55. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.007.
20. Degenhardt, L., A. Peacock, S. Colledge, J. Leung, J. Grebely, P. Vickerman, J. Stone, et al. 2017. "Global Prevalence of Injecting Drug use and Sociodemographic Characteristics and Prevalence of HIV, HBV, and HCV in People Who Inject Drugs: A Multistage Systematic Review." *The Lancet Global Health* 5 (12): e1192-e1207. doi:10.1016/S2214-109X(17)30375-3.
21. Larney, S., J. Grebely, M. Hickman, D. De Angelis, G. J. Dore, and L. Degenhardt. 2015. "Defining Populations and Injecting Parameters among People Who Inject Drugs: Implications for the Assessment of Hepatitis C Treatment Programs." *International Journal of Drug Policy* 26 (10): 950-957. doi:10.1016/j.drugpo.2015.07.010.



22. Nelson, P. K., B. M. Mathers, B. Cowie, H. Hagan, D. Des Jarlais, D. Horyniak, and L. Degenhardt. 2011. "Global Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C in People Who Inject Drugs: Results of Systematic Reviews." *The Lancet* 378 (9791): 571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0..
23. Aspinall, E. J., A. Weir, R. Sacks-Davis, T. Spelman, J. Grebely, P. Higgs, S. J. Hutchinson, and M. E. Hellard. 2014. "Does Informing People Who Inject Drugs of their Hepatitis C Status Influence their Injecting Behaviour? Analysis of the Networks II Study." *International Journal of Drug Policy* 25 (1): 179-182. doi:10.1016/j.drugpo.2013.08.005.
24. Bruneau, J., G. Zang, M. Abrahamowicz, D. Jutras-Aswad, M. Daniel, and É. Roy. 2014. "Sustained Drug use Changes After Hepatitis c Screening and Counseling among Recently Infected Persons Who Inject Drugs: A Longitudinal Study." *Clinical Infectious Diseases* 58 (6): 755-761. doi:10.1093/cid/cit938.
25. de Vos, A. S., M. Prins, and M. E. E. Kretzschmar. 2015. "Hepatitis C Virus Treatment as Prevention among Injecting Drug Users: Who should we Cure First?" *Addiction* 110 (6): 975-983. doi:10.1111/add.12842.
26. Hellard, M., D. A. Rolls, R. Sacks-Davis, G. Robins, P. Pattison, P. Higgs, C. Aitken, and E. McBryde. 2014. "The Impact of Injecting Networks on Hepatitis C Transmission and Treatment in People Who Inject Drugs." *Hepatology* 60 (6): 1861-1870. doi:10.1002/hep.27403.
27. Platt, L., S. Minozzi, J. Reed, P. Vickerman, H. Hagan, C. French, A. Jordan, et al. 2017. "Needle Syringe Programmes and Opioid Substitution Therapy for Preventing Hepatitis C Transmission in People Who Inject Drugs." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (9). doi:10.1002/14651858.CD012021.pub2.
28. Larney, S., A. Peacock, J. Leung, S. Colledge, M. Hickman, P. Vickerman, J. Grebely, et al. 2017. "Global, Regional, and Country-Level Coverage of Interventions to Prevent and Manage HIV and Hepatitis C among People Who Inject Drugs: A Systematic Review." *The Lancet Global Health* 5 (12): e1208-e1220. doi:10.1016/S2214-109X(17)30373-X.
29. Pham YH, Rosenthal P. Chronic Hepatitis C Infection in Children. *Adv Pediatr*. 2016 Aug;63(1):173-94. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.019. PMID: 27426900.

30. Mysore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. *Clin Liver Dis.* 2018 Nov;22(4):703-722. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.002. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30266158.
31. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org), Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Nov;217(5):B2-B12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.039. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28782502.
32. Shiffman, M. L. 2018. "The Next Wave of Hepatitis C Virus: The Epidemic of Intravenous Drug use." *Liver International* 38: 34-39. doi:10.1111/liv.13647.
33. "Hepatitis C", Centers for Disease Control and Prevention, accessed May 21, 2018, <https://www.cdc.gov/knowmorehepatitis/learnmore.htm>.
34. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2018 Mar; 67(3):837-846. doi: 10.1002/hep.29611.
35. Rosenberg, P. M., J. J. Farrell, D. R. Abraczinskas, F. M. Graeme-Cook, J. L. Dienstag, and R. T. Chung. 2002. "Rapidly Progressive Fibrosing Cholestatic Hepatitis-Hepatitis C Virus in HIV Coinfection." *American Journal of Gastroenterology* 97 (2): 478-483. doi:10.1016/S0002-9270(01)04021-7.
36. Pawlotsky, Jean-Michel et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, Volume 69, Issue 2, 461 – 511.
37. Bunchorntavakul, C., R. Mitrani, and K. R. Reddy. 2018. "Advances in HCV and Cryoglobulinemic Vasculitis in the Era of DAAs: Are we at the End of the Road?" *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 8 (1): 81-94. doi:10.1016/j.jceh.2017.11.012.
38. Petta, S., M. Maida, F. S. Macaluso, M. Barbara, A. Licata, A. Craxì, and C. Cammà. 2016. "Hepatitis C Virus Infection is Associated with Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies." *Gastroenterology* 150 (1): 145-155.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.007.
39. Younossi, Z., G. Papatheodoridis, P. Cacoub, F. Negro, H. Wedemeyer, L. Henry, and A. Hatzakis. 2018. "The Comprehensive Outcomes of Hepatitis C Virus Infection: A Multi-Faceted Chronic Disease." *Journal of Viral Hepatitis* 25: 6-14. doi:10.1111/jvh.13005.

40. Indolfi G, Bartolini E, Serranti D, Azzari C, Resti M. Hepatitis C in Children Co-infected With Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Oct;61(4):393-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000895. PMID: 26147631.
41. Yen, Y.H., Chang, K.C., Tsai, M.-C., Tseng, P.L., Lin, M.T., Wu, C.K., Lin, J.T., Hu, T.H. Email Author, Wang, J.H., Chen, C.H. Elevated body mass index is a risk factor associated with possible liver cirrhosis across different etiologies of chronic liver disease. *Journal of the Formosan Medical Association.* Volume 117, Issue 4, April 2018, Pages 268-275.
42. Healthy People 2020, Health related quality of life and wellbeing, accessed October 12, 2018, <https://www.healthypeople.gov/2020/about/foundationhealth-measures/Health-Related-Quality-of-Life-and-Well-Being>
43. Younossi, I., A. Weinstein, M. Stepanova, S. Hunt, and Z. M. Younossi. 2016. "Mental and Emotional Impairment in Patients with Hepatitis C is Related to Lower Work Productivity." *Psychosomatics* 57 (1): 82-88. doi:10.1016/j.psych.2015.10.005.
44. Younossi, Z. M., M. Stepanova, L. Henry, I. Younossi, A. Weinstein, F. Nader, and S. Hunt. 2016. "Association of Work Productivity with Clinical and Patient-Reported Factors in Patients Infected with Hepatitis C Virus." *Journal of Viral Hepatitis* 23 (8): 623-630. doi:10.1111/jvh.12528.
45. Khokhlova, N. I., N. P. Tolokonskaya, A. B. Pupyshev, and N. M. Vasilets. 2010. "Multifactorial Evaluation of Endogenous Intoxication in Patients with Chronic Viral Hepatitis C." *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (8): 30-33.
46. Кузнецов П. Л., Борзунов В. М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита. *Экспериментальная и клиническая иммунология.* 2013; 4: 44-50.
47. Годлевський А. І., Саволюк С. І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих : монографія. – Вінниця : Нова Книга, 2015. – 232 с.
48. Ferri, C., A. Antonelli, M. T. Mascia, M. Sebastiani, P. Fallahi, D. Ferrari, S. A. Pileri, and A. L. Zignego. 2007. "HCV-Related Autoimmune and Neoplastic Disorders: The HCV Syndrome." *Digestive and Liver Disease* 39 (SUPPL. 1): S13-S21. doi:10.1016/S1590-8658(07)80005-3.

49. Gorevic PD. Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:439018. doi: 10.1155/2012/439018.
50. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Sep 16;3:25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25.
51. Ferri C, Sebastiani M, Saadoun D, Cacoub P. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. In, JWJ Bijlma, editor. *EULAR compendium on rheumatic diseases, 2012.* Chapter 42; London: BMJ Publishing Group Ltd; 2012. pp. 1042–1071.
52. Ferri, C., M. Sebastiani, A. Antonelli, M. Colaci, A. Manfredi, and D. Giuggioli. 2012. "Current Treatment of Hepatitis C-Associated Rheumatic Diseases." *Arthritis Research and Therapy* 14 (3) :215. doi:10.1186/ar3865.
53. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S14-25. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.035.
54. Lunemann S, Malone DF, Hengst J, Port K, Grabowski J, Deterding K, Markova A, Bremer B, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Sandberg JK, Ljunggren HG, Björkström NK, Wedemeyer H. Compromised function of natural killer cells in acute and chronic viral hepatitis. *J Infect Dis.* 2014 May 1;209(9):1362-73. doi: 10.1093/infdis/jit561.
55. Park, S.-H. & Rehermann, B. Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity* 40 , 13-24 (2014). doi: 10.1016 / j.immuni.2013.12.010
56. Lu Y, Biancotto A, Cheung F, Remmers E, Shah N, McCoy JP, Tsang JS. Systematic Analysis of Cell-to-Cell Expression Variation of T Lymphocytes in a Human Cohort Identifies Aging and Genetic Associations. *Immunity.* 2016 Nov 15;45(5):1162-1175. doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.025.
57. Strauss-Albee, D. M., J. Fukuyama, E. C. Liang, Y. Yao, J. A. Jarrell, A. L. Drake, J. Kinuthia, et al. 2015. "Human NK Cell Repertoire Diversity Reflects Immune Experience and Correlates with Viral Susceptibility." *Science Translational Medicine* 7 (297). doi:10.1126/scitranslmed.aac5722.
58. Benedict toe the line ,Julia Hengst, Kate Deterdynh, Michael P. Manns, Marcus Kornberg, Hans-Gustaf Ljunggren, Heiner Wedemeyer & Niklas K. Bjorkstram. *Chronic*

- hepatitis C virus infection irreversibly affects the diversity of human repertory cells. *Nature Communications* Volume 9 , Article Number: 2275 ( 2018 ).
59. Makokha, G. N., H. Abe-Chayama, S. Chowdhury, C. N. Hayes, M. Tsuge, T. Yoshima, Y. Ishida, et al. 2019. "Regulation of the Hepatitis B Virus Replication and Gene Expression by the Multi-Functional Protein TARDBP." *Scientific Reports* 9 (1). doi:10.1038/s41598-019-44934-5.
60. Thomas Rolland, Murat Taşan, Benoit Charlotiaux, Samuel J. Pevzner, Quan Zhong. A Proteome-Scale Map of the Human Interactome Network // *Cell*. - 2014-11. - T. 159, вып. 5. - С. 1212–1226. - ISSN 0092-8674. - doi:10.1016/j.cell.2014.10.050.
61. Vo T. V., Das J., Meyer M. J., Cordero N. A., Akturk N., Wei X., Fair B. J., Degatano A. G., Fragoza R., Liu L. G., Matsuyama A., Trickey M., Horibata S., Grimson A., Yamano H., Yoshida M., Roth F. P., Pleiss J. A., Xia Y., Yu H. A Proteome-wide Fission Yeast Interactome Reveals Network Evolution Principles from Yeasts to Human. // *Cell*. - 2016. - Vol. 164, no. 1-2. - P. 310-323. - doi:10.1016/j.cell.2015.11.037. - PMID 26771498.
62. Mariano, R., S. Khuri, P. Uetz, and S. Wuchty. 2016. "Local Action with Global Impact: Highly Similar Infection Patterns of Human Viruses and Bacteriophages." *MSystems* 1 (2). doi:10.1128/mSystems.00030-15.
63. Ravindran, V., J. C. Nacher, T. Akutsu, M. Ishitsuka, A. Osadcenco, V. Sunitha, G. Bagler, J. -M Schwartz, and D. L. Robertson. 2019. "Network Controllability Analysis of Intracellular Signalling Reveals Viruses are Actively Controlling Molecular Systems." *Scientific Reports* 9 (1). doi:10.1038/s41598-018-38224-9.
64. Hepatitis C Virus Protein Interaction Database, HCVpro, <https://www.cbrc.kaust.edu.sa/hcvpro/Search.php>
65. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.
66. Elpek, G. Ö. 2014. "Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Liver Fibrosis: An Update." *World Journal of Gastroenterology* 20 (23): 7260-7276. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7260.

67. Göbel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, Heinzl-Pleines U, Häussinger D. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol*. 2011 Jun;83(6):968-73. doi: 10.1002/jmv.22048.
68. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:425-56. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246.
69. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
70. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):77-87. doi: 10.1002/hep.27259.
71. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries. *J Viral Hepat*. 2015;22(Suppl 4):4-20. doi: 10.1111 / jvh.12475.
72. Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1832(7):876-83. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.11.002.
73. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling PR, Teshale E, Xu F, Boscarino JA, Vijayadeva V, Schmidt MA, Oja-Tebbe N, Lu M. Prevalence of cirrhosis in hepatitis C patients in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS): a retrospective and prospective observational study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Aug;110(8):1169-77; quiz 1178. doi: 10.1038/ajg.2015.203.
74. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev*. 2007 Feb;28(1):3-10. PMID: 17603636; PMCID: PMC1904421.
75. Baranova A, Lal P, Binerdinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2011 Aug 17;11:91. doi: 10.1186/1471-230X-11-91.
76. Fallatah HI. Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview. *Adv Hepat*, 2014, 2014, Article ID 357287, 15. doi: 10.1007 / s40139-014-0061-z.

77. Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, and Emmanuel A. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 21, 2015, № 39,11044- 11052. doi: 10.3748 / wjg.v21.i39.11044
78. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling PR, Teshale E, Xu F, Boscarino JA, Vijayadeva V, Schmidt MA, Oja-Tebbe N, Lu M. Prevalence of cirrhosis in hepatitis C patients in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS): a retrospective and prospective observational study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Aug;110(8):1169-77; quiz 1178. doi: 10.1038/ajg.2015.203.
79. Gressner, A. M., C. -F Gao, and O. A. Gressner. 2009. "Non-Invasive Biomarkers for Monitoring the Fibrogenic Process in Liver: A Short Survey." *World Journal of Gastroenterology* 15 (20): 2433-2440. doi:10.3748/wjg.15.2433.
80. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx*, 1, 2004, № 2, 182-188. doi: 10.1602/neurorx.1.2.182.
81. Huang, H., T. Wu, J. Mao, Y. Fang, J. Zhang, L. Wu, S. Zheng, B. Lin, and H. Pan. 2015. "CHI3L1 is a Liver-Enriched, Noninvasive Biomarker that can be used to Stage and Diagnose Substantial Hepatic Fibrosis." *OMICS A Journal of Integrative Biology* 19 (6): 339-345. doi:10.1089/omi.2015.0037.
82. Papastergiou V, Tsochatzis E, Andrew K. Non-invasive assessment of liver fibrosis *Ann Gastroenterol*, 25, 2012, № 3, 218-231.
83. Cox-North PP, Shuhart MC Core Concepts. Evaluation and Staging of Liver Fibrosis. Last Updated: October 22nd, 2015.
84. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11567-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
85. Liu T, Wang X, Karsdal MA, et al. Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis. *Biomark Insights*, 7, 2012, № 1, 105-117. doi: 10.4137 / BMIS10009.
86. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237-64. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.

87. Castéra, L., G. Sebastiani, B. Le Bail, V. de Lédighen, P. Couzigou, and A. Alberti. 2010. "Prospective Comparison of Two Algorithms Combining Non-Invasive Methods for Staging Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C." *Journal of Hepatology* 52 (2): 191-198. doi:10.1016/j.jhep.2009.11.008.
88. Estes, C., M. Abdel-Kareem, W. Abdel-Razek, E. Abdel-Sameea, M. Abuzeid, A. Gomaa, W. Osman, H. Razavi, H. Zaghla, and I. Waked. 2015. "Economic Burden of Hepatitis C in Egypt: The Future Impact of Highly Effective Therapies." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 42 (6): 696-706. doi:10.1111/apt.13316.
89. Wittenborn J, Brady J, Dougherty M, et al. Potential epidemiologic, economic, and budgetary impacts of current rates of hepatitis C treatment in Medicare and non-Medicare populations. *Hepatology* 2017;1(2):99–109. doi: 10.1002 / hep4.1031.
90. Goldberg, D., I. C. Ditah, K. Saeian, M. Lalehzari, A. Aronsohn, E. C. Gorospe, and M. Charlton. 2017. "Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease among Patients with Cirrhosis Or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation." *Gastroenterology* 152 (5): 1090-1099.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.003.
91. Van Der Meer, A. J. 2015. "Achieving Sustained Virological Response: What's the Impact on further Hepatitis C Virus-Related Disease?" *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 9 (5): 559-566. doi:10.1586/17474124.2015.1001366.
92. Bruno, S., V. Di Marco, M. Iavarone, L. Roffi, A. Crosignani, V. Calvaruso, A. Aghemo, et al. 2016. "Survival of Patients with HCV Cirrhosis and Sustained Virologic Response is Similar to the General Population." *Journal of Hepatology* 64 (6): 1217-1223. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.034.
93. Nahon, P., V. Bourcier, R. Layese, E. Audureau, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, et al. 2017. "Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients with Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications." *Gastroenterology* 152 (1): 142-156.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.009.
94. Aghemo, A., E. Degasperis, S. De Nicola, P. Bono, A. Orlandi, R. D'Ambrosio, R. Soffredini, R. Perbellini, G. Lunghi, and M. Colombo. 2016. "Quantification of Core Antigen Monitors Efficacy of Direct-Acting Antiviral Agents in Patients with Chronic



- Hepatitis C Virus Infection." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14 (9): 1331-1336. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.035.
95. Tordrup, D., Y. Hutin, K. Stenberg, J. A. Lauer, D. W. Hutton, M. Toy, N. Scott, J. Chhatwal, and A. Ball. 2020. "Cost-Effectiveness of Testing and Treatment for Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infections: An Analysis by Scenarios, Regions, and Income." *Value in Health* 23 (12): 1552-1560. doi:10.1016/j.jval.2020.06.015.
  96. Chevaliez, S., J. Feld, K. Cheng, H. Wedemeyer, C. Sarrazin, B. Maasoumy, C. Herman, et al. 2018. "Clinical Utility of HCV Core Antigen Detection and Quantification in the Diagnosis and Management of Patients with Chronic Hepatitis C Receiving an all-oral, interferon-free Regimen." *Antiviral Therapy* 23 (3): 211-217. doi:10.3851/IMP3042.
  97. Chevaliez, S., J. Feld, K. Cheng, H. Wedemeyer, C. Sarrazin, B. Maasoumy, C. Herman, et al. 2018. "Clinical Utility of HCV Core Antigen Detection and Quantification in the Diagnosis and Management of Patients with Chronic Hepatitis C Receiving an all-oral, interferon-free Regimen." *Antiviral Therapy* 23 (3): 211-217. doi:10.3851/IMP3042.
  98. Heidrich, B., S. Pischke, F. A. Helfritz, I. Mederacke, J. Kirschner, J. Schneider, R. Raupach, et al. 2014. "Hepatitis C Virus Core Antigen Testing in Liver and Kidney Transplant Recipients." *Journal of Viral Hepatitis* 21 (11): 769-779. doi:10.1111/jvh.12204.
  99. Freiman, J. M., T. M. Tran, S. G. Schumacher, L. F. White, S. Ongareello, J. Cohn, P. J. Easterbrook, B. P. Linas, and C. M. Denkinger. 2016. "Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Internal Medicine* 165 (5): 345-355. doi:10.7326/M16-0065.
  100. Chevaliez, S., L. Poiteau, I. Rosa, A. Soulier, F. Roudot-Thoraval, S. Laperche, C. Hézode, and J. -M Pawlotsky. 2016. "Prospective Assessment of Rapid Diagnostic Tests for the Detection of Antibodies to Hepatitis C Virus, a Tool for Improving Access to Care." *Clinical Microbiology and Infection* 22 (5): 459.e1-459.e6. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.009.
  101. Khuroo, M. S., N. S. Khuroo, and M. S. Khuroo. 2015. "Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 10 (3). doi:10.1371/journal.pone.0121450.

102. Chevaliez, S., M. Bouvier-Alias, R. Brillet, and J. -M Pawlotsky. 2007. "Overestimation and Underestimation of Hepatitis C Virus RNA Levels in a Widely used Real-Time Polymerase Chain Reaction-Based Method." *Hepatology* 46 (1): 22-31. doi:10.1002/hep.21656.
103. Sarrazin, C., M. L. Shiffman, S. J. Hadziyannis, A. Lin, G. Colucci, H. Ishida, and S. Zeuzem. 2010. "Definition of Rapid Virologic Response with a Highly Sensitive Real-Time PCR-Based HCV RNA Assay in Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Response-Guided Therapy." *Journal of Hepatology* 52 (6): 832-838. doi:10.1016/j.jhep.2010.01.030.
104. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, Valerio H, Gunson RN, Aitken C, Morris J, Fox R, Barclay ST. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2016 Aug;65(2):266-72. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030.
105. Mahale, P., E. A. Engels, R. Li, H. A. Torres, L. -Y Hwang, E. L. Brown, and J. R. Kramer. 2018. "The Effect of Sustained Virological Response on the Risk of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection." *Gut* 67 (3): 553-561. doi:10.1136/gutjnl-2017-313983.
106. Cacoub, P., A. C. Desbois, C. Comarmond, and D. Saadoun. 2018. "Impact of Sustained Virological Response on the Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis." *Gut* 67 (11): 2025-2034. doi:10.1136/gutjnl-2018-316234.
107. Gragnani, L., G. Cerretelli, S. Lorini, C. Steidl, A. Giovannelli, M. Monti, L. Petracchia, et al. 2018. "Interferon-Free Therapy in Hepatitis C Virus Mixed Cryoglobulinaemia: A Prospective, Controlled, Clinical and Quality of Life Analysis." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 48 (4): 440-450. doi:10.1111/apt.14845.
108. Li, J., S. C. Gordon, L. B. Rupp, T. Zhang, S. Trudeau, S. D. Holmberg, A. C. Moorman, et al. 2019. "Sustained Virological Response to Hepatitis C Treatment Decreases the Incidence of Complications Associated with Type 2 Diabetes." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 49 (5): 599-608. doi:10.1111/apt.15102.
109. Hum, J., J. H. Jou, P. K. Green, K. Berry, J. Lundblad, B. D. Hettinger, M. Chang, and G. N. Ioannou. 2017. "Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After

- Successful Treatment of Hepatitis c Virus." *Diabetes Care* 40 (9): 1173-1180. doi:10.2337/dc17-0485.
110. Ciancio, A., R. Bosio, S. Bo, M. Pellegrini, M. Sacco, E. Vogliotti, G. Fassio, et al. 2018. "Significant Improvement of Glycemic Control in Diabetic Patients with HCV Infection Responding to Direct-Acting Antiviral Agents." *Journal of Medical Virology* 90 (2): 320-327. doi:10.1002/jmv.24954.
111. Chaudhury, C. S., J. Sheehan, C. Chairez, E. Akoth, C. Gross, R. Silk, S. Kattakuzhy, et al. 2018. "No Improvement in Hemoglobin A1c Following hepatitis C Viral Clearance in Patients with and without HIV." *Journal of Infectious Diseases* 217 (1): 47-50. doi:10.1093/infdis/jix517..
112. Ikeda, A., K. Ikeda, A. Takai, K. Takahashi, Y. Ueda, H. Marusawa, H. Seno, N. Inagaki, and H. Kokuryu. 2017. "Hepatitis C Treatment with Sofosbuvir and Ledipasvir Accompanied by Immediate Improvement in Hemoglobin A1c." *Digestion* 96 (4): 228-230. doi:10.1159/000484237.
113. El-Serag, H. B., I. C. Christie, A. Puenpatom, D. Castillo, F. Kanwal, and J. R. Kramer. 2019. "The Effects of Sustained Virological Response to Direct-Acting Anti-Viral Therapy on the Risk of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 49 (11): 1442-1447. doi:10.1111/apt.15240.
114. Giordano, T. P., L. Henderson, O. Landgren, E. Y. Chiao, J. R. Kramer, H. El-Serag, and E. A. Engels. 2007. "Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Lymphoproliferative Precursor Diseases in US Veterans with Hepatitis C Virus." *Journal of the American Medical Association* 297 (18): 2010-2017. doi:10.1001/jama.297.18.2010.
115. Rossotti, R., G. Travi, A. Pazzi, C. Baiguera, E. Morra, and M. Puoti. 2015. "Rapid Clearance of HCV-Related Splenic Marginal Zone Lymphoma Under an Interferon-Free, NS3/NS4A Inhibitor-Based Treatment. A Case Report." *Journal of Hepatology* 62 (1): 234-237. doi:10.1016/j.jhep.2014.09.031.
116. Carrier, P., A. Jaccard, J. Jacques, T. Tabouret, M. Debette-Gratien, J. Abraham, L. Mesturoux, et al. 2015. "HCV-Associated B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas and New Direct Antiviral Agents." *Liver International* 35 (10): 2222-2227. doi:10.1111/liv.12897.

117. Persico, M., A. Aglitti, R. Caruso, A. De Renzo, C. Selleri, C. Califano, L. Abenavoli, A. Federico, and M. Masarone. 2018. "Efficacy and Safety of New Direct Antiviral Agents in Hepatitis C virus–infected Patients with Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma." *Hepatology* 67 (1): 48-55. doi:10.1002/hep.29364.
118. Desnoyer, A., D. Pospai, M. P. Lê, A. Gervais, A. Heurgué-Berlot, A. Laradi, S. Harent, et al. 2016. "Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of a Full Dose Sofosbuvir-Based Regimen Given Daily in Hemodialysis Patients with Chronic Hepatitis C." *Journal of Hepatology* 65 (1): 40-47. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.044.
119. Lawitz, E., Landis, C.S., Maliakkal, B.J., Bonacini, M., Ortiz-Lasanta, G., Zhang, J. et al, Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology*. 2017;66:848A
120. Terrault, N. A., S. Zeuzem, A. M. Di Bisceglie, J. K. Lim, P. J. Pockros, L. M. Frazier, A. Kuo, et al. 2016. "Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated with Sustained Virologic Response." *Gastroenterology* 151 (6): 1131-1140.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.004.
121. Basu, P.P., Shah, N.J., Aloysius, M.M., Brown, R. Jr. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT: SLAM C study. *Hepatol Int*. 2016;10:S14–S15
122. Martinello, M., S. Bhagani, E. Gane, C. Orkin, G. Cooke, G. J. Dore, K. Petoumenos, et al. 2018. "Shortened Therapy of Eight Weeks with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and Dasabuvir is Highly Effective in People with Recent HCV Genotype 1 Infection." *Journal of Viral Hepatitis* 25 (10): 1180-1188. doi:10.1111/jvh.12917.
123. Reddy, K. R., M. Bourlière, M. Sulkowski, M. Omata, S. Zeuzem, J. J. Feld, E. Lawitz, et al. 2015. "Ledipasvir and Sofosbuvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Safety and Efficacy Analysis." *Hepatology* 62 (1): 79-86. doi:10.1002/hep.27826.
124. Kowdley, K.V., Gordon, S.C., Reddy, K.R., Rossaro, L., Bernstein, D.E., Lawitz, E. et al, Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879–1888. doi: 10.1056 / NEJMoa1402355.

125. Naggie, S., C. Cooper, M. Saag, K. Workowski, P. Ruane, W. J. Towner, K. Marks, et al. 2015. "Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1." *New England Journal of Medicine* 373 (8): 705-713. doi:10.1056/NEJMoa1501315.
126. Kowdley, K. V., V. Sundaram, C. Y. Jeon, K. Qureshi, N. L. Latt, A. Sahota, S. Lott, et al. 2017. "Eight Weeks of ledipasvir/sofosbuvir is Effective for Selected Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection." *Hepatology* 65 (4): 1094-1103. doi:10.1002/hep.29005.
127. Buggisch, P., K. Wursthorn, A. Stoehr, P. K. Atanasov, R. Supiot, J. Lee, J. Ting, and J. Petersen. 2019. "Real-World Effectiveness and Safety of sofosbuvir/velpatasvir and Ledipasvir/ Sofosbuvir Hepatitis C Treatment in a Single Centre in Germany." *PLoS ONE* 14 (4). doi:10.1371/journal.pone.0214795.
128. Kowdley, K.V., Sundaram, V., Jeon, C.Y., Qureshi, K., Latt, N.L., Sahota, A. et al, 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2017;65:1094–1103. doi:10.1002/hep.29005.
129. European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. *J Hepatol*. 2017;66:153–194
130. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610.
131. Tsai, N., Bacon, B., Curry, M., Dieterich, D., Flamm, S., Kowdley, K. et al, Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: real-world experience from the TRIO network. *J Hepatol*. 2017;66:S726
132. Landis, C.S., Sulkowski, M.S., Reau, N., Lutchman, G.A., Vainorius, M., Welzel, T.M. et al, Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1–6: results of the HCV-TARGET study. *Hepatology*. 2017;66:587A

133. Wyles, D., N. Braü, S. Kottlil, E. S. Daar, P. Ruane, K. Workowski, A. Luetkemeyer, et al. 2017. "Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study." *Clinical Infectious Diseases* 65 (1): 6-12. doi:10.1093/cid/cix260.
134. Jacobson, I. M., E. Lawitz, E. J. Gane, B. E. Willems, P. J. Ruane, R. G. Nahass, S. M. Borgia, et al. 2017. "Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients with Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials." *Gastroenterology* 153 (1): 113-122. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.047.
135. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612.
136. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, Asselah T, Bourlière M, Ruane PJ, Wedemeyer H, Pol S, Flisiak R, Poordad F, Chuang WL, Stedman CA, Flamm S, Kwo P, Dore GJ, Sepulveda-Arzola G, Roberts SK, Soto-Malave R, Kaita K, Puoti M, Vierling J, Tam E, Vargas HE, Bruck R, Fuster F, Paik SW, Felizarta F, Kort J, Fu B, Liu R, Ng TI, Pilot-Matias T, Lin CW, Trinh R, Mensa FJ. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):354-369. doi: 10.1056/NEJMoa1702417.
137. Forns, X., S. S. Lee, J. Valdes, S. Lens, R. Ghalib, H. Aguilar, F. Felizarta, et al. 2017. "Glecaprevir Plus Pibrentasvir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5, Or 6 Infection in Adults with Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1): A Single-Arm, Open-Label, Multicentre Phase 3 Trial." *The Lancet Infectious Diseases* 17 (10): 1062-1068. doi:10.1016/S1473-3099(17)30496-6.
138. Zeuzem, S., R. Ghalib, K. R. Reddy, P. J. Pockros, Z. B. Ari, Y. Zhao, D. D. Brown, et al. 2015. "Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and

- Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, Or 6 Infection: A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 163 (1): 1-13. doi:10.7326/M15-0785.
139. Rockstroh, J.K., Nelson, M., Katlama, C., Lalezari, J., Mallolas, J., Bloch, M. et al, Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e319–e327. doi: 10.1016 / S2352-3018 (15) 00114-9.
140. Kwo, P., E. J. Gane, C. -Y Peng, B. Pearlman, J. M. Vierling, L. Serfaty, M. Buti, et al. 2017. "Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, with Or without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection." *Gastroenterology* 152 (1): 164-175.e4. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.045.
141. Afdhal, N., S. Zeuzem, P. Kwo, M. Chojkier, N. Gitlin, M. Puoti, M. Romero-Gomez, et al. 2014. "Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection." *New England Journal of Medicine* 370 (20): 1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa1402454.
142. Afdhal, N., K. R. Reddy, D. R. Nelson, E. Lawitz, S. C. Gordon, E. Schiff, R. Nahass, et al. 2014. "Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection." *New England Journal of Medicine* 370 (16): 1483-1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366.
143. Wei, L.J., Zhdanov, K., Burnevich, E., Sheen, I.S., Heo, J., Nguyen, V.K. et al, Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naïve patients with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): a Phase III randomized multinational clinical trial. *J Hepatol*. 2017;66:S529
144. Zeuzem, S., L. Serfaty, J. Vierling, W. Cheng, J. George, J. Sperl, S. Strasser, et al. 2018. "The Safety and Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection." *Journal of Gastroenterology* 53 (5): 679-688. doi:10.1007/s00535-018-1429-3.
145. Abergel, A., Loustaud-Ratti, V., Di Martino, V., Gournay, J., Larrey, D.G., Fouchard-Hubert, I. et al, High efficacy and safety of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naive, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study. *Hepatology*. 2017;66:1257A/

146. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR; PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1983-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402338.
147. Dore, G. J., B. Conway, Y. Luo, E. Janczewska, B. Knysz, Y. Liu, A. Streinu-Cercel, et al. 2016. "Efficacy and Safety of ombitasvir/paritaprevir/r and Dasabuvir Compared to IFN-Containing Regimens in Genotype 1 HCV Patients: The MALACHITE-I/II Trials." *Journal of Hepatology* 64 (1): 19-28. doi:10.1016/j.jhep.2015.08.015.
148. Wyles, D., M. Saag, R. M. Viani, J. Lalezari, O. Adeyemi, L. Bhatti, A. Khatri, et al. 2017. "TURQUOISE-I Part 1b: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection in HIV-1 Coinfected Patients on Darunavir." *Journal of Infectious Diseases* 215 (4): 599-605. doi:10.1093/infdis/jiw597.
149. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, Fornis X, Pilot-Matias T, Lu W, Cohen DE, Feld JJ. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;2(7):494-500. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30071-7.
150. Andreone, P., M. G. Colombo, J. V. Enejosa, I. Koxsal, P. Ferenci, A. Maieron, B. Müllhaupt, et al. 2014. "ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response with Or without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients with HCV Genotype 1b Infection." *Gastroenterology* 147 (2): 359-365.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.045.
151. Agarwal, K., Dumas, E.O., Gaeta, G.B., Lee, S., Streinu-Cercel, A., Schott, E. et al, Long-term clinical outcomes in HCV genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin: first interim safety and efficacy results from TOPAZ-I. *Hepatology*. 2016;64:427.
152. Welzel, T.M., Isakov, V., Trinh, R., Streinu-Cercel, A., Dufour, J.F., Marinho, R.T. et al, Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir without ribavirin



- in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. *J Hepatol.* 2016;64:S824
153. Wei, L., Hou, J., Luo, Y., Heo, J., Chu, C.J., Duan, Z.P. et al, ONYX-I: safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir in Asian adults with genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology.* 2016;64:432A.
154. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhashab M, Bernstein DE, Younes Z, Reindollar RW, Larsen L, Fu B, Howieson K, Polepally AR, Pangerl A, Shulman NS, Poordad F. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):301-307. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.005.
155. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612.
156. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, Soto-Malave R, Flisiak R, Bhagani S, Sherman KE, Shimonova T, Ruane P, Sasadeusz J, Slim J, Zhang Z, Samanta S, Ng TI, Gulati A, Kosloski MP, Shulman NS, Trinh R, Sulkowski M. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis.* 2018 Sep 14;67(7):1010-1017. doi: 10.1093/cid/ciy220.
157. Foster, G.R., Gane, E., Asatryam, A., Asselah, T., Ruane, P.J., Pol, S. et al, ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;66:S33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30326-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30326-4).
158. Flamm, S., D. Mutimer, A. Asatryan, S. Wang, J. Rockstroh, Y. Horsmans, P. Y. Kwo, et al. 2019. "Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with Chronic HCV Genotype 3

- Infection: An Integrated Phase 2/3 Analysis." *Journal of Viral Hepatitis* 26 (3): 337-349. doi:10.1111/jvh.13038.
159. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, Maliakkal B, Agarwal K, Hassanein T, Weilert F, Lee SS, Kort J, Lovell SS, Liu R, Lin CW, Pilot-Matias T, Krishnan P, Mensa FJ. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018 Feb;67(2):514-523. doi: 10.1002/hep.29541.
160. Krishnan, P., Schnell, G., Tripathi, R., Ng, T., Reisch, T., Beyer, J. et al, Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in Phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol*. 2017;66:S500
161. Wedemeyer, H., A. Craxí, E. Zuckerman, D. Dieterich, R. Flisiak, S. K. Roberts, A. Pangerl, et al. 2017. "Real-World Effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Or 4 Infection: A Meta-Analysis." *Journal of Viral Hepatitis* 24 (11): 936-943. doi:10.1111/jvh.12722.
162. Foster, G. R., W. L. Irving, M. C. M. Cheung, A. J. Walker, B. E. Hudson, S. Verma, J. McLauchlan, et al. 2016. "Impact of Direct Acting Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C and Decompensated Cirrhosis." *Journal of Hepatology* 64 (6): 1224-1231. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.029.
163. Cheung, M. C. M., A. J. Walker, B. E. Hudson, S. Verma, J. McLauchlan, D. J. Mutimer, A. Brown, et al. 2016. "Outcomes After Successful Direct-Acting Antiviral Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C and Decompensated Cirrhosis." *Journal of Hepatology* 65 (4): 741-747. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.019.
164. Chhatwal, J., S. Samur, B. Kues, T. Ayer, M. S. Roberts, F. Kanwal, C. Hur, D. M. S. Donnell, and R. T. Chung. 2017. "Optimal Timing of Hepatitis C Treatment for Patients on the Liver Transplant Waiting List." *Hepatology* 65 (3): 777-788. doi:10.1002/hep.28926..
165. Cortesi, P. A., L. S. Belli, R. Facchetti, C. Mazzarelli, G. Perricone, S. De Nicola, G. Cesana, et al. 2018. "The Optimal Timing of Hepatitis C Therapy in Liver Transplant-

- Eligible Patients: Cost-Effectiveness Analysis of New Opportunities." *Journal of Viral Hepatitis* 25 (7): 791-801. doi:10.1111/jvh.12877.
166. Alavi, M., J. D. Raffa, G. D. Deans, C. Lai, M. Krajden, G. J. Dore, M. W. Tyndall, and J. Grebely. 2014. "Continued Low Uptake of Treatment for Hepatitis C Virus Infection in a Large Community-Based Cohort of Inner City Residents." *Liver International* 34 (8): 1198-1206. doi:10.1111/liv.12370..
167. Midgard, H., J. G. Bramness, S. Skurtveit, J. W. Haukeland, and O. Dalgard. 2016. "Hepatitis C Treatment Uptake among Patients Who have Received Opioid Substitution Treatment: A Population-Based Study." *PLoS ONE* 11 (11). doi:10.1371/journal.pone.0166451.
168. Abergel, A., T. Asselah, S. Metivier, K. Kersey, D. Jiang, H. Mo, P. S. Pang, D. Samuel, and V. Loustaud-Ratti. 2016. "Ledipasvir-Sofosbuvir in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 5 Infection: An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study." *The Lancet Infectious Diseases* 16 (4): 459-464. doi:10.1016/S1473-3099(15)00529-0.
169. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, Amin J, Bruneau J, Hellard M, Litwin AH, Marks P, Quiene S, Siriragavan S, Applegate TL, Swan T, Byrne J, Lacalamita M, Dunlop A, Matthews GV, Powis J, Shaw D, Thurnheer MC, Weltman M, Kronborg I, Cooper C, Feld JJ, Fraser C, Dillon JF, Read P, Gane E, Dore GJ; SIMPLIFY Study Group. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;3(3):153-161. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30404-1.
170. Origa, R., M. L. Ponti, A. Filosa, A. Galeota Lanza, A. Piga, G. M. Saracco, V. Pinto, et al. 2017. "Treatment of Hepatitis C Virus Infection with Direct-Acting Antiviral Drugs is Safe and Effective in Patients with Hemoglobinopathies." *American Journal of Hematology* 92 (12): 1349-1355. doi:10.1002/ajh.24911.
171. Hézode, C., M. Colombo, M. Bourlière, U. Spengler, Z. Ben-Ari, S. I. Strasser, W. M. Lee, et al. 2017. "Elbasvir/Grazoprevir for Patients with Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study." *Hepatology* 66 (3): 736-745. doi:10.1002/hep.29139..

172. Vermehren, J., Susser, S., Dietz, J., von Hahn, T., Petersen, J., Hinrichsen, H. et al, Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol.* 2016;64:S188. doi: 10.1016 / S0168-8278 (16) 00128-8.
173. Pérez, A. B., N. Chueca, and F. García. 2017. "Resistance Testing for the Treatment of Chronic Hepatitis C with Direct Acting Antivirals: When and for how Long?" *GERMS* 7 (1): 40-44. doi:10.11599/germs.2017.1107.
174. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology.* 2016 Jul;151(1):70-86. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.003.
175. Vermehren, J., Susser, S., Dietz, J., von Hahn, T., Petersen, J., Hinrichsen, H. et al, Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol.* 2016;64:S188. doi: 10.1016 / S0168-8278 (16) 00128-8.
176. Bourlière, M., S. C. Gordon, S. L. Flamm, C. L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, N. Ravendhran, et al. 2017. "Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection." *New England Journal of Medicine* 376 (22): 2134-2146. doi:10.1056/NEJMoa1613512..
177. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, Stoehr A, Brown A, Mauss S, Zhang Z, Pilot-Matias T, Rodrigues L Jr, Mensa FJ, Poordad F. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2019 May;70(5):1019-1023. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.031..
178. Dufour, J.F., Zuckerman, E., Zadeikis, N., Hezode, C., Paik, S.W., Andreone, P. et al, Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. *J Hepatol.* 2017;66:S515
179. Renard, S., P. Borentain, E. Salaun, S. Benhaourech, B. Maille, A. Darque, S. Bregigeon, et al. 2016. "Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C with Sofosbuvir." *Chest* 149 (3): e69-e73. doi:10.1016/j.chest.2015.09.018.

180. Nio-Kobayashi, J. 2017. "Tissue- and Cell-Specific Localization of Galectins,  $\beta$ -Galactose-Binding Animal Lectins, and their Potential Functions in Health and Disease." *Anatomical Science International* 92 (1): 25-36. doi:10.1007/s12565-016-0366-6.
181. Harwood, N. M. K., L. Golden-Mason, L. Cheng, H. R. Rosen, and J. A. Mengshol. 2016. "HCV-Infected Cells and Differentiation Increase Monocyte Immunoregulatory Galectin-9 Production." *Journal of Leukocyte Biology* 99 (3): 495-503. doi:10.1189/jlb.5A1214-582R.
182. Machala, E. A., B. P. McSharry, B. T. Rouse, A. Abendroth, and B. Slobedman. 2019. "Gal Power: The Diverse Roles of Galectins in Regulating Viral Infections." *Journal of General Virology* 100 (3): 333-349. doi:10.1099/jgv.0.001208..
183. Liu, F. -T and G. A. Rabinovich. 2010. Galectins: Regulators of Acute and Chronic Inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 1183. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05131.x.
184. Blidner, A. G., S. P. Méndez-Huergo, A. J. Cagnoni, and G. A. Rabinovich. 2015. "Re-Wiring Regulatory Cell Networks in Immunity by Galectin-Glycan Interactions." *FEBS Letters* 589 (22): 3407-3418. doi:10.1016/j.febslet.2015.08.037.
185. Hirao, H., Y. Uchida, K. Kadono, H. Tanaka, T. Niki, A. Yamauchi, K. Hata, T. Watanabe, H. Terajima, and S. Uemoto. 2015. "The Protective Function of Galectin-9 in Liver Ischemia and Reperfusion Injury in Mice." *Liver Transplantation* 21 (7): 969-981. doi:10.1002/lt.24159.
186. Anderson, A. C., D. E. Anderson, L. Bregoli, W. D. Hastings, N. Kassam, C. Lei, R. Chandwaskar, et al. 2007. "Promotion of Tissue Inflammation by the Immune Receptor Tim-3 Expressed on Innate Immune Cells." *Science* 318 (5853): 1141-1143. doi:10.1126/science.1148536.
187. Anderson, A. C. and D. E. Anderson. 2006. "TIM-3 in Autoimmunity." *Current Opinion in Immunology* 18 (6): 665-669. doi:10.1016/j.coi.2006.09.009.
188. Fujita, K., H. Iwama, K. Oura, T. Tadokoro, E. Samukawa, T. Sakamoto, T. Nomura, et al. 2017. "Cancer Therapy due to Apoptosis: Galectin-9." *International Journal of Molecular Sciences* 18 (1). doi:10.3390/ijms18010074.

189. Seki, M., S. Oomizu, K. Sakata, A. Sakata, T. Arikawa, K. Watanabe, K. Ito, et al. 2008. "Galectin-9 Suppresses the Generation of Th17, Promotes the Induction of Regulatory T Cells, and Regulates Experimental Autoimmune Arthritis." *Clinical Immunology* 127 (1): 78-88. doi:10.1016/j.clim.2008.01.006..
190. Leskela, S., A. Serrano, H. De La Fuente, A. Rodríguez-Muñoz, A. Ramos-Levi, M. Sampedro-Nuñez, F. Sánchez-Madrid, R. González-Amaro, and M. Marazuela. 2015. "Graves' Disease is Associated with a Defective Expression of the Immune Regulatory Molecule Galectin-9 in Antigen-Presenting Dendritic Cells." *PLoS ONE* 10 (4). doi:10.1371/journal.pone.0123938.
191. Lee, J., J. Oh, J. W. Hwang, J. K. Ahn, E. K Bae, J. Won, E. M Koh, and H. S Cha. 2011. "Expression of Human TIM-3 and its Correlation with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis." *Scandinavian Journal of Rheumatology* 40 (5): 334-340. doi:10.3109/03009742.2010.547871.
192. Jung, S. H., J. H. Hwang, S. E. Kim, Y. K. Kim, H. C. Park, and H. T. Lee. 2017. "Human Galectin-9 on the Porcine Cells Affects the Cytotoxic Activity of M1-Differentiated THP-1 Cells through Inducing a Shift in M2-Differentiated THP-1 Cells." *Xenotransplantation* 24 (4). doi:10.1111/xen.12305.
193. Sánchez-Fueyo, A., J. Tian, D. Picarella, C. Domenig, X. X. Zheng, C. A. Sabatos, N. Manlongat, et al. 2003. "Tim-3 Inhibits T Helper Type 1-Mediated Auto- and Alloimmune Responses and Promotes Immunological Tolerance." *Nature Immunology* 4 (11): 1093-1101. doi:10.1038/ni987.
194. Johnson, J. L., M. B. Jones, S. O. Ryan, and B. A. Cobb. 2013. "The Regulatory Power of Glycans and their Binding Partners in Immunity." *Trends in Immunology* 34 (6): 290-298. doi:10.1016/j.it.2013.01.006.
195. Lai, J. H, S. F Luo, M. Y Wang, and L. J Ho. 2017. "Translational Implication of Galectin-9 in the Pathogenesis and Treatment of Viral Infection." *International Journal of Molecular Sciences* 18 (10). doi:10.3390/ijms18102108.
196. Zahaf, A., A. Badia, J. Morel, and O. Dellis. 2017. "Gal-9 Promotes Viral Persistence of hepatitis Virus in the Liver." *Medecine Sciences : M/S* 33 (11): 947-949. doi:10.1051/medsci/20173311010.

197. Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, et al. A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *LoS One*, 2010 ; 5 : e9504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009504>.
198. Nishio A, Tatsumi T, Nawa T, Suda T, Yoshioka T, Onishi Y, Aono S, Shigekawa M, Hikita H, Sakamori R, Okuzaki D, Fukuhara T, Matsuura Y, Hiramatsu N, Takehara T. CD14<sup>+</sup> monocyte-derived galectin-9 induces natural killer cell cytotoxicity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):18-31. doi: 10.1002/hep.28847.
199. Kofahi, H. M., N. G. A. Taylor, K. Hirasawa, M. D. Grant, and R. S. Russell. 2016. "Hepatitis C Virus Infection of Cultured Human Hepatoma Cells Causes Apoptosis and Pyroptosis in both Infected and Bystander Cells." *Scientific Reports* 6. doi:10.1038/srep37433.
200. Lim, E. J., K. E. Khobar, R. Chin, L. Earnest-Silveira, P. W. Angus, C. T. Bock, U. Nachbur, J. Silke, and J. Torresi. 2014. "Hepatitis C Virus-Induced Hepatocyte Cell Death and Protection by Inhibition of Apoptosis." *Journal of General Virology* 95: 2204-2215. doi:10.1099/vir.0.065862-0.
201. Rosen, H. R. 2013. "Emerging Concepts in Immunity to Hepatitis C Virus Infection." *Journal of Clinical Investigation* 123 (10): 4121-4130. doi:10.1172/JCI67714.
202. McMahan, R. H., L. Golden-Mason, M. I. Nishimura, B. J. McMahon, M. Kemper, T. M. Allen, D. R. Gretch, and H. R. Rosen. 2010. "Tim-3 Expression on PD-1<sup>+</sup> HCV-Specific Human CTLs is Associated with Viral Persistence, and its Blockade Restores Hepatocyte-Directed in Vitro Cytotoxicity." *Journal of Clinical Investigation* 120 (12): 4546-4557. doi:10.1172/JCI43127.
203. Das, M., C. Zhu, and V. K. Kuchroo. 2017. "Tim-3 and its Role in Regulating Anti-Tumor Immunity." *Immunological Reviews* 276 (1): 97-111. doi:10.1111/imr.12520.
204. Sada-Ovalle, I., R. Ocaña-Guzman, S. Pérez-Patrigéon, L. Chávez-Galán, J. Sierra-Madero, L. Torre-Bouscoulet, and M. M. Addo. 2015. "Tim-3 Blocking Rescue Macrophage and T Cell Function Against Mycobacterium Tuberculosis Infection in HIV<sup>+</sup> Patients." *Journal of the International AIDS Society* 18 (1). doi:10.7448/IAS.18.1.20078.

205. Gonçalves Silva, I., L. Rüegg, B. F. Gibbs, M. Bardelli, A. Fruewirth, L. Varani, S. M. Berger, E. Fasler-Kan, and V. V. Sumbayev. 2016. "The Immune Receptor Tim-3 Acts as a Trafficker in a Tim-3/galectin-9 Autocrine Loop in Human Myeloid Leukemia Cells." *OncoImmunology* 5 (7). doi:10.1080/2162402X.2016.1195535.
206. Rabinovich, G. A. and M. A. Toscano. 2009. "Turning 'Sweet' on Immunity: Galectin-Glycan Interactions in Immune Tolerance and Inflammation." *Nature Reviews Immunology* 9 (5): 338-352. doi:10.1038/nri2536.
207. Haining, W. N. 2012. "Thinking Inside the Box: How T Cell Inhibitory Receptors Signal." *Nature Medicine* 18 (9): 1338-1339. doi:10.1038/nm.2921.
208. Johnson, J. L., M. B. Jones, S. O. Ryan, and B. A. Cobb. 2013. "The Regulatory Power of Glycans and their Binding Partners in Immunity." *Trends in Immunology* 34 (6): 290-298. doi:10.1016/j.it.2013.01.006.
209. Rabinovich, G. and D. O. Croci. 2012. "Regulatory Circuits Mediated by Lectin-Glycan Interactions in Autoimmunity and Cancer." *Immunity* 36 (3): 322-335. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.004.
210. Mengshol, J. A., L. Golden-Mason, T. Arikawa, M. Smith, T. Niki, R. McWilliams, J. A. Randall, et al. 2010. "A Crucial Role for Kupffer Cell-Derived Galectin-9 in Regulation of T Cell Immunity in Hepatitis C Infection." *PLoS ONE* 5 (3). doi:10.1371/journal.pone.0009504.
211. Liberal, R., C. R. Grant, B. S. Holder, Y. Ma, G. Mieli-Vergani, D. Vergani, and M. S. Longhi. 2012. "The Impaired Immune Regulation of Autoimmune Hepatitis is Linked to a Defective Galectin-9/tim-3 Pathway." *Hepatology* 56 (2): 677-686. doi:10.1002/hep.25682.
212. Li, H., K. Wu, K. Tao, L. Chen, Q. Zheng, X. Lu, J. Liu, et al. 2012. "Tim-3/galectin-9 Signaling Pathway Mediates T-Cell Dysfunction and Predicts Poor Prognosis in Patients with Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma." *Hepatology* 56 (4): 1342-1351. doi:10.1002/hep.25777.
213. Golden-Mason, L., R. H. McMahan, M. Strong, R. Reisdorph, S. Mahaffey, B. E. Palmer, L. Cheng, et al. 2013. "Galectin-9 Functionally Impairs Natural Killer Cells in Humans and Mice." *Journal of Virology* 87 (9): 4835-4845. doi:10.1128/JVI.01085-12.



214. Sehrawat, S., P. B. J. Reddy, N. Rajasagi, A. Suryawanshi, M. Hirashima, and B. T. Rouse. 2010. "Galectin-9/TIM-3 Interaction Regulates Virus-Specific Primary and Memory CD8+ T Cell Response." *PLoS Pathogens* 6 (5): 1-16. doi:10.1371/journal.ppat.1000882.
215. Reddy, P. B. J., S. Sehrawat, A. Suryawanshi, N. K. Rajasagi, S. Mulik, M. Hirashima, and B. T. Rouse. 2011. "Influence of Galectin-9/Tim-3 Interaction on Herpes Simplex Virus-1 Latency." *Journal of Immunology* 187 (11): 5745-5755. doi:10.4049/jimmunol.1102105.
216. Nebbia, G., D. Peppia, A. Schurich, P. Khanna, H. D. Singh, Y. Cheng, W. Rosenberg, et al. 2012. "Upregulation of the Tim-3/Galectin-9 Pathway of T Cell Exhaustion in Chronic Hepatitis B Virus Infection." *PLoS ONE* 7 (10). doi:10.1371/journal.pone.0047648.
217. Sharma S, Sundararajan A, Suryawanshi A, Kumar N, Veiga-Parga T, Kuchroo VK, Thomas PG, Sangster MY, Rouse BT. T cell immunoglobulin and mucin protein-3 (Tim-3)/Galectin-9 interaction regulates influenza A virus-specific humoral and CD8 T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 22;108(47):19001-6. doi: 10.1073/pnas.1107087108.
218. Liu, K. -T, Y. -H Liu, Y. -H Chen, C. -Y Lin, C. -H Huang, M. -C Yen, and P. -L Kuo. 2016. "Serum Galectin-9 and Galectin-3-Binding Protein in Acute Dengue Virus Infection." *International Journal of Molecular Sciences* 17 (6). doi:10.3390/ijms17060832.
219. Jost, S., U. Y. Moreno-Nieves, W. F. Garcia-Beltran, K. Rands, J. Reardon, I. Toth, A. Piechocka-Trocha, M. Altfeld, and M. M. Addo. 2013. "Dysregulated Tim-3 Expression on Natural Killer Cells is Associated with Increased Galectin-9 Levels in HIV-1 Infection." *Retrovirology* 10 (1). doi:10.1186/1742-4690-10-74.
220. Harwood, N. M. K., L. Golden-Mason, L. Cheng, H. R. Rosen, and J. A. Mengshol. 2016. "HCV-Infected Cells and Differentiation Increase Monocyte Immunoregulatory Galectin-9 Production." *Journal of Leukocyte Biology* 99 (3): 495-503. doi:10.1189/jlb.5A1214-582R.

221. Fujita, K., T. Niki, T. Nomura, K. Oura, T. Tadokoro, T. Sakamoto, J. Tani, et al. 2018. "Correlation between Serum Galectin-9 Levels and Liver Fibrosis." *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 33 (2): 492-499. doi:10.1111/jgh.13851.
222. Li, Y., J. Feng, S. Geng, S. Geng, H. Wei, G. Chen, X. Li, et al. 2011. "The N- and C-Terminal Carbohydrate Recognition Domains of Galectin-9 Contribute Differently to its Multiple Functions in Innate Immunity and Adaptive Immunity." *Molecular Immunology* 48 (4): 670-677. doi:10.1016/j.molimm.2010.11.011.
223. Rosen, H. R., S. W. Biggins, T. Niki, J. Gralla, H. Hillman, M. Hirashima, M. Schilsky, et al. 2016. "Association between Plasma Level of Galectin-9 and Survival of Patients with Drug-Induced Acute Liver Failure." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14 (4): 606-612.e3. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.040.
224. Fan, J., X. Tang, Q. Wang, Z. Zhang, S. Wu, W. Li, S. Liu, G. Yao, H. Chen, and L. Sun. 2018. "Mesenchymal Stem Cells Alleviate Experimental Autoimmune Cholangitis through Immunosuppression and Cytoprotective Function Mediated by Galectin-9." *Stem Cell Research and Therapy* 9 (1). doi:10.1186/s13287-018-0979-x.
225. Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature*. 2005 Aug 18;436(7053):946-52. doi: 10.1038/nature04079. PMID: 16107834.
226. McMahan, R. H., L. Golden-Mason, M. I. Nishimura, B. J. McMahon, M. Kemper, T. M. Allen, D. R. Gretch, and H. R. Rosen. 2010. "Tim-3 Expression on PD-1+ HCV-Specific Human CTLs is Associated with Viral Persistence, and its Blockade Restores Hepatocyte-Directed in Vitro Cytotoxicity." *Journal of Clinical Investigation* 120 (12): 4546-4557. doi:10.1172/JCI43127.
227. Kared H, Fabre T, Bédard N, Bruneau J, Shoukry NH. Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between Th17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog*. 2013;9(6):e1003422. doi: 10.1371/journal.ppat.1003422.
228. Ji, X. J., C. J. Ma, J. M. Wang, X. Y. Wu, T. Niki, M. Hirashima, J. P. Moorman, and Z. Q. Yao. 2013. "HCV-Infected Hepatocytes Drive CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T-Cell Development through the Tim-3/Gal-9 Pathway." *European Journal of Immunology* 43 (2): 458-467. doi:10.1002/eji.201242768.

229. Zhuo, Y., Y. -F Zhang, H. -J Wu, L. Qin, Y. -P Wang, A. -M Liu, and X. -H Wang. 2017. "Interaction between Galectin-9/TIM-3 Pathway and Follicular Helper CD4+ T Cells Contributes to Viral Persistence in Chronic Hepatitis C." *Biomedicine and Pharmacotherapy* 94: 386-393. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.134.
230. Rangachari, M., C. Zhu, K. Sakuishi, S. Xiao, J. Karman, A. Chen, M. Angin, et al. 2012. "Bat3 Promotes T Cell Responses and Autoimmunity by Repressing Tim-3-Mediated Cell Death and Exhaustion." *Nature Medicine* 18 (9): 1394-1400. doi:10.1038/nm.2871.
231. McSharry, B. P., S. K. Forbes, J. Z. Cao, S. Avdic, E. A. Machala, D. J. Gottlieb, A. Abendroth, and B. Slobedman. 2014. "Human Cytomegalovirus Upregulates Expression of the Lectin Galectin 9 Via Induction of Beta Interferon." *Journal of Virology* 88 (18): 10990-10994. doi:10.1128/JVI.01259-14.
232. Tandon, R., G. M. Chew, M. M. Byron, P. Borrow, T. Niki, M. Hirashima, J. D. Barbour, et al. 2014. "Galectin-9 is Rapidly Released during Acute HIV-1 Infection and Remains Sustained at High Levels Despite Viral Suppression Even in Elite Controllers." *AIDS Research and Human Retroviruses* 30 (7): 654-664. doi:10.1089/aid.2014.0004.
233. Abdel-Mohsen, M., L. Chavez, R. Tandon, G. M. Chew, X. Deng, A. Danesh, S. Keating, et al. 2016. "Human Galectin-9 is a Potent Mediator of HIV Transcription and Reactivation." *PLoS Pathogens* 12 (6). doi:10.1371/journal.ppat.1005677.
234. Clayton, K. L., M. B. Douglas-Vail, A. K. M. Nur-ur Rahman, K. E. Medcalf, I. Y. Xie, G. M. Chew, R. Tandon, et al. 2015. "Soluble T Cell Immunoglobulin Mucin Domain 3 is Shed from CD8+ T Cells by the Sheddase ADAM10, is Increased in Plasma during Untreated HIV Infection, and Correlates with HIV Disease Progression." *Journal of Virology* 89 (7): 3723-3736. doi:10.1128/JVI.00006-15.
235. Schwartz, J. A., K. L. Clayton, S. Mujib, H. Zhang, A. K. M. Nur-Ur Rahman, J. Liu, F. Y. Yue, E. Benko, C. Kovacs, and M. A. Ostrowski. 2017. "Tim-3 is a Marker of Plasmacytoid Dendritic Cell Dysfunction during HIV Infection and is Associated with the Recruitment of IRF7 and p85 into Lysosomes and with the Submembrane Displacement of TLR9." *Journal of Immunology* 198 (8): 3181-3194. doi:10.4049/jimmunol.1601298.

236. Chagan-Yasutan, H., L. C. Ndhlovu, T. L. Lacuesta, T. Kubo, P. S. A. Leano, T. Niki, S. Oguma, et al. 2013. "Galectin-9 Plasma Levels Reflect Adverse Hematological and Immunological Features in Acute Dengue Virus Infection." *Journal of Clinical Virology* 58 (4): 635-640. doi:10.1016/j.jcv.2013.10.022.
237. Hsu, Y. -L, M. -Y Wang, L. -J Ho, C. -Y Huang, and J. -H Lai. 2015. "Up-Regulation of Galectin-9 Induces Cell Migration in Human Dendritic Cells Infected with Dengue Virus." *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 19 (5): 1065-1076. doi:10.1111/jcmm.12500.
238. Lu, X., K. S. McCoy, J. Xu, W. Hu, H. Chen, K. Jiang, F. Han, P. Chen, and Y. Wang. 2015. "Galectin-9 Ameliorates Respiratory Syncytial Virus-Induced Pulmonary Immunopathology through Regulating the Balance between Th17 and Regulatory T Cells." *Virus Research* 195: 162-171. doi:10.1016/j.virusres.2014.10.011.
239. Golden-Mason, L. and H. R. Rosen. 2017. "Galectin-9: Diverse Roles in Hepatic Immune Homeostasis and Inflammation." *Hepatology* 66 (1): 271-279. doi:10.1002/hep.29106.
240. Lai JH, Lin YL, Hsieh SL. Pharmacological intervention for dengue virus infection. *Biochem Pharmacol.* 2017 Apr 1;129:14-25. doi: 10.1016/j.bcp.2017.01.005.
241. Pol S. Virus de l'hépatite C : 25 ans, la fin de l'histoire ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 998-1003. <https://doi.org/10.1051/medsci/20132911016>.
242. Пат. 123646 U Україна, МПК А61В 5/00, G01N 33/48 (2006.01). Спосіб оптимізації аналізу результатів діагностики, визначення ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на сальмонельоз і гострі кишкові інфекції / О.М. Чемич, О.Б. Берест, Л.В. Мороз, М.Д. Чемич, О.Д. Яровий, В.В. Давиденко (Україна); заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - № u201705256; заявл. 29.05.2017; опубл. 12.03.2018, бюл.№ 5.
243. В. В. Алексеев. Медичні лабораторні технології: посібник з клінічної лабораторної діагностики: в 2 т. / під ред. А. І. Карпіщенко. - 3-е изд., Перероб. і доп. - Т. 2. - М.: ГЕОТАР-Медіа, 2013. - 792 с.
244. Медицинская статистика, <https://medstatistic.ru/>

245. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). Экология человека. 2008; 6: 58-68. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-nominalnyh-dannyh-nezavisimye-nablyudeniya>
246. Гржибовский, А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез. Экология человека. 2008; 11: 48-57. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-statisticheskogo-kriteriya-dlya-proverki-gipotez>
247. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ. Экология человека. 2008; 9: 50-60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrelyatsionnyy-analiz>
248. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016; 8(4): 36-45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
249. Файнзильберг Л. С., Жук Т. Н. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа. Управляющие системы и машины. 2009; 5: 3–13. URI: <http://dspace.nbu.gov.ua/handle/123456789/82752>
250. Бояркина А.В., Потапов А.Л. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015;12(5):71-75. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-71-75>
251. Малий В.П.. Вірусний гепатит С. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014р. - № 4 (73). – С. 11-16
252. World Hepatitis Day, Center for Disease Control and Prevention, July 31, 2020 <https://www.cdc.gov/dotw/hepatitisc/>
253. Botheju, W. S. P., F. Zghyer, S. Mahmud, A. Terlikbayeva, N. El-Bassel, and L. J. Abu-Raddad. 2019. "The Epidemiology of Hepatitis C Virus in Central Asia: Systematic Review, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses." Scientific Reports 9 (1). doi:10.1038/s41598-019-38853-8.
254. Stasi, C., C. Silvestri, R. Berni, M. Rossana Brunetto, A. L. Zignego, C. Orsini, S. Milani, et al. 2019. "Epidemiological, Demographic and Clinical Data on Chronic Viral Hepatitis

- C in Tuscany." *Current Medical Research and Opinion* 35 (4): 661-666. doi:10.1080/03007995.2018.1482264.
255. Minme, R., I. Holzmann, C. V. Tovo, and P. R. L. de Almeida. 2018. "Profile of Patients with Chronic Hepatitis C in a Public Health Program in Southern Brazil." *Arquivos De Gastroenterologia* 55 (4): 403-406. doi:10.1590/s0004-2803.201800000-86.
256. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1599-1608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039.
257. Gill, K., H. Ghazinian, R. Manch, and R. Gish. 2016. "Hepatitis C Virus as a Systemic Disease: Reaching Beyond the Liver." *Hepatology International* 10 (3): 415-423. doi:10.1007/s12072-015-9684-3.
258. Mukhtar, N. A., E. M. Ness, M. Jhaveri, O. K. Fix, M. Hart, C. Dale, C. Pratt, and K. V. Kowdley. 2019. "Epidemiologic Features of a Large Hepatitis C Cohort Evaluated in a Major Health System in the Western United States." *Annals of Hepatology* 18 (2): 360-365. doi:10.1016/j.aohep.2018.12.003.
259. World health organization, Diabetes, accessed 2016, available at: <https://www.who.int/diabetes/country-profiles/ru>.
260. Vukovic, V. R., D. Baskic, Z. Mijailovic, P. Djurdjevic, D. Jovanovic, S. Mitrovic, S. Popovic, and B. Popovski-Jovicic. 2016. "Hepatitis C Therapy-Related Haematological Side Effects are Associated with Treatment Outcome." *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 17 (1): 9-14. doi:10.1515/SJECR-2015-0036.
261. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004 May;11(3):243-50. doi: 10.1111/j.1365-2893.2004.00490.x.
262. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin Liver Dis.* 2005 Nov;9(4):601-16, vi. doi: 10.1016/j.cld.2005.07.007.
263. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park Y, Liang TJ, Hoofnagle JH. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin

- for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5):1273-9. doi: 10.1053/jhep.2002.36502.
264. Maduell, F., L. Belmar, J. Ugalde, M. Laguno, M. Martínez-Rebollar, R. Ojeda, M. Arias, et al. 2019. "Elimination of Hepatitis C Virus Infection from a Hemodialysis Unit and Impact of Treatment on the Control of Anemia." *Gastroenterologia y Hepatologia* 42 (3): 164-170. doi:10.1016/j.gastrohep.2018.07.015
265. Elsharkawy, A., R. Eletreby, R. Fouad, Z. Soliman, M. Abdallah, M. Negm, M. Mohey, and G. Esmat. 2017. "Impact of Different Sofosbuvir Based Treatment Regimens on the Biochemical Profile of Chronic Hepatitis C Genotype 4 Patients." *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 11 (8): 773-778. doi:10.1080/17474124.2017.1326816.
266. Талышинская Ламан Рамиз, Исламзаде Фуад Ислам, Джафарова Гюльнара Альша, and Керимова Илхама Алай. "Биохимические показатели гепатопанкреатобилиарной системы у больных вирусным гепатитом с при лечении препаратами софосбувир/ледипасвир" *Наука, техника и образование*, no. 8 (49), 2018, pp. 85-90.
267. Fallatah HI, Akbar HO, Fallatah AM. Fibroscan Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Fibrosis in Saudi Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon*. 2016 Jul 3;16(7):e38346. doi: 10.5812/hepatmon.38346.
268. Yuan, X., Duan, S.-Z., Cao, J., Gao, N., Xu, J., Zhang, L. Noninvasive inflammatory markers for assessing liver fibrosis stage in autoimmune hepatitis patients (2019) *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31 (11), pp. 1467-1474. doi: 10.1097/MEG.0000000000001437
269. Patel, P.J., Cheng, J.C.-Y., Banh, X., Gracen, L., Radford-Smith, D., Hossain, F., Horsfall, L.U., Hayward, K.L., Williams, S., Johnson, T., Brown, N.N., Saad, N., Stuart, K.A., Russell, A.W., Valery, P.C., Clouston, A.D., Irvine, K.M., Bernard, A., Powell, E.E. Clinically Significant Fibrosis Is Associated With Longitudinal Increases in Fibrosis-4 and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Scores (2020) *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18 (3), pp. 710-718.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.036

270. Cheng, P.-N., Chiu, H.-C., Chiu, Y.-C., Chen, S.-C., Chen, Y. Comparison of FIB-4 and transient elastography in evaluating liver fibrosis of chronic hepatitis C subjects in community (2018) PLoS ONE, 13 (11), art. no. e0206947, . Cited 4 times. doi: 10.1371/journal.pone.0206947
271. Hussain, A., Gul, M.A., Khalid, M.U. Validation of Novel Fibrosis Index (NFI) for assessment of liver fibrosis: Comparison with transient elastography (FibroScan) (2019) BMJ Open Gastroenterology, 6 (1), art. no. 000316, DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000316
272. Zhang, D. Y. and S. L. Friedman. 2012. "Fibrosis-Dependent Mechanisms of Hepatocarcinogenesis." *Hepatology* 56 (2): 769-775. doi:10.1002/hep.25670.
273. Matsuoka, N., H. Kozuru, T. Koga, S. Abiru, K. Yamasaki, A. Komori, Y. Fujita, et al. 2019. "Galectin-9 in Autoimmune Hepatitis: Correlation between Serum Levels of Galectin-9 and M2BPGi in Patients with Autoimmune Hepatitis." *Medicine* 98 (35): e16924. doi:10.1097/MD.00000000000016924..
274. Matsuoka, N., H. Kozuru, T. Koga, S. Abiru, K. Yamasaki, A. Komori, Y. Fujita, et al. 2019. "Galectin-9 in Autoimmune Hepatitis: Correlation between Serum Levels of Galectin-9 and M2BPGi in Patients with Autoimmune Hepatitis." *Medicine* 98 (35): e16924. doi:10.1097/MD.00000000000016924.
275. Bacigalupo, M. L., M. Manzi, G. A. Rabinovich, and M. F. Troncoso. 2013. "Hierarchical and Selective Roles of Galectins in Hepatocarcinogenesis, Liver Fibrosis and Inflammation of Hepatocellular Carcinoma." *World Journal of Gastroenterology* 19 (47): 8831-8849. doi:10.3748/wjg.v19.i47.8831.
276. Cacciato, V., E. Casagrande, G. Bodini, M. Furnari, E. Marabotto, F. Grillo, and E. G. Giannini. 2020. "Eradication of Hepatitis C Virus Infection Disclosing a Previously Hidden, Underlying Autoimmune Hepatitis: Autoimmune Hepatitis and HCV." *Annals of Hepatology* 19 (2): 222-225. doi:10.1016/j.aohep.2019.11.006.
277. Pacella, I., E. Timperi, D. Accapezzato, C. Martire, G. Labbadia, E. N. Cavallari, G. D'Ettoire, et al. 2016. "IFN- $\alpha$  Promotes Rapid Human Treg Contraction and Late Th1-Like Treg Decrease." *Journal of Leukocyte Biology* 100 (3): 613-623. doi:10.1189/jlb.5A0415-140R.



278. Патент UA, 43305 A, кл. G01N 33/92, опубл. 10.08.2009 р. Код посилання <a href="http://uapatents.com/2-43305-sposib-diagnostiki-nayavnosti-gostrogo-zapalnogo-procesu.html" target="\_blank" rel="follow" title="База патентів України">Спосіб діагностики наявності гострого запального процесу</a>

## ДОДАТКИ

## Додаток А

Таблиця 1 – Зміни клінічного аналізу крові у хворих на ХВГС при ПВТ, Me (25 перцентиль – 75 перцентиль)

Показник	Група, період обстеження										
	практично здорові особи (n=55)	T1 (n=131)	T2 (n=84)			T3 (n=25)			T4 (n=47)		
			до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ	до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ	до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Еритроцити (1×10 <sup>12</sup> /л)	4,66 (4,32-5,05)	4,45(4,04-4,86) (p <sub>1</sub> =0,002*)	4,95 (4,46-5,27) (p <sub>1</sub> =0,032*, p <sub>2</sub> =0,000**)	4,36 (3,90-4,83) (p <sub>1</sub> =0,001*, p <sub>2</sub> =0,502, p <sub>3</sub> =0,001***)	4,07 (3,59-4,50) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,000****)	5,18 (4,86-5,38) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**)	4,63 (4,14-5,03) (p <sub>1</sub> =0,652, p <sub>2</sub> =0,105, p <sub>3</sub> =0,001***)	4,25 (3,88-4,71) (p <sub>1</sub> =0,002*, p <sub>2</sub> =0,383, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,006****)	4,58 (4,21-5,04) (p <sub>1</sub> =0,458, p <sub>2</sub> =0,043**)	4,57 (4,12-4,86) (p <sub>1</sub> =0,082, p <sub>2</sub> =0,333, p <sub>3</sub> =0,014****)	4,34 (4,09-4,76) (p <sub>1</sub> =0,002*, p <sub>2</sub> =0,704, p <sub>3</sub> =0,003, p <sub>4</sub> =0,197)
Гемоглобін (г/л)	138,00 (130,00 - 146,00)	136,00 (123,00-148,00) (p <sub>1</sub> =0,165)	146,50 (136,00-159,75) (p <sub>1</sub> =0,004*, p <sub>2</sub> =0,000**)	130,50 (124,00-137,75) (p <sub>1</sub> =0,000, p <sub>2</sub> =0,062, p <sub>3</sub> =0,000***)	123,50 (113,00-133,50) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,000****)	155,00 (146,50-159,5) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**)	135,00 (126,00-147,50) (p <sub>1</sub> =0,421, p <sub>2</sub> =0,759, p <sub>3</sub> =0,000***)	126,00 (119,00-140,50) (p <sub>1</sub> =0,002*, p <sub>2</sub> =0,110, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,018****)	140,00 (129,00-151,00) (p <sub>1</sub> =0,655, p <sub>2</sub> =0,065)	146,00 (125,00-155,00) (p <sub>1</sub> =0,227, p <sub>2</sub> =0,017*, p <sub>3</sub> =0,874)	136,00 (126,00-145,00) (p <sub>1</sub> =0,361, p <sub>2</sub> =0,738, p <sub>3</sub> =0,044***, p <sub>4</sub> =0,006****)
Тромбоцити (1×10 <sup>9</sup> /л)	221,00 (195,00 - 265,00)	170,00 (135,00-224,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	174,50 (140,00-210,25) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,977)	146,50 (131,25 - 162,50) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,001**, p <sub>3</sub> =0,067)	139,00 (114,00-153,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,007****)	185,00 (137,50-231,50) (p <sub>1</sub> =0,016*, p <sub>2</sub> =0,453)	174,00 (123,50-207,50) (p <sub>1</sub> =0,001*, p <sub>2</sub> =0,820, p <sub>3</sub> =0,067)	150,00 (117,50-198,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,356, p <sub>3</sub> =0,046***, p <sub>4</sub> =0,242****)	191,00 (153,00-246,00) (p <sub>1</sub> =0,007*, p <sub>2</sub> =0,163)	191,00 (154,00-233,00) (p <sub>1</sub> =0,015*, p <sub>2</sub> =0,063, p <sub>3</sub> =0,718)	195,00 (155,00-239,00) (p <sub>1</sub> =0,010*, p <sub>2</sub> =0,057, p <sub>3</sub> =0,475, p <sub>4</sub> =0,904)
Лейкоцити (1×10 <sup>9</sup> /л)	5,50 (4,80-6,80)	5,39 (4,13-6,61) (p <sub>1</sub> =0,126)	5,15 (4,41-6,00) (p <sub>1</sub> =0,011*, p <sub>2</sub> =0,447)	3,40 (3,10-3,90) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***)	4,20 (3,10-4,90) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,000****)	5,90 (4,48-7,26) (p <sub>1</sub> =0,689, p <sub>2</sub> =0,156)	3,60 (3,15-4,82) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***)	3,35 (2,71-4,15) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,023****)	5,40 (4,30-6,89) (p <sub>1</sub> =0,442, p <sub>2</sub> =0,475)	5,51 (4,50-6,50) (p <sub>1</sub> =0,650, p <sub>2</sub> =0,252, p <sub>3</sub> =0,891)	5,34 (4,50-7,16) (p <sub>1</sub> =0,603*, p <sub>2</sub> =0,485, p <sub>3</sub> =0,899, p <sub>4</sub> =0,386)

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Паличко-ядерні (%)	4,00 (3,00-6,00)	5,00 (3,00-7,00) (p <sub>1</sub> =0,021*)	3,00 (2,00-4,00) (p <sub>1</sub> =0,001*, p <sub>2</sub> =0,000**)	5,00 (3,00-6,00) (p <sub>1</sub> =0,043*, p <sub>2</sub> =0,772, p <sub>3</sub> =0,000***)	4,00 (3,00-6,00) (p <sub>1</sub> =0,458, p <sub>2</sub> =0,097, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,095)	2,00 (2,00-3,50) (p <sub>1</sub> =0,002*, p <sub>2</sub> =0,000**)	5,00 (3,00-7,00) (p <sub>1</sub> =0,168, p <sub>2</sub> =0,842, p <sub>3</sub> =0,000***)	5,00 (3,00-6,00) (p <sub>1</sub> =0,180, p <sub>2</sub> =0,799, p <sub>3</sub> =0,001***, p <sub>4</sub> =0,863)	4,00 (2,00-5,00) (p <sub>1</sub> =0,627, p <sub>2</sub> =0,019*)	3,00 (2,00-5,00) (p <sub>1</sub> =0,349, p <sub>2</sub> =0,007**, p <sub>3</sub> =0,900)	4,00 (3,00-5,00) (p <sub>1</sub> =0,992, p <sub>2</sub> =0,052, p <sub>3</sub> =0,668, p <sub>4</sub> =0,436)
Сегменто-ядерні (%)	55,00 (50,00-59,00)	48,00 (41,00-55,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	44,50 (37,00-53,75) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,042**)	37,50 (33,00-42,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,011***)	43,00 (40,00-48,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,001**, p <sub>3</sub> =0,672, p <sub>4</sub> =0,000****)	48,00 (41,50-59,50) (p <sub>1</sub> =0,064, p <sub>2</sub> =0,378)	42,00 (36,00-48,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,037**, p <sub>3</sub> =0,011***)	42,00 (34,50-49,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,028**, p <sub>3</sub> =0,003***, p <sub>4</sub> =0,819)	50,00 (44,00-59,00) (p <sub>1</sub> =0,053, p <sub>2</sub> =0,136)	50,00 (46,00-54,00) (p <sub>1</sub> =0,002*, p <sub>2</sub> =0,254, p <sub>3</sub> =0,654)	49,00 (44,00-52,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,665, p <sub>3</sub> =0,221, p <sub>4</sub> =0,639)
Еозинофіли (%)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-4,00) (p <sub>1</sub> =0,454)	2,00 (1,00-3,00) (p <sub>1</sub> =0,100, p <sub>2</sub> =0,387)	1,00 (0,00-2,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,057)	1,00 (0,00-2,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,610)	2,00 (0,50-4,00) (p <sub>1</sub> =0,309, p <sub>2</sub> =0,585)	1,00 (0,00-2,00) (p <sub>1</sub> =0,001*, p <sub>2</sub> =0,006**, p <sub>3</sub> =0,057)	1,00 (0,00-2,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,002**, p <sub>3</sub> =0,110, p <sub>4</sub> =0,486)	2,00 (0,00-3,00) (p <sub>1</sub> =0,020, p <sub>2</sub> =0,080)	1,00 (0,00-2,00) (p <sub>1</sub> =0,003*, p <sub>2</sub> =0,010**, p <sub>3</sub> =0,938)	1,00 (0,00-2,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,002**, p <sub>3</sub> =0,439, p <sub>4</sub> =0,834)
Базофіли (%)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00) (p <sub>1</sub> =0,050)	0,00 (0,00-0,00) (p <sub>1</sub> =0,476, p <sub>2</sub> =0,100)	0,00 (0,00-0,00) (p <sub>1</sub> =0,807, p <sub>2</sub> =0,100, p <sub>3</sub> =0,029)	0,00 (0,00-0,00) (p <sub>1</sub> =0,487, p <sub>2</sub> =0,100, p <sub>3</sub> =0,833, p <sub>4</sub> =0,617)	1,00 (0,00-1,00) (p <sub>1</sub> =0,100, p <sub>2</sub> =0,147)	0,00 (0,00-1,00) (p <sub>1</sub> =0,400, p <sub>2</sub> =0,553, p <sub>3</sub> =0,092)	0,00 (0,00-0,50) (p <sub>1</sub> =0,031, p <sub>2</sub> =0,306, p <sub>3</sub> =0,157, p <sub>4</sub> =1,000)	0,00 (0,00-1,00) (p <sub>1</sub> =0,100, p <sub>2</sub> =0,553)	0,00 (0,00-1,00) (p <sub>1</sub> =0,100, p <sub>2</sub> =0,939, p <sub>3</sub> =0,441)	0,00 (0,00-1,00) (p <sub>1</sub> =0,100, p <sub>2</sub> =0,939, p <sub>3</sub> =0,470, p <sub>4</sub> =0,988)
Лімфоцити (%)	31,00 (28,00-34,00)	36,00 (28,00-41,00) (p <sub>1</sub> =0,001*)	35,00 (28,00-41,75) (p <sub>1</sub> =0,003*, p <sub>2</sub> =0,790)	45,00 (40,00-50,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,004***)	40,50 (37,00-45,75) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,000**, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,000****)	33,00 (29,00-41,50) (p <sub>1</sub> =0,060, p <sub>2</sub> =0,625)	42,00 (38,00-48,50) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,003**, p <sub>3</sub> =0,004***)	43,00 (35,00-45,50) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,035, p <sub>3</sub> =0,007***, p <sub>4</sub> =0,443)	35,00 (27,00-40,00) (p <sub>1</sub> =0,049, p <sub>2</sub> =0,424)	35,00 (31,00-41,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,716, p <sub>3</sub> =0,240)	36,00 (31,00-42,00) (p <sub>1</sub> =0,000*, p <sub>2</sub> =0,475, p <sub>3</sub> =0,122, p <sub>4</sub> =0,772)
Моноцити (%)	7,00 (6,00-10,00)	8,00 (6,00-11,00) (p <sub>1</sub> =0,491)	6,00 (5,00-9,00) (p <sub>1</sub> =0,226, p <sub>2</sub> =0,022**)	10,00 (7,00-11,00) (p <sub>1</sub> =0,003*, p <sub>2</sub> =0,007**, p <sub>3</sub> =0,841)	9,00 (7,25-10,00) (p <sub>1</sub> =0,014*, p <sub>2</sub> =0,064, p <sub>3</sub> =0,000***, p <sub>4</sub> =0,186)	8,00 (6,00-11,00) (p <sub>1</sub> =0,245, p <sub>2</sub> =0,421)	9,00 (6,00-11,50) (p <sub>1</sub> =0,143, p <sub>2</sub> =0,277, p <sub>3</sub> =0,841)	10,00 (7,00-12,50) (p <sub>1</sub> =0,006*, p <sub>2</sub> =0,195, p <sub>4</sub> =0,415)	8,00 (6,00-11,00) (p <sub>1</sub> =0,312, p <sub>2</sub> =0,679)	8,00 (6,00-11,00) (p <sub>1</sub> =0,409, p <sub>2</sub> =0,773, p <sub>3</sub> =0,879)	8,00 (6,00-12,00) (p <sub>1</sub> =0,175, p <sub>2</sub> =0,330, p <sub>3</sub> =0,645, p <sub>4</sub> =0,465)

Продовження таблиці 2											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ШОЕ (мм/год)	5,00 (3,00- 11,00)	9,00 (5,00- 20,00) ( $p_1=0,000^*$ )	6,00 (4,00- 8,75,00) ( $p_1=0,443$ , $p_2=0,000^{**}$ )	13,00 (8,00- 16,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,220$ , $p_3=0,000^{***}$ )	11,25 (4,00- 24,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,000^{**}$ , $p_3=0,000^{***}$ , $p_4=0,000^{****}$ )	5,00 (4,00- 8,00) ( $p_1=0,598$ , $p_2=0,002^{**}$ )	14,00 (10,00- 18,50) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,110$ , $p_3=0,000^{**}$ )	16,00 (10,00- 20,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,058$ , $p_3=0,000^{***}$ , $p_4=0,287$ )	8,00 (4,00- 11,00) ( $p_1=0,034^*$ , $p_2=0,066$ )	12,00 (7,00- 19,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,341$ , $p_3=0,002^{**}$ )	12,00 (7,00- 16,00) ( $p_1=0,000^*$ , $p_2=0,411$ , $p_3=0,003$ , $p_4=0,231$ )

Примітки. Достовірна різниця у порівнянні з: \* - показником групи практично здорових осіб ( $p_1 < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні); \*\* - з показником у групі, що не отримувала ПВТ ( $p_2 < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні), \*\*\* - з показником перед ПВТ ( $p_3 < 0,05$ , розраховано за критерієм Вілкоксона), \*\*\*\* - з показником після 4 тижня ПВТ ( $p_4 < 0,05$ , розраховано за критерієм Вілкоксона).

Таблиця 2 – Зміни у біохімічному аналізі крові у хворих на ХВГС при ПВТ, Me (25 перцентиль – 75 перцентиль).

Показник	Група, період обстеження										
	практично здорові особи (n=55)	T1 (n=131)	T2 (n=84)			T3 (n=25)			T4 (n=47)		
			до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ	до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ	до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Загальний білок (г/л)	71,30 (68,30-73,90)	72,50 (68,30-75,70) (p <sub>1</sub> =0,450)	72,00 (70,00-76,45) (p <sub>1</sub> =0,133; p <sub>2</sub> =0,335)	73,00 (69,25-77,00) (p <sub>1</sub> =0,096; p <sub>2</sub> =0,228; p <sub>3</sub> =0,684)	73,00 (68,00-77,45) (p <sub>1</sub> =0,126; p <sub>2</sub> =0,225; p <sub>3</sub> =0,959; p <sub>4</sub> =0,983)	75,10 (72,50-79,90) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,002**)	75,10 (71,35-78,80) (p <sub>1</sub> =0,021*; p <sub>2</sub> =0,054; p <sub>3</sub> =0,162)	71,80 (70,10-74,10) (p <sub>1</sub> =0,655; p <sub>2</sub> =0,674; p <sub>3</sub> =0,003***; p <sub>4</sub> =0,106)	75,00 (71,00-77,70) (p <sub>1</sub> =0,006*; p <sub>2</sub> =0,014*)	75,20 (71,80-79,20) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,054; p <sub>3</sub> =0,354)	73,70 (71,00-77,00) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,011**; p <sub>3</sub> =0,874; p <sub>4</sub> =0,385)
Загальний білірубін (мкмоль/л)	14,40 (12,40-17,90)	17,30 (12,10-25,10) (p <sub>1</sub> =0,018*)	13,00 (10,00-18,00) (p <sub>1</sub> =0,051; p <sub>2</sub> =0,000**)	18,00 (13,00-25,93) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,497; p <sub>3</sub> =0,000***)	14,50 (11,08-17,18) (p <sub>1</sub> =0,351; p <sub>2</sub> =0,002**; p <sub>3</sub> =0,975; p <sub>4</sub> =0,000****)	15,50 (12,30-20,60) (p <sub>1</sub> =0,550*; p <sub>2</sub> =0,283)	18,90 (16,00-23,35) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,311; p <sub>3</sub> =0,045***)	14,00 (11,00-16,90) (p <sub>1</sub> =0,299; p <sub>2</sub> =0,020**; p <sub>3</sub> =0,226; p <sub>4</sub> =0,001****)	15,80 (10,70-24,60) (p <sub>1</sub> =0,162; p <sub>2</sub> =0,869)	15,20 (10,00-18,50) (p <sub>1</sub> =0,922; p <sub>2</sub> =0,055; p <sub>3</sub> =0,018***)	14,30 (10,80-19,60) (p <sub>1</sub> =0,984; p <sub>2</sub> =0,043**; p <sub>3</sub> =0,068; p <sub>4</sub> =0,887)
АлАТ (МО/л)	22,70 (18,30-28,16)	55,00 (32,00-98,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	69,00 (40,00-124,25) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,095)	50,00 (28,25-84,50) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,180; p <sub>3</sub> =0,000***)	31,50 (19,00-46,00) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,000****)	58,00 (38,50-156,50) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,179)	32,00 (22,00-41,50) (p <sub>1</sub> =0,008*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	40,00 (23,00-47,00) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,002**; p <sub>3</sub> =0,001***; p <sub>4</sub> =0,559)	75,00 (44,00-158,00) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,018)	25,00 (19,00-38,00) (p <sub>1</sub> =0,092; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	27,00 (19,00-36,00) (p <sub>1</sub> =0,043; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,697)
АсАТ (МО/л)	24,40 (21,40-28,00)	52,00 (33,00-76,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	45,00 (33,25-73,00) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,514)	37,00 (25,00-52,75) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	29,00 (22,00-39,00) (p <sub>1</sub> =0,006*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,007****)	45,00 (30,00-78,50) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,631)	32,00 (23,00-44,00) (p <sub>1</sub> =0,002; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,002***)	35,00 (24,00-45,50) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,020***; p <sub>4</sub> =0,657)	52,00 (39,00-101,00) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,213)	29,00 (22,00-38,00) (p <sub>1</sub> =0,014*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	30,00 (23,00-40,00) (p <sub>1</sub> =0,005*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,759)
ГГТП (МО/л)	26,00 (18,00-35,00)	46,00 (25,00-81,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	36,50 (24,00-66,50) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,320)	33,50 (22,00-59,25) (p <sub>1</sub> =0,007*; p <sub>2</sub> =0,049*; p <sub>3</sub> =0,000***)	24,00 (16,00-33,00) (p <sub>1</sub> =0,201; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,000****)	61,00 (35,50-92,00) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,093)	43,00 (33,00-50,00) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,597; p <sub>3</sub> =0,002***)	31,00 (20,50-42,00) (p <sub>1</sub> =0,219; p <sub>2</sub> =0,020; p <sub>3</sub> =0,001***; p <sub>4</sub> =0,002****)	67,00 (35,00-93,00) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,011)	43,00 (30,00-61,00) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,996; p <sub>3</sub> =0,000***)	38,00 (22,00-56,00) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,369; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,078)

Продовження таблиці 2											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ЛФ (МО/л)	90,00 (80,00- 112,00)	85,00 (60,00- 110,00) ( $p_1=0,026^*$ )	69,00 (57,70-80,75) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ )	71,00 (65,00-81,55) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,007^{**}$ ; $p_3=0,004^{***}$ )	71,00 (63,00-80,03) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,001$ ; $p_3=0,585$ ; $p_4=0,696$ )	85,00 (74,00- 96,00) ( $p_1=0,102$ ; $p_2=0,750$ )	88,00 (72,50-95,00) ( $p_1=0,161$ ; $p_2=0,961$ ; $p_3=0,518$ )	76,00 (62,50-89,50) ( $p_1=0,001^*$ ; $p_2=0,226$ ; $p_3=0,055$ ; $p_4=0,170$ )	92,00 (67,20- 115,00) ( $p_1=0,528$ ; $p_2=0,176$ )	73,00 (59,00-86,00) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,012$ ; $p_3=0,000^{***}$ )	67,00 (56,00-90,00) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,017^{**}$ ; $p_3=0,001^{***}$ ; $p_4=0,981$ )
Креатинін (мкмоль/л)	82,90 (72,90- 100,70)	78,00 (65,00- 92,00) ( $p_1=0,062$ )	76,00 (62,25-89,75) ( $p_1=0,005^*$ ; $p_2=0,285$ )	80,50 (67,25-93,75) ( $p_1=0,160$ ; $p_2=0,398$ ; $p_3=0,000^{***}$ )	72,50 (61,75-87,00) ( $p_1=0,002^*$ ; $p_2=0,195$ ; $p_3=0,952$ ; $p_4=0,028^{****}$ )	78,00 (64,00- 89,50) ( $p_1=0,096$ ; $p_2=0,728$ )	78,00 (67,00-81,50) ( $p_1=0,023^*$ ; $p_2=0,502$ ; $p_3=0,391$ )	71,00 (63,00-86,00) ( $p_1=0,007^*$ ; $p_2=0,165$ ; $p_3=0,339$ ; $p_4=0,545$ )	77,00 (66,00- 85,00) ( $p_1=0,035^*$ ; $p_2=0,695$ )	76,00 (69,00-88,00) ( $p_1=0,051$ ; $p_2=0,916$ ; $p_3=0,702$ )	78,00 (69,00-91,00) ( $p_1=0,181$ ; $p_2=0,565$ ; $p_3=0,438$ ; $p_4=0,211$ )
Глюкоза (ммоль/л)	5,20 (4,59- 5,70)	5,20 (4,60-5,80) ( $p_1=0,821$ )	5,04 (4,70-5,56) ( $p_1=0,776$ ; $p_2=0,473$ )	4,80 (4,43-5,30) ( $p_1=0,029^*$ ; $p_2=0,003^*$ ; $p_3=0,000^{***}$ )	4,75 (4,10-5,19) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ ; $p_3=0,000^{***}$ ; $p_4=0,004^{****}$ )	4,90 (4,30-5,45) ( $p_1=0,220$ ; $p_2=0,146$ )	4,80 (4,40-5,70) ( $p_1=0,262$ ; $p_2=0,182$ ; $p_3=0,893$ )	5,10 (4,20-5,43) ( $p_1=0,232$ ; $p_2=0,181$ ; $p_3=0,864$ ; $p_4=0,840$ )	5,30 (4,80-5,80) ( $p_1=0,648$ ; $p_2=0,794$ )	5,00 (4,70-5,70) ( $p_1=0,925$ ; $p_2=0,578$ ; $p_3=0,588$ )	4,90 (4,60-5,60) ( $p_1=0,612$ ; $p_2=0,376$ ; $p_3=0,476$ ; $p_4=0,197$ )
Коефіцієнт де Рітиса	1,07 (0,86- 1,31)	0,93 (0,71-1,17) ( $p_1=0,005^*$ )	0,70 (0,57-0,86) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ )	0,78 (0,59-1,02) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,007^*$ ; $p_3=0,074$ )	0,94 (0,83-1,22) ( $p_1=0,093$ ; $p_2=0,210$ ; $p_3=0,000^{***}$ ; $p_4=0,000^{****}$ )	0,65 (0,53-0,84) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,002^*$ )	1,00 (0,83-1,30) ( $p_1=0,455$ ; $p_2=0,213$ ; $p_3=0,003^{***}$ )	0,92 (0,77-1,12) ( $p_1=0,075$ ; $p_2=0,820$ ; $p_3=0,819$ ; $p_4=0,819$ )	0,76 (0,62-0,95) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,020^{**}$ )	1,19 (0,88-1,41) ( $p_1=0,670$ ; $p_2=0,578$ ; $p_3=0,000^{***}$ )	1,16 (0,85-1,36) ( $p_1=0,745$ ; $p_2=0,007^{**}$ ; $p_3=0,000^{***}$ ; $p_4=0,718$ )

Примітки. Достовірна різниця у порівнянні з: \* - показником групи практично здорових осіб ( $p_1 < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні); \*\* - з показником у групі, що не отримувала ПВТ ( $p_2 < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні), \*\*\* - з показником перед ПВТ ( $p_3 < 0,05$ , розраховано за критерієм Вілкоксона), \*\*\*\* - з показником після 4 тижня ПВТ ( $p_4 < 0,05$ , розраховано за критерієм Вілкоксона)

**Таблиця 3 – Зміни інтегративних показників у хворих на ХВГС при проведенні ПВТ, Me (25 перцентиль – 75 перцентиль).**

Показник	Група, період обстеження										
	практично здорові особи (n=55)	T1 (n=131)	T2 (n=84)			T3 (n=25)			T4 (n=47)		
			до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ	до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	після 12 тижня ПВТ	до початку ПВТ	після 4 тижня ПВТ	Після 12 тижня ПВТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Загальні інтегративні показники</b>											
ПВ	13,83 (13,58-14,56)	14,29 (13,77-15,66) (p <sub>1</sub> =0,000*)	13,94 (13,69-14,39) (p <sub>1</sub> =0,205; p <sub>2</sub> =0,000**)	14,78 (14,23-15,21) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,147; p <sub>3</sub> =0,000***)	15,38 (14,23-15,21) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,000****)	13,85 (13,63-14,20) (p <sub>1</sub> =0,579; p <sub>2</sub> =0,005**)	14,94 (14,35-15,63) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,153; p <sub>3</sub> =0,000***)	15,08 (14,43-15,61) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,045**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,326)	14,19 (13,70-14,58) (p <sub>1</sub> =0,018*; p <sub>2</sub> =0,208)	14,70 (14,22-15,57) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,178; p <sub>3</sub> =0,002***)	14,69 (14,08-15,19) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,284 p <sub>3</sub> =0,002** *; p <sub>4</sub> =0,232)
НлФ	21,05 (18,30-24,15)	26,79 (22,44-33,96) (p <sub>1</sub> =0,000*)	23,85 (17,05-32,04) (p <sub>1</sub> =0,094 p <sub>2</sub> =0,003**)	20,03 (20,23-23,98) (p <sub>1</sub> =0,137; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,133)	23,59 (21,39-25,79) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,890; p <sub>4</sub> =0,011****)	25,83 (23,44-35,89) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,463)	24,86 (21,58-26,53) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,076; p <sub>3</sub> =0,037***)	22,53 (20,39-27,61) (p <sub>1</sub> =0,012*; p <sub>2</sub> =0,030**; p <sub>3</sub> =0,032***; p <sub>4</sub> =0,968)	27,16 (23,00-35,07) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,409)	27,95 (24,30-31,13) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,691 p <sub>3</sub> =0,409)	26,16 (23,53-29,93) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,720 p <sub>3</sub> =0,176; p <sub>4</sub> =0,649)
<b>Індекси неспецифічної реактивності</b>											
КР	0,57 (0,49-0,66)	0,71 (0,51-1,00) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,81 (0,56-1,06) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,363)	1,19 (0,96-1,49) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	0,95 (0,77-1,19) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,012***; p <sub>4</sub> =0,000****)	0,69 (0,50-0,96) (p <sub>1</sub> =0,046*; p <sub>2</sub> =0,552)	1,00 (0,76-1,29) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,006**; p <sub>3</sub> =0,003***)	1,02 (0,71-1,30) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,025; p <sub>3</sub> =0,002***; p <sub>4</sub> =0,657)	0,70 (0,45-0,92) (p <sub>1</sub> =0,035*; p <sub>2</sub> =0,296)	0,70 (0,57-0,96) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,695 p <sub>3</sub> =0,397)	0,73 (0,58-0,98) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,831 p <sub>3</sub> =0,141; p <sub>4</sub> =0,661)
ПР	4,63 (3,40-6,40)	4,66 (3,12-7,40) (p <sub>1</sub> =0,734)	5,37 (3,74-7,38) (p <sub>1</sub> =0,107; p <sub>2</sub> =0,146)	4,86 (4,00-6,67) (p <sub>1</sub> =0,176; p <sub>2</sub> =0,256; p <sub>3</sub> =0,510)	5,11 (4,06-5,85) (p <sub>1</sub> =0,274; p <sub>2</sub> =0,456; p <sub>3</sub> =0,051; p <sub>4</sub> =0,474)	5,25 (2,74-6,55) (p <sub>1</sub> =0,872; p <sub>2</sub> =0,416)	5,13 (3,36-7,17) (p <sub>1</sub> =0,663; p <sub>2</sub> =0,796; p <sub>3</sub> =0,360)	3,83 (3,00-4,85) (p <sub>1</sub> =0,164*; p <sub>2</sub> =0,114; p <sub>3</sub> =0,397; p <sub>4</sub> =0,063)	4,16 (3,16-7,42) (p <sub>1</sub> =0,564; p <sub>2</sub> =0,376)	5,14 (3,33-6,60) (p <sub>1</sub> =0,827; p <sub>2</sub> =0,913 p <sub>3</sub> =0,756)	4,14 (3,33-6,40) (p <sub>1</sub> =0,768; p <sub>2</sub> =0,561 p <sub>3</sub> =0,891; p <sub>4</sub> =0,495)

Продовження таблиці 3											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ІСНМ	7,88 (5,60-10,67)	7,00 (4,50-10,33) (p <sub>1</sub> =0,044*)	7,50 (5,00-9,80) (p <sub>1</sub> =0,144; p <sub>2</sub> =0,564)	4,51 (3,66-6,02) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	5,53 (4,20-6,81) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,003**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,005****)	6,25 (4,56-8,50) (p <sub>1</sub> =0,037*; p <sub>2</sub> =0,416)	5,89 (4,07-8,08) (p <sub>1</sub> =0,006*; p <sub>2</sub> =0,120; p <sub>3</sub> =0,545)	4,70 (2,86-7,35) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,004**; p <sub>3</sub> =0,123; p <sub>4</sub> =0,376)	6,30 (5,00-9,85) (p <sub>1</sub> =0,112; p <sub>2</sub> =0,769)	6,25 (5,00-9,83) (p <sub>1</sub> =0,101; p <sub>2</sub> =0,853 p <sub>3</sub> =0,882)	6,11 (4,23-9,71) (p <sub>1</sub> =0,030*; p <sub>2</sub> =0,557 p <sub>3</sub> =0,502; p <sub>4</sub> =0,579)
ІСЛМ	4,25 (3,00-5,83)	4,42 (2,87-7,00) (p <sub>1</sub> =0,702)	5,18 (3,58-7,00) (p <sub>1</sub> =0,075; p <sub>2</sub> =0,112)	4,76 (3,90-6,42) (p <sub>1</sub> =0,055; p <sub>2</sub> =0,093; p <sub>3</sub> =0,919)	5,00 (3,83-5,66) (p <sub>1</sub> =0,090; p <sub>2</sub> =0,205; p <sub>3</sub> =0,159; p <sub>4</sub> =0,477)	4,75 (2,54-6,26) (p <sub>1</sub> =0,752; p <sub>2</sub> =0,520)	4,70 (3,36-7,10) (p <sub>1</sub> =0,375; p <sub>2</sub> =0,535; p <sub>3</sub> =0,231)	3,80 (3,00-4,85) (p <sub>1</sub> =0,314; p <sub>2</sub> =0,208; p <sub>3</sub> =0,527; p <sub>4</sub> =0,048***)	4,00 (2,75-7,40) (p <sub>1</sub> =0,714; p <sub>2</sub> =0,517)	4,56 (3,10-6,60) (p <sub>1</sub> =0,582; p <sub>2</sub> =0,882 p <sub>3</sub> =0,802)	4,00 (3,00-6,00) (p <sub>1</sub> =0,914; p <sub>2</sub> =0,751 p <sub>3</sub> =0,783; p <sub>4</sub> =0,492)
І лімф	0,54 (0,47-0,60)	0,66 (0,48-0,90) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,76 (0,54-0,99) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,151)	1,05 (0,87-1,33) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	0,84 (0,72-1,05) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,050; p <sub>4</sub> =0,000****)	0,67 (0,47-0,91) (p <sub>1</sub> =0,027*; p <sub>2</sub> =0,765)	0,89 (0,69-1,23) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,006**; p <sub>3</sub> =0,009***)	0,91 (0,63-1,17) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,030**; p <sub>3</sub> =0,006***; p <sub>4</sub> =0,677)	0,64 (0,43-0,80) (p <sub>1</sub> =0,050*; p <sub>2</sub> =0,350)	0,66 (0,52-0,84) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,925 p <sub>3</sub> =0,305)	0,67 (0,54-0,87) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,745 p <sub>3</sub> =0,130; p <sub>4</sub> =0,653)
ІСЕЛ	0,08 (0,04-0,11)	0,06 (0,02-0,10) (p <sub>1</sub> =0,150)	0,05 (0,25-0,99) (p <sub>1</sub> =0,016*; p <sub>2</sub> =0,454)	0,02 (0,00-0,05) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	0,02 (0,00-0,05) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,466)	0,04 (0,01-0,12) (p <sub>1</sub> =0,175*; p <sub>2</sub> =0,670)	0,03 (0,00-0,05) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,001**; p <sub>3</sub> =0,016***)	0,02 (0,00-0,05) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,001**; p <sub>3</sub> =0,083; p <sub>4</sub> =0,566)	0,04 (0,00-0,09) (p <sub>1</sub> =0,006*; p <sub>2</sub> =0,079)	0,04 (0,00-0,08) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,012** p <sub>3</sub> =0,697)	0,03 (0,00-0,07) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,002** p <sub>3</sub> =0,342; p <sub>4</sub> =0,717)
ІА	0,99 (0,78-1,18)	1,08 (0,75-1,56) (p <sub>1</sub> =0,052)	1,23 (0,89-1,71) (p <sub>1</sub> =0,003*; p <sub>2</sub> =0,335)	1,23 (1,05-1,64) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,021**; p <sub>3</sub> =0,519)	1,05 (0,86-1,40) (p <sub>1</sub> =0,043*; p <sub>2</sub> =0,717; p <sub>3</sub> =0,024***; p <sub>4</sub> =0,000****)	1,17 (0,73-1,46) (p <sub>1</sub> =0,230*; p <sub>2</sub> =0,657)	1,08 (0,91-1,38) (p <sub>1</sub> =0,128*; p <sub>2</sub> =0,998; p <sub>3</sub> =0,798)	1,00 (0,86-1,36) (p <sub>1</sub> =0,235; p <sub>2</sub> =0,660; p <sub>3</sub> =0,798; p <sub>4</sub> =0,778)	0,92 (0,69-1,40) (p <sub>1</sub> =0,619; p <sub>2</sub> =0,043**)	0,89 (0,72-1,29) (p <sub>1</sub> =0,596; p <sub>2</sub> =0,045** p <sub>3</sub> =0,966)	0,97 (0,72-1,28) (p <sub>1</sub> =0,778; p <sub>2</sub> =0,048** p <sub>3</sub> =0,966; p <sub>4</sub> =0,970)
ЯІ	0,07 (0,05-0,10)	0,10 (0,05-0,15) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,07 (0,05-0,08) (p <sub>1</sub> =0,179; p <sub>2</sub> =0,000**)	0,13 (0,09-0,17) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,026**; p <sub>3</sub> =0,000***)	0,09 (0,06-0,16) (p <sub>1</sub> =0,016*; p <sub>2</sub> =0,385; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,001****)	0,04 (0,02-0,06) (p <sub>1</sub> =0,007*; p <sub>2</sub> =0,000**)	0,11 (0,07-0,15) (p <sub>1</sub> =0,008*; p <sub>2</sub> =0,817; p <sub>3</sub> =0,000***)	0,11 (0,08-0,16) (p <sub>1</sub> =0,001*; p <sub>2</sub> =0,612; p <sub>3</sub> =0,001***; p <sub>4</sub> =1,000)	0,06 (0,04-0,10) (p <sub>1</sub> =0,833; p <sub>2</sub> =0,004**)	0,06 (0,04-0,10) (p <sub>1</sub> =0,655; p <sub>2</sub> =0,002** p <sub>3</sub> =0,824)	0,08 (0,05-0,12) (p <sub>1</sub> =0,324; p <sub>2</sub> =0,034** p <sub>3</sub> =0,505; p <sub>4</sub> =0,394)



Продовження таблиці 3											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Індекси активності запалення											
СІЗ	6,95 (6,33-7,69)	7,44 (6,42-8,27) (p <sub>1</sub> =0,045*)	6,07 (5,48-6,72) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**)	6,51 (5,92-7,28) (p <sub>1</sub> =0,042*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,001***)	6,99 (6,28-7,83) (p <sub>1</sub> =0,745*; p <sub>2</sub> =0,073; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,025****)	6,66 (6,10-7,04) (p <sub>1</sub> =0,050*; p <sub>2</sub> =0,001**)	7,05 (5,91-7,55) (p <sub>1</sub> =0,637; p <sub>2</sub> =0,077; p <sub>3</sub> =0,074)	6,41 (5,81-7,62) (p <sub>1</sub> =0,231; p <sub>2</sub> =0,020; p <sub>3</sub> =0,510; p <sub>4</sub> =0,510)	6,73 (6,30-7,94) (p <sub>1</sub> =0,893; p <sub>2</sub> =0,147)	7,11 (6,46-7,99) (p <sub>1</sub> =0,398; p <sub>2</sub> =0,448 p <sub>3</sub> =0,391)	6,92 (6,59-7,78) (p <sub>1</sub> =0,287; p <sub>2</sub> =0,457 p <sub>3</sub> =0,330; p <sub>4</sub> =0,771)
ІК	1,85 (1,65-2,11)	1,51 (1,10-2,06) (p <sub>1</sub> =0,000*)	1,32 (1,01-1,86) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,151)	0,96 (0,75-1,15) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	1,19 (0,96-1,39) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,005***; p <sub>4</sub> =0,000****)	1,48 (1,09-2,09) (p <sub>1</sub> =0,027*; p <sub>2</sub> =0,765)	1,12 (0,81-1,45) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,006**; p <sub>3</sub> =0,017***)	1,09 (0,85-1,59) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,030; p <sub>3</sub> =0,032***; p <sub>4</sub> =0,619)	1,54 (1,25-2,32) (p <sub>1</sub> =0,050; p <sub>2</sub> =0,350)	1,51 (1,20-1,91) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,925 p <sub>3</sub> =0,166)	1,50 (1,15-1,85) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,745 p <sub>3</sub> =0,064; p <sub>4</sub> =0,508)
ЛП	5,17 (4,46-5,76)	6,42 (4,51-8,29) (p <sub>1</sub> =0,000*)	7,24 (5,09-9,25) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,096)	10,11 (8,32-12,82) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,000***)	8,20 (6,97-10,16) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,000**; p <sub>3</sub> =0,016***; p <sub>4</sub> =0,000****)	6,00 (4,58-8,54) (p <sub>1</sub> =0,045*; p <sub>2</sub> =0,624)	8,78 (6,89-11,52) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,002**; p <sub>3</sub> =0,003***)	9,15 (6,21-11,54) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,016**; p <sub>3</sub> =0,002***; p <sub>4</sub> =0,696)	6,25 (4,19-7,69) (p <sub>1</sub> =0,049; p <sub>2</sub> =0,391)	6,42 (5,16-8,20) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,896 p <sub>3</sub> =0,290)	6,55 (5,26-8,40) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,530 p <sub>3</sub> =0,125; p <sub>4</sub> =0,575)
ЛІ ШОЕ	0,28 (0,18-0,58)	0,48 (0,29-0,99) (p <sub>1</sub> =0,000*)	0,26 (0,19-0,44) (p <sub>1</sub> =0,046*; p <sub>2</sub> =0,000**)	0,44 (0,27-0,58) (p <sub>1</sub> =0,027*; p <sub>2</sub> =0,108; p <sub>3</sub> =0,000***)	0,70 (0,45-1,07) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,014**; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,000****)	0,33 (0,22-0,50) (p <sub>1</sub> =0,174; p <sub>2</sub> =0,002**)	0,43 (0,36-0,67) (p <sub>1</sub> =0,010*; p <sub>2</sub> =0,987; p <sub>3</sub> =0,000***)	0,53 (0,30-0,68) (p <sub>1</sub> =0,017*; p <sub>2</sub> =0,860; p <sub>3</sub> =0,000***; p <sub>4</sub> =0,819)	0,39 (0,21-0,75) (p <sub>1</sub> =0,002*; p <sub>2</sub> =0,104)	0,64 (0,45-1,02) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,061 p <sub>3</sub> =0,000***)	0,64 (0,38-0,95) (p <sub>1</sub> =0,000*; p <sub>2</sub> =0,165 p <sub>3</sub> =0,000** *; p <sub>4</sub> =0,103)
Індекси ендогенної інтоксикації											
ЛПІ	0,45 (0,33-0,78)	0,43 (0,23-0,78) (p <sub>1</sub> =0,328)	0,44 (0,24-0,65) (p <sub>1</sub> =0,226; p <sub>2</sub> =0,765)	0,47 (0,30-0,78) (p <sub>1</sub> =0,732; p <sub>2</sub> =0,500; p <sub>3</sub> =0,573)	0,61 (0,32-1,06) (p <sub>1</sub> =0,139; p <sub>2</sub> =0,033**; p <sub>3</sub> =0,031***; p <sub>4</sub> =0,016****)	0,50 (0,22-0,84) (p <sub>1</sub> =0,640; p <sub>2</sub> =0,785)	0,49 (0,38-1,02) (p <sub>1</sub> =0,430; p <sub>2</sub> =0,333; p <sub>3</sub> =0,861)	0,63 (0,32-0,92) (p <sub>1</sub> =0,337; p <sub>2</sub> =0,158; p <sub>3</sub> =0,657; p <sub>4</sub> =0,339)	0,63 (0,30-1,14) (p <sub>1</sub> =0,189; p <sub>2</sub> =0,049)	0,77 (0,34-1,06) (p <sub>1</sub> =0,051; p <sub>2</sub> =0,018** p <sub>3</sub> =0,680)	0,74 (0,37-1,02) (p <sub>1</sub> =0,050; p <sub>2</sub> =0,013** p <sub>3</sub> =0,966; p <sub>4</sub> =0,849)
Iарр	0,63 (0,44-1,09)	0,65 (0,32-1,12) (p <sub>1</sub> =0,330)	0,58 (0,34-0,94) (p <sub>1</sub> =0,175; p <sub>2</sub> =0,615)	0,64 (0,41-1,04) (p <sub>1</sub> =0,608; p <sub>2</sub> =0,559; p <sub>3</sub> =0,559)	0,87 (0,42-1,45) (p <sub>1</sub> =0,221; p <sub>2</sub> =0,043**; p <sub>3</sub> =0,026***; p <sub>4</sub> =0,013****)	0,62 (0,29-1,15) (p <sub>1</sub> =0,510; p <sub>2</sub> =0,979)	0,64 (0,50-1,49) (p <sub>1</sub> =0,537; p <sub>2</sub> =0,378; p <sub>3</sub> =0,696)	0,84 (0,45-1,30) (p <sub>1</sub> =0,256; p <sub>2</sub> =0,134; p <sub>3</sub> =0,397; p <sub>4</sub> =0,313)	0,82 (0,41-1,56) (p <sub>1</sub> =0,303; p <sub>2</sub> =0,080)	1,00 (0,42-1,50) (p <sub>1</sub> =0,158; p <sub>2</sub> =0,040** p <sub>3</sub> =0,849)	0,98 (0,48-1,36) (p <sub>1</sub> =0,094; p <sub>2</sub> =0,026 p <sub>3</sub> =0,916; p <sub>4</sub> =0,743)

Продовження таблиці 3											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ГПШ	0,46 (0,30-0,70)	0,45 (0,23-0,94) ( $p_1=0,789$ )	0,45 (0,23-0,66) ( $p_1=0,437$ ; $p_2=0,217$ )	0,52 (0,31-0,83) ( $p_1=0,381$ ; $p_2=0,588$ ; $p_3=0,217$ )	0,81 (0,41-1,25) ( $p_1=0,001^*$ ; $p_2=0,004^{**}$ ; $p_3=0,001^{***}$ ; $p_4=0,002^{****}$ )	0,46 (0,20-0,80) ( $p_1=0,807$ ; $p_2=0,719$ )	0,56 (0,42-1,12) ( $p_1=0,108$ ; $p_2=0,282$ ; $p_3=0,798$ )	0,73 (0,36-1,10) ( $p_1=0,032^*$ ; $p_2=0,117$ ; $p_3=0,264$ ; $p_4=0,183$ )	0,67 (0,28-1,42) ( $p_1=0,063$ ; $p_2=0,117$ )	0,85 (0,41-1,34) ( $p_1=0,001^*$ ; $p_2=0,048^{**}$ ; $p_3=0,452$ )	0,81 (0,37-1,23) ( $p_1=0,004^*$ ; $p_2=0,017^{**}$ ; $p_3=0,966$ ; $p_4=0,866$ )
ІЗЛК	1,56 (1,38-1,78)	1,27 (0,96-1,77) ( $p_1=0,000^*$ )	1,18 (0,89-1,66) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,204$ )	0,82 (0,64-0,99) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ ; $p_3=0,000^{***}$ )	0,98 (0,82-1,16) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ ; $p_3=0,000^{***}$ ; $p_4=0,000^{****}$ )	1,38 (1,08-1,77) ( $p_1=0,022^*$ ; $p_2=0,915$ )	0,93 (0,75-1,14) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,002^{**}$ ; $p_3=0,012^{***}$ )	1,00 (0,70-1,38) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,010^{**}$ ; $p_3=0,025^{***}$ ; $p_4=0,706$ )	1,38 (1,04-1,77) ( $p_1=0,027^*$ ; $p_2=0,483$ )	1,28 (1,00-1,50) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,034^{**}$ ; $p_3=0,169$ )	1,17 (0,96-1,44) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,345$ ; $p_3=0,069$ ; $p_4=0,400$ )
ПШ	0,12 (0,06-0,31)	0,18 (0,08-0,53) ( $p_1=0,011^*$ )	0,14 (0,06-0,28) ( $p_1=0,931$ ; $p_2=0,006^{**}$ )	0,20 (0,11-0,32) ( $p_1=0,098$ ; $p_2=0,464$ ; $p_3=0,185$ )	0,41 (0,21-0,73) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,002^{**}$ ; $p_3=0,000^{***}$ ; $p_4=0,000^{****}$ )	0,17 (0,07-0,43) ( $p_1=0,516$ ; $p_2=0,253$ )	0,27 (0,13-0,49) ( $p_1=0,023^*$ ; $p_2=0,614$ ; $p_3=0,527$ )	0,23 (0,15-0,50) ( $p_1=0,015^*$ ; $p_2=0,347$ ; $p_3=0,183$ ; $p_4=0,326$ )	0,18 (0,07-0,44) ( $p_1=0,011^*$ ; $p_2=0,609$ )	0,47 (0,24-0,71) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,457$ ; $p_3=0,083$ )	0,34 (0,18-0,84) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,013$ ; $p_3=0,380$ ; $p_4=0,546$ )
РВН	11,28 (7,14-16,71)	9,26 (3,38-21,51) ( $p_1=0,160$ )	4,13 (1,83-10,12) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,002^{**}$ )	2,15 (0,00-6,21) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ ; $p_3=0,008^{***}$ )	2,04 (0,00-5,99) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^{**}$ ; $p_3=0,008^{***}$ ; $p_4=0,655$ )	8,87 (3,18-17,38) ( $p_1=0,007^*$ ; $p_2=0,078$ )	3,17 (0,00-9,34) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,006^{**}$ ; $p_3=0,181$ )	2,23 (0,00-8,03) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,001^{**}$ ; $p_3=0,338$ ; $p_4=0,741$ )	9,26 (3,41-17,40) ( $p_1=0,001^*$ ; $p_2=0,015^{**}$ )	4,38 (0,00-12,22) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,745$ ; $p_3=0,493$ )	3,54 (0,00-12,24) ( $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,003^{**}$ ; $p_3=0,871$ ; $p_4=0,777$ )

Примітки. Достовірна різниця у порівнянні з: \* - показником групи практично здорових осіб ( $p_1 < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні); \*\* - з показником у групі, що не отримувала ПВТ ( $p_2 < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні), \*\*\* - з показником перед ПВТ ( $p_3 < 0,05$ , розраховано за критерієм Вілкоксона), \*\*\*\* - з показником після 4 тижня ПВТ ( $p_4 < 0,05$ , розраховано за критерієм Вілкоксона).

**Таблиця 4 – Зміни гематологічних показників у хворих з різним ступенем фіброзу печінки, Me (25 перцентиль – 75 перцентиль).**

Показник	Група						p <sub>1</sub>
	порівняння (n=55)	F0 (n=51)	F1 (n=43)	F2 (n=90)	F3 (n=24)	F4 (n=79)	
Еритроцити (1×10 <sup>12</sup> /л)	4,66 (4,32-5,05)	4,54 (4,15-5,01) (p <sub>1</sub> =0,897)	4,79 (4,35-5,09) (p <sub>1</sub> =0,903; p <sub>2</sub> =0,385)	4,86 (4,41-5,24) (p <sub>1</sub> =0,167; p <sub>2</sub> =0,022***; p <sub>3</sub> =0,196)	4,58 (4,16-5,07) (p <sub>1</sub> =0,613; p <sub>2</sub> =0,674; p <sub>3</sub> =0,744; p <sub>4</sub> =0,229)	4,46 (4,08-4,96) (p <sub>1</sub> =0,042*; p <sub>2</sub> =0,321; p <sub>3</sub> =0,106; p <sub>4</sub> =0,001*****; p <sub>5</sub> =0,309)	0,012*
Гемоглобін (г/л)	138,00 (130,00-146,00)	136 (129,00-149,00) (p <sub>1</sub> =0,718)	146,00 (127,00-155,00) (p <sub>1</sub> =0,206; p <sub>2</sub> =0,147)	146,00 (136,75-158,25) (p <sub>1</sub> =0,050; p <sub>2</sub> =0,002***; p <sub>3</sub> =0,304)	143,50 (127,25-152,50) (p <sub>1</sub> =0,414; p <sub>2</sub> =0,328; p <sub>3</sub> =0,849; p <sub>4</sub> =0,270)	137,00 (117,00-152,00) (p <sub>1</sub> =0,406; p <sub>2</sub> =0,780; p <sub>3</sub> =0,172; p <sub>4</sub> =0,002*****; p <sub>5</sub> =0,247)	0,009*
Лейкоцити (1×10 <sup>9</sup> /л)	5,50 (4,80-6,80)	5,79 (4,20-7,05) (p <sub>1</sub> =0,897)	5,50 (4,60-6,56) (p <sub>1</sub> =0,508; p <sub>2</sub> =0,564)	5,38 (4,65-6,26) (p <sub>1</sub> =0,287; p <sub>2</sub> =0,503; p <sub>3</sub> =0,827)	5,04 (4,01-6,40) (p <sub>1</sub> =0,164; p <sub>2</sub> =0,382; p <sub>3</sub> =0,488; p <sub>4</sub> =0,438)	4,52 (3,70-6,19) (p <sub>1</sub> =0,002**; p <sub>2</sub> =0,013***; p <sub>3</sub> =0,036****; p <sub>4</sub> =0,006*****; p <sub>5</sub> =0,233)	0,035*
Тромбоцити (1×10 <sup>9</sup> /л)	221,00 (195,00-265,00)	216,00 (176,00-270,00) (p <sub>1</sub> =0,879)	192,00 (163,00-224,00) (p <sub>1</sub> =0,008**; p <sub>2</sub> =0,031***)	182,00 (151,25-216,75) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,000***; p <sub>3</sub> =0,202)	189,00 (134,00-226,50) (p <sub>1</sub> =0,010**; p <sub>2</sub> =0,020***; p <sub>3</sub> =0,406; p <sub>4</sub> =0,931)	135,00 (88,00-160,00) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,000***; p <sub>3</sub> =0,000****; p <sub>4</sub> =0,000*****; p <sub>5</sub> =0,001*****)	0,000*

Продовження таблиці 4							
1	2	3	4	5	6	7	8
Паличкоядерні (%)	4,00 (3,00-6,00)	4,00 (3,00-5,00) ( $p_1=0,606$ )	3,00 (2,00-5,00) ( $p_1=0,434$ ; $p_2=0,715$ )	3,00 (2,00-5,00) ( $p_1=0,177$ ; $p_2=0,358$ ; $p_3=0,592$ )	3,00 (2,00-5,00) ( $p_1=0,154$ ; $p_2=0,284$ ; $p_3=0,441$ ; $p_4=0,736$ )	4,00 (2,00-7,00) ( $p_1=0,292$ ; $p_2=0,207$ ; $p_3=0,203$ ; $p_4=0,032^{*****}$ ; $p_5=0,077$ )	0,177
Сегментоядерні (%)	55,00 (50,00-59,00)	49,00 (39,00-58,00) ( $p_1=0,013^{**}$ )	45,00 (37,00-54,00) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,284$ )	48,00 (40,00-57,00) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,685$ ; $p_3=0,368$ )	43,50 (35,00-50,75) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,144$ ; $p_3=0,428$ ; $p_4=0,166$ )	48,00 (41,00-58,00) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,724$ ; $p_3=0,467$ ; $p_4=0,880$ ; $p_5=0,103$ )	0,472
Еозинофіли (%)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (0,00-3,00) ( $p_1=0,131$ )	2,00 (1,00-4,00) ( $p_1=0,498$ ; $p_2=0,462$ )	2,00 (1,00-3,00) ( $p_1=0,330$ ; $p_2=0,838$ ; $p_3=0,237$ )	2,00 (1,00-5,50) ( $p_1=0,983$ ; $p_2=0,342$ ; $p_3=0,698$ ; $p_4=0,204$ )	2,00 (1,00-3,00) ( $p_1=0,323$ ; $p_2=0,442$ ; $p_3=0,861$ ; $p_4=0,238$ ; $p_5=0,584$ )	0,564
Базофіли (%)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,20) ( $p_1=0,100$ )	0,00 (0,00-0,00) ( $p_1=0,078$ ; $p_2=0,504$ )	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,100$ ; $p_2=0,071$ ; $p_3=0,230$ )	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,080$ ; $p_2=0,687$ ; $p_3=0,359$ ; $p_4=0,355$ )	0,00 (0,00-1,00) ( $p_1=0,200$ ; $p_2=0,587$ ; $p_3=0,252$ ; $p_4=0,188$ ; $p_5=0,980$ )	0,149
Лімфоцити (%)	31,00 (28,00-34,00)	33,00 (26,00-38,00) ( $p_1=0,231$ )	33,00 (28,00-42,00) ( $p_1=0,031^{**}$ ; $p_2=0,267$ )	36,50 (29,00-44,00) ( $p_1=0,000^{*}$ ; $p_2=0,038^{***}$ ; $p_3=0,506$ )	38,00 (32,00-43,75) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,027^{***}$ ; $p_3=0,277$ ; $p_4=0,509$ )	35,00 (28,00-39,00) ( $p_1=0,019^{**}$ ; $p_2=0,600$ ; $p_3=0,409$ ; $p_4=0,048^{*****}$ ; $p_5=0,026^{*****}$ )	0,062

Продовження таблиці 4							
1	2	3	4	5	6	7	8
Моноцити (%)	7,00 (6,00-10,00)	7,00 (5,00-9,00) ( $p_1=0,372$ )	6,00 (5,00-9,00) ( $p_1=0,328$ ; $p_2=0,912$ )	7,00 (5,75-10,00) ( $p_1=0,897$ ; $p_2=0,430$ ; $p_3=0,322$ )	8,00 (6,00-9,75) ( $p_1=0,855$ ; $p_2=0,379$ ; $p_3=0,317$ ; $p_4=0,823$ )	9,00 (7,00-11,00) ( $p_1=0,022^{**}$ ; $p_2=0,002^{***}$ ; $p_3=0,001^{****}$ ; $p_4=0,007^{*****}$ ; $p_5=0,094$ )	0,040* *
ШОЕ (мм/год)	5,00 (3,00-11,00)	6,00 (4,00-11,00) ( $p_1=0,078$ )	7,00 (4,00-13,00) ( $p_1=0,034^*$ ; $p_2=0,669$ )	6,00 (4,00-12,00) ( $p_1=0,086$ ; $p_2=0,695$ ; $p_3=0,366$ )	5,50 (4,00-11,00) ( $p_1=0,213$ ; $p_2=0,748$ ; $p_3=0,548$ ; $p_4=0,992$ )	10,00 (6,00-18,50) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,006^{***}$ ; $p_3=0,030^{****}$ ; $p_4=0,000^{*****}$ ; $p_5=0,008^{*****}$ )	0,002*

Примітка. Достовірна різниця показника: \* - між групами з різним ступенем фіброзу ( $< 0,05$ , розрахований за критерієм Краскелла-Уолліса); \*\* - групи порівняння ( $p_1 < 0,05$ ), \*\*\* - групи F0 ( $p_2 < 0,05$ ), \*\*\*\* - групи F1 ( $p_3 < 0,05$ ), \*\*\*\*\* - групи F2 ( $p_4 < 0,05$ ), \*\*\*\*\* - групи F3 ( $p_5 < 0,05$ ), розраховані за критерієм Манна-Уїтні).

**Таблиця 5 –Зміни біохімічних показників та коефіцієнту де Рітіса у хворих з різними ступенями фіброзу печінки, Me (25 перцентиль – 75 перцентиль).**

Показник	Група						p <sub>1</sub>
	Порівняння (n=55)	F0 (n=51)	F1 (n=43)	F (n=90)	F3 (n=24)	F4 (n=79)	
Загальний білок (г/л)	71,30 (68,30-73,90)	73,00 (70,00-76,70) (p <sub>1</sub> =0,102)	72,00 (69,00-76,20) (p <sub>1</sub> =0,328; p <sub>2</sub> =0,559)	74,10 (70,00-78,13) (p <sub>1</sub> =0,004**; p <sub>2</sub> =0,291; p <sub>3</sub> =0,092)	72,90 (69,00-77,65) (p <sub>1</sub> =0,294; p <sub>2</sub> =0,959; p <sub>3</sub> =0,680; p <sub>4</sub> =0,529)	71,70 (68,30-77,10) (p <sub>1</sub> =0,439; p <sub>2</sub> =0,585; p <sub>3</sub> =0,953; p <sub>4</sub> =0,081; p <sub>5</sub> =0,582)	0,379
Загальний білірубін (мкмоль/л)	14,40 (12,40-17,90)	13,00 (10,10-18,00) (p <sub>1</sub> =0,091)	12,70 (9,00-19,90) (p <sub>1</sub> =0,095; p <sub>2</sub> =0,756)	14,05 (11,55-21,45) (p <sub>1</sub> =0,995; p <sub>2</sub> =0,089; p <sub>3</sub> =0,077)	16,60 (10,78-20,85) (p <sub>1</sub> =0,446; p <sub>2</sub> =0,149; p <sub>3</sub> =0,148; p <sub>4</sub> =0,810)	21,90 (15,00-33,60) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,000***; p <sub>3</sub> =0,000****; p <sub>4</sub> =0,000*****; p <sub>5</sub> =0,007*****)	0,000*
АлАТ (МО/л)	22,70 (18,30-28,16)	56,00 (31,00-96,00) (p <sub>1</sub> =0,000**)	54,00 (32,00-109,00) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,699)	58,50 (37,75-116,75) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,187; p <sub>3</sub> =0,354)	78,50 (60,25-125,50) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,013**; p <sub>3</sub> =0,052; p <sub>4</sub> =0,071)	68,00 (38,00-154,00) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,038***; p <sub>3</sub> =0,167; p <sub>4</sub> =0,372; p <sub>5</sub> =0,386)	0,072
АсАТ (МО/л)	24,40 (21,40-28,00)	40,80 (26,10-66,00) (p <sub>1</sub> =0,000**)	39,00 (30,00-59,00) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,973)	45,00 (32,00-66,00) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,220; p <sub>3</sub> =0,171)	60,00 (36,50-78,00) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,037***; p <sub>3</sub> =0,047****; p <sub>4</sub> =0,146)	69,00 (49,00-117,00) (p <sub>1</sub> =0,000**; p <sub>2</sub> =0,000***; p <sub>3</sub> =0,000****; p <sub>4</sub> =0,000*****; p <sub>5</sub> =0,208)	0,000*

Продовження таблиці 5							
1	2	3	4	5	6	7	8
ГГТП (МО/л)	26,00 (18,00-35,00)	41,00 (22,00-73,10) ( $p_1=0,003^{**}$ )	52,00 (30,00-71,00) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,397$ )	38,50 (25,00-69,75) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,859$ ; $p_3=0,312$ )	36,50 (28,00-70,25) ( $p_1=0,003^{**}$ ; $p_2=0,729$ ; $p_3=0,509$ ; $p_4=0,838$ )	61,00 (29,00-98,00) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,059$ ; $p_3=0,394$ ; $p_4=0,039^{*****}$ ; $p_5=0,216$ )	0,210
ЛФ (МО/л)	90,00 (80,00-112,00)	75,00 (59,00-94,00) ( $p_1=0,000^{**}$ )	73,00 (57,00-97,00) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,641$ )	74,00 (60,75-93,25) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,966$ ; $p_3=0,744$ )	79,00 (64,00-90,25) ( $p_1=0,005^{**}$ ; $p_2=0,712$ ; $p_3=0,384$ ; $p_4=0,614$ )	96,00 (71,00-127,00) ( $p_1=0,964$ ; $p_2=0,001^{***}$ ; $p_3=0,002^{*****}$ ; $p_4=0,000^{*****}$ ; $p_5=0,019^{*****}$ )	0,000*
Креатинін (мкмоль/л)	82,90 (72,90-100,70)	78,00 (62,00-90,00) ( $p_1=0,055$ )	84,00 (72,00-94,00) ( $p_1=0,691$ ; $p_2=0,131$ )	79,00 (65,75-90,00) ( $p_1=0,033^{**}$ ; $p_2=0,736$ ; $p_3=0,111$ )	72,00 (59,50-88,00) ( $p_1=0,018^{**}$ ; $p_2=0,605$ ; $p_3=0,041^{****}$ ; $p_4=0,336$ )	72,00 (62,00-89,00) ( $p_1=0,003^{**}$ ; $p_2=0,580$ ; $p_3=0,014^{****}$ ; $p_4=0,232$ ; $p_5=0,693$ )	0,135
Глюкоза (ммоль/л)	5,20 (4,59-5,70)	5,20 (4,80-5,80) ( $p_1=0,962$ )	5,00 (4,80-5,57) ( $p_1=0,567$ ; $p_2=0,597$ )	5,20 (4,66-5,80) ( $p_1=0,935$ ; $p_2=0,997$ ; $p_3=0,582$ )	5,06 (4,64-5,78) ( $p_1=0,662$ ; $p_2=0,539$ ; $p_3=0,880$ ; $p_4=0,578$ )	5,20 (4,60-5,90) ( $p_1=0,810$ ; $p_2=0,767$ ; $p_3=0,356$ ; $p_4=0,804$ ; $p_5=0,468$ )	0,890

Продовження таблиці 5							
1	2	3	4	5	6	7	8
Коефіцієнт де Рітца	1,07 (0,86-1,31)	0,82 (0,57-1,04) ( $p_1=0,000^{**}$ )	0,74 (0,55-0,94) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,554$ )	0,76 (0,62-0,95) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,611$ ; $p_3=0,872$ )	0,66 (0,54-0,88) ( $p_1=0,000^{**}$ ; $p_2=0,199$ ; $p_3=0,448$ ; $p_4=0,296$ )	0,93 (0,70-1,26) ( $p_1=0,075$ ; $p_2=0,008^{***}$ ; $p_3=0,002^{****}$ ; $p_4=0,000$ ; $p_5=0,001^{*****}$ )	0,000*

Примітка. Достовірна різниця показника: \* - між групами з різним ступенем фіброзу ( $< 0,05$ , розрахований за критерієм Краскелла-Уолліса); \*\* - групи порівняння ( $p_1 < 0,05$ ), \*\*\* - групи F0 ( $p_2 < 0,05$ ), \*\*\*\* - групи F1 ( $p_3 < 0,05$ ), \*\*\*\*\* - групи F2 ( $p_4 < 0,05$ ), \*\*\*\*\* - групи F3 ( $p_5 < 0,05$ ), розраховані за критерієм Манна-Уїтні).



**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Проректор з науково-педагогічної роботи ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

А.В. Шульга

“ 6 ” \_\_\_\_\_ 2021 р.



**АКТ**

**впровадження у навчальний процес**

- 1 Найменування пропозиції для впровадження:** Визначення індексів неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний вірусний гепатит С.
- 2 Установа розробник:** Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією; вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000; М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська.
- 3 Джерело інформації:** Lishnevska A. H., Chemych M. D. Changes in clinical biochemical, immunological and integrative parameters of patients with chronic hepatitis C virus infection according to the genotype of the virus and the degree of activity. Zaporozhye medical journal. 2020; 22 (4): 485-494
- 4 Де впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України при викладанні лекційного матеріалу (5 курс, «Гемоконтактні інфекції. Вірусні гепатити») та проведенні практичних занять (5 курс «Вірусні гепатити»; 6 курс «Ведення хворих з вірусними гепатитами», лікарі-інтерни).
- 5 Термін впровадження:** вересень 2020 – квітень 2021 рр.
- 6 Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів, лікарів-інтернів при вивченні лабораторних змін, особливостей імунореактивності у хворих на хронічний гепатит С.
- 7 Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри інфекційних хвороб ТНМУ,  
д. мед. н., професор

 М.А. Андрейчин



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
КНП СОР «Медичний клінічний центр  
інфекційних хвороб та дерматології імені  
З. Й. Красовицького»

Ю. В. Будніков  
20 травня 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва впровадження:** «Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією;  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000

Чемич Микола Дмитрович

Лішневська Анастасія Геннадіївна

Берест Олег Борисович

Паращенко Владислав Анатолійович

**3. Джерело інформації:**

Патент на корисну модель №144948. Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити / М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська, О. Б. Берест, В. А. Паращенко, заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № U 2020 02 685 . Заявлено 04.05.2020; Опубл. 10.11.2020, Бюл. № 21, 2020 р.

**4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького».

Термін впровадження: грудень 2020 – квітень 2021.

Загальна кількість спостережень: 23

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 23
- не визначені: 0
- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
медичний директор

 І. О. Троцька

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор

КНП ХОР

«Обласна клінічна інфекційна

лікарня»

ХАРКІВСЬКОЇ

ОБЛАСНОЇ РАДИ

«ОБЛАСНА КЛІНІЧНА

ІНФЕКЦІЙНА

ЛІКАРНЯ»

КОД 02003652

МІСТО ХАРКІВ

П. В. Нартов

травень 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва впровадження:** «Розрахунок індексу FIB-4 для орієнтовного встановлення ступеня фіброзу печінки у хворих з вірусним гепатитом С».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією;  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000

Чемич Микола Дмитрович

Лішневська Анастасія Геннадіївна

**3. Джерело інформації:**

Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С. Гепатология и гастроэнтерология. 2020; 1 (4): 45-54. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54>

**4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня»

Термін впровадження: травень 2020 – квітень 2021.

Загальна кількість спостережень: 60

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 60
- не визначені: 0
- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ,  
к.мед.н.

О. С. Бондар

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи

Харківського національного  
медичного університету

д. мед. н., проф. В.В. М'ясоєдов



*[Signature]*  
лютого 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Визначення індексів неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний вірусний гепатит С».

**2. Ким і коли запропонований:**

Кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000

Чемич Микола Дмитрович,

Лішневська Анастасія Геннадіївна.

**3. Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.):

Lishnevskaya A. N., Chemich M. D. Changes in clinical biochemical, immunological and integrative parameters of patients with chronic hepatitis C virus infection according to the genotype of the virus and the degree of activity. Zaporozhye medical journal. 2020; 22 (4): 485-494.

**4. Де і коли впроваджено**

В лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб ХНМУ за темою «Вірусні гепатити» протокол засідання кафедри № 4 від 05.02.2021.

**5. Результати застосування методу** за період з 01.06.20 по 20.01.21 рр.

Позитивні.

**6. Ефективність впровадження** за критеріями, встановленими в джерелах інформації (п.3): 95 %

**7. Зауваження, пропозиції:** не має.

Відповідальний (і) за впровадження:

Доцентка кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, к. мед. н.

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, д. мед. н., професорка

\_\_\_\_\_  
(дата)

*[Signature]*  
О.І. Могиленець

*[Signature]*  
К.В. Юрко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КП "Полтавська обласна клінічна  
інфекційна лікарня Полтавської обласної  
ради"

  
Н. П. Свириденко  
13 травня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва впровадження:** «Визначення індексів неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний вірусний гепатит С».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією;  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000

Чемич Микола Дмитрович

Лішневська Анастасія Геннадіївна

**3. Джерело інформації:**

Lishnevska A. N., Chemych M. D. Changes in clinical biochemical, immunological and integrative parameters of patients with chronic hepatitis C virus infection according to the genotype of the virus and the degree of activity. Zaporozhye medical journal. 2020; 22 (4): 485-494

**4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

КП "Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради"

Термін впровадження: вересень 2020 – квітень 2021.

Загальна кількість спостережень: 12

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 12
- не визначені: 0
- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
медичний директор

  
Л. Г. Волошина



АКТ

**впровадження у навчальний процес**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Розрахунок індексу FIB-4 для орієнтовного встановлення ступеня фіброзу печінки у хворих з вірусним гепатитом С».

**2. Установа розробник:** Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією; вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000; А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич.

**3. Джерело інформації:** Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С. Гепатология и гастроэнтерология. 2020; 1 (4): 45-54. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54>

**4. Впроваджено:** в учбовий процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА

**5. Термін впровадження:** травень 2020 – березень 2021 рр.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

- д.мед.н., професор Т.І. Коваль – завідувачка кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;

- к.мед.н., В.А. Боднар – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;

- к.мед.н., Н.П. Лимаренко – асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією;

Склали цей акт про те, що з травня 2020 р. на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА у навчальний процес впроваджено запропонований А.Г. Лішневською спосіб розрахунку індексу FIB-4 для орієнтовного встановлення ступеня фіброзу печінки у хворих з вірусним гепатитом С при викладанні лекційного матеріалу (5 курс, «Вірусні гепатити з переважно парентеральним механізмом передачі (В та С)») та проведенні практичних занять (5 курс «Хронічні вірусні гепатити. Ускладнення хронічних гепатитів»; 6 курс «Диференціальна діагностика інфекційних хвороб із синдромом жовтяниці, диференціальна діагностика інфекційних та неінфекційних жовтяниць. Вірусні гепатити, їх рання діагностика.

Діагностика та підходи до лікування хронічних вірусних гепатитів. Гостра печінкова енцефалопатія, діагностика, невідкладна допомога»).

Включення способу надасть можливість проводити розрахунок індексу FIB-4 для орієнтовного встановлення ступеня фіброзу печінки у хворих з вірусним гепатитом С.

Запропоноване впровадження обговорено і затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА, протокол № 13 від 10.03.21.

**Голова:**

Завідувачка кафедри  
професор

**Члени комісії:**

доцент  
асистент



Т.І. Коваль



В.А. Боднар

Н.П. Лимаренко



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор Сумського  
державного університету

В. Д. Карлуша

“ 18 ” *18/05/2020* 2020 р.



## АКТ

### впровадження у навчальний процес

- 1 Найменування пропозиції для впровадження:** «Розрахунок індексу FIB-4 для орієнтовного встановлення ступеня фіброзу печінки у хворих з вірусним гепатитом С».
- 2 Установа розробник:** Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією; вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000; А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич.
- 3 Джерело інформації:** Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С. Гепатология и гастроэнтерология. 2020; 1 (4): 45-54. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54>
- 4 Де впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету при викладанні лекційного матеріалу (5 курс, «Гемоконтактні інфекції. Вірусні гепатити») та проведенні практичних занять (5 курс «Вірусні гепатити»; 6 курс «Інфекційні хвороби», лікарі інтерни).
- 5 Термін впровадження:** травень 2020 – квітень 2021 рр.
- 6 Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів, лікарів-інтернів при вивченні питань з приводу діагностики фіброзу печінки при вірусних гепатитах.
- 7 Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**  
доцент кафедри інфекційних хвороб  
з епідеміологією СумДУ, д. мед. наук

*Малиш*

Н. Г. Малиш

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
з епідеміологією СумДУ,  
д. мед. н., професор

*Чемич*

М. Д. Чемич

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Головний лікар

Університетської клініки СумДУ

I. O. Моїсєнко

2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва впровадження:** «Визначення концентрації галектину-9 з метою встановлення цирозу печінки у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією;  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40000

Лішневська Анастасія Геннадіївна

Чемич Микола Дмитрович

**3. Джерело інформації:**

Chemych M. D., Lishnevskaya A. G. The role of galectin-9 in patients with chronic viral hepatitis C and its connection with the type of therapy, the degree of fibrosis, clinical, laboratory, autoimmune and integrative indicators. Wiadomości Lekarskie. 2021; LXXIV (5): 1180-1188.

**4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

Університетська клініка СумДУ

Термін впровадження: червень 2021 – серпень 2021.

Загальна кількість спостережень: 5

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 5
- не визначені: 0
- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
завідуюча генатоцентром МІ СумДУ



О. М. Чемич

**Список публікацій за темою дисертації**

- 1) Chemych M. D., Lishnevskaya A. G. 2021. "The role of galectin-9 in patients with chronic viral hepatitis C and its connection with the type of therapy, the degree of fibrosis, clinical, laboratory, autoimmune and integrative indicators." *Wiadomości Lekarskie* LXXIV (5): 1180-1188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090287/>
- 2) Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. 2020. «Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С.» *Гепатология и гастроэнтерология* 1 (4): 45-54. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54>.
- 3) Lishnevskaya, A. H., Chemych, M. D. 2020. "Changes in clinical, biochemical, immunological and integrative parameters in patients with chronic hepatitis C virus infection according to the virus genotype and the grade of activity." *Zaporozhye Medical Journal* 22(4): 485-494. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208363>
- 4) Lishnevskaya A. H., Chemych M. D. 2020. "Dependence of changes in hematological and integrative parameters in patients with chronic viral hepatitis C on the received antiviral therapy." *Journal of Education, Health and Sport* 10(2):177-195. eISSN 2391-8306. doi <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.023>.
- 5) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2019. «Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регуляторна роль при хронічному вірусному гепатиті.» *Гепатологія* 3 (45): 6-21. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/80814>
- 6) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. 2017. «Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С у

- хворих, які отримують противірусну терапію з використанням пегильованих інтерферонів.» *Гепатологія* 1 (35): 32-39.  
<https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67572>
- 7) Чемич М. Д., Лішневська А. Г. 2017. «Хронічний вірусний гепатит С: клініко-епідеміологічні особливості, сучасні методи діагностики та лікування, взаємозв'язок з автоімунними порушеннями.» *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень* 2 (5): 749-760.  
<https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/58294>
- 8) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2017. «Зміни рівнів антимітохондріальних антитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними.» *Гепатологія* 4 (38): 29-36.  
<https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67594>
- 9) Патент на корисну модель №144948. Україна, МПК G01N 33/49. Опубл. 10.11.2020. «Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити»/ М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська, О. Б. Берест, В. А. Паращенко, заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № U 2020 02 685 . Заявлено 04.05.2020; Бюл. № 21, 2020р.
- 10) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Зв'язок концентрації галектину-9 з лабораторними та імунологічними змінами у крові хворих на хронічний гепатит С, залежно від схеми противірусної терапії». Х з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 року, м. Суми) - Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2021: 76-77.
- 11) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Взаємозв'язок галектину-9 і фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.» Мечниковські читання – 2020 : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2020. С. 85-87.

- 12) Lishnevskaya A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Features of clinical and biochemical changes and indicators of APRI and FIB-4 in patients with chronic viral hepatitis C." *Medicina*. Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia Volume 56, Supplement 1, 2020
- 13) Chemych M., Lishnevskaya A., Horbachevskiy A. "Dependence of clinical and laboratory changes in chronic viral hepatitis C on the degree of fibrosis." *Wiadomości Lekarskie*. International public health conference «Public health in Ukraine modern challenges and developing prospects», Sumy, 23–24 April 2020. LXXIII, Issue 5: 1060–1061. doi: 10.36740/WLek202005141.
- 14) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Взаємозв'язок галектину-9 і фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.» Матеріали Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасстю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків), ХНМУ: Харків, 85–87.
- 15) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Порівняльна характеристика розрахунку ступеня фіброзу різними неінвазивними методами за допомогою мобільного додатку для Android.» *Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.)*. Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2019: 96-97.
- 16) Лішневська А. Г., Берест О. Б., Чемич М. Д., Паращенко В. А. «Розробка мобільного додатку для Android для розрахунку ступеню фіброзу та цирозу у хворих на ХВГС.» *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 29–30 травня 2019 року)*. Суми: Сумський державний університет, 2019. 65-68 с.

- 17) Lishnevskaya A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Correlation between the results of calculating different types of fibrotest using the mobile application for Android." Biomedical perspectives: abstract book of international scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists (Sumy, October 16-18, 2019). Sumy: Sumy State University. 2019:129.
- 18) Lishnevskaya A.G. "Degree of severity of laboratory syndromes in patients with chronic viral hepatitis C." Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. – Sumy: Sumy State University, 2018: 54.
- 19) Чемич М. Д., Лішневська А.Г. «Взаємозв'язок ступеня недостатності імунітету і змін рівнів ANA у хворих на хронічний гепатит С, що перебувають на противірусній терапії.» Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 жовтня 2018 року, м. Чернівці). – Тернопіль: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2018: 114-116.
- 20) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Лейкоцитарний індекс інтоксикації та імунореактивність у хворих на хронічний вірусний гепатит С та їх зміни при лікуванні.» Мечниковські читання - 2018: «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (17-18 травня 2018 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2018: 73-74.
- 21) Лішневська А. Г. «Зміни біохімічних показників у крові хворих на хронічний вірусний гепатит С, які перебували на противірусній терапії.» Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема. Матеріали

науково-практичної конференції з міжнародною участю (19 травня 2017 року, м. Харків). 2017: 85-87.

- 22) Лішневська А. Г. «Взаємозв'язок автоімунного статусу хворих на хронічний вірусний гепатит С з рівнем тромбоцитів у крові.» Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (Суми, 25–26 травня 2017 року): 152-154.
- 23) Чемич М. Д., Лішневська А. Г. «Залежність ступеня активності, фіброзу та рівня вірусного навантаження від змін рівня АМА у хворих на хронічний вірусний гепатит С при лікуванні пегільованими інтерферонами.» Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16-17 листопада 2017 р. Суми : СумДУ, 2017: 18-19.
- 24) Лішневська А. Г. «Залежність ступеня фіброзу від особливостей метаболізму у хворих на хронічний вірусний гепатит С.» Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. - Суми : СумДУ, 2017: 466-467.
- 25) Лішневська А. Г. «Залежність епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту С від автоімунного статусу хворих.» Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО "Всеукраїнська асоціація інфекціоністів", м. Житомир, 5-6 Жовтня 2017 року: 90-92.