

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

БЕЗРОДНА ОЛЕКСАНДРА ВІКТОРІВНА

УДК 616.36-002:579.891]:616.36-004-022

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НСҮ-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗУ  
ПЕЧІНКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЙОГО СТАДІЇ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
Голубовська Ольга Анатоліївна,  
завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Національного медичного  
університету імені О.О. Богомольця

Київ - 2015

## ЗМІСТ

	СТОР.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	13
1.1. Сучасні уявлення про перебіг хронічного гепатиту С	13
1.2. Патогенетичні механізми розвитку цирозу печінки	20
1.3. Особливості клініко-лабораторного перебігу цирозу печінки, асоційованого с хронічним вірусним гепатитом С	26
1.4. Особливості проведення протівірусної терапії у хворих на ХГС з виходом в цироз печінки	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	39
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит С	39
2.2. Методи дослідження	43
2.3. Принципи лікування хворих на хронічний гепатит С	48
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ	51
ПЕРЕБІГУ HCV-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЙОГО СТАДІЇ	
3.1. Клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований компенсований цироз печінки	51
3.2. Клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований субкомпенсований цироз печінки	56
3.3. Клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований компенсований цироз печінки	59
3.4. Порівняльна клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований цироз печінки в залежності від стадії	64

захворювання	
3.5. Резюме	78
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ УЗД ТА ФЕГДС У ХВОРИХ НА HCV-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ	82
4.1. Динаміка показників УЗД та ФЕГДС у хворих на HCV- асоційований цироз печінки в залежності від стадії	82
4.2. Резюме	85
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОМПЕНСОВАНИЙ HCV-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ	88
5.1. Ефективність специфічної ПВТ у хворих компенсований HCV-асоційований цироз печінки: вірусологічна відповідь	88
5.2. Ефективність специфічної ПВТ у хворих на компенсований HCV-асоційований цироз печінки: біохімічна відповідь	96
5.3. Резюме	97
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ	101
ВИСНОВКИ	112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	115
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	116

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ANA	антинуклеарні антитіла
AMA	антимітохондріальні антитіла
HCV	вірус гепатиту С
АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
ВГС	вірус гепатиту С
ВРВС	варикозне розширення вен стравоходу
ГГТП	гамма-глутамілтрансфераза
ГКФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ГПС	гепато-пульмональний синдром
ГРС	гепато-ренальний синдром
ГС	гепатит С
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ЕМП	екстрацелюлярний матрикс печінки
ІГА	індекс гістологічної активності
ІФА	імуноферментний аналіз
ІЛ28В	інтерлейкін 28В
ІМТ	індекс маси тіла
ПВТ	протівірусна терапія
пегІФН	пегильований інтерферон
ПГ	портальна гіпертензія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РВВ	рання вірусологічна відповідь
СВВ	стійка вірусологічна відповідь
УЗД	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	фіброезофагогастродуоденоскопія
ХГС	хронічний гепатит С
ЦІК	циркулюючі імунні комплекси

ЦП	цироз печінки
ШВВ	швидка вірусологічна відповідь

## ВСТУП

Широке розповсюдження вірусного гепатиту С (більше 170 млн. людей інфіковано за даними ВООЗ), значний хроніогенний потенціал, відсутність можливості специфічної профілактики, ураження переважно людей молодого, працездатного віку обумовлюють не тільки медичну, але й соціальну актуальність проблеми [1]. Річний рівень смертності від хронічного гепатиту С (ХГС) в США становить приблизно 8-10 тисяч осіб (World Health Statistics // World Health Organization. – 2007). Якщо звернути увагу на історію вивчення захворювання, то стає очевидним, що лише у частини пацієнтів, хронічно інфікованих вірусом гепатиту С, захворювання зрештою досягне розвитку цирозу печінки (ЦП) і, відповідно, термінальної стадії захворювання.

Згідно літературних даних ЦП ускладнює перебіг захворювання у 20-30% хворих з цією патологією і розвивається протягом декількох років або декількох десятиліть років від часу первинного інфікування [2, 3, 4]. Визначальним є те, що частота та швидкість прогресування може значно варіювати в окремо взятих групах. Так при катамнестичному спостереженні за хворими на хронічний гепатит С (ХГС) протягом 20 років у пацієнтів з септальним фіброзом ЦП формується через 5-10 років, з портальним фіброзом – через 17 років спостереження [5]. За результатами досліджень, що проводились в різних гепатологічних центрах світу, HCV-інфекція виявлялась на стадії ЦП приблизно у 17-46% хворих при первинному обстеженні [6, 7]. За результатами нашого спостереження, що проводились на базі гепатологічного центру клінічної лікарні №15 м. Києва протягом трирічного спостереження, частка хронічного гепатиту С, що виявлявся на стадії ЦП, склала 55,1%.

Існує кілька точок зору з приводу того, що визначає прогресування гепатиту С в цироз печінки. Так, наприклад, ряд авторів припускають, що

тривалість інфікування, вираженість цитолізу, активність реплікації вірусу визначають швидкість розвитку цирозу, асоційованого з вірусом гепатиту С. Інші дослідники стверджують, що такі фактори, як вираженість цитолітичного синдрому і тривалість інфікування не пов'язані з ризиком прогресування хронічного гепатиту С в цироз. Деякі автори вважають визначальним чинником, що призводить до розвитку цирозу печінки, наявність 1в генотипу вірусу гепатиту С, інші, навпаки, 3-го [8, 9, 10, 11]. Так само протилежні думки висловлюються стосовно впливу рівня вірусного навантаження [12]. Згідно останніх досліджень на перший план виступає поєднаний вплив як факторів зовнішнього середовища, так і чинників з боку макроорганізму.

Прогресування фіброзу печінки можна розглядати як основний ведучий фактор, що обумовлює прогноз захворювання при хронічному гепатиті С. В основі процесу згідно різних досліджень можуть лежати як фактори зовнішнього середовища, так і чинники з боку макроорганізму. Серед найбільш доведених слід виділити наступні: вік пацієнта на момент інфікування, чоловіча стать, зловживання алкоголем, коінфекція ВІЛ/хронічний гепатит В, наявність супутньої імуносупресії, метаболічного синдрому та/або цукрового діабету другого типу [7, 12, 13, 14]. Частка цих факторів, навіть за умови їх комбінації, в середньому обумовлює близько 30% прогностичної цінності [15].

ЦП, особливо на пізніх стадіях, є значною проблемою відносно можливості проведення специфічної противірусної терапії, досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і можливості зворотнього розвитку фібротичних змін. Як наслідок, у хворих цієї категорії терапія нерідко обмежується лише засобами патогенетичної терапії, що має на меті збільшити тривалість і, по можливості, покращити якість життя пацієнтів в очікуванні трансплантації печінки або появи нового класу етіотропних препаратів. З урахуванням оцінки тяжкості стану відповідно до критеріїв

класифікації Чайлд-П'ю середня тривалість життя при сумі балів менше 5 (клас А) складає 6,4 роки, в той час як при сумі 12 и більше (клас С) – біля 2 місяців.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових робіт НМУ імені О.О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб на тему «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (державний номер 0114U004673).

**Мета роботи:** удосконалити діагностику та тактику ведення хворих на HCV- асоційований цироз печінки в залежності від стадії захворювання за класифікацією Чайлд-П'ю на підставі вивчення клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей його перебігу з метою поліпшення якості життя хворих та зниження ризику розвитку небезпечних для життя ускладнень.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу HCV- асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії за Чайлд-П'ю;
2. Проаналізувати динаміку інструментальних даних у хворих на HCV- асоційований цироз печінки в залежності від стадії компенсації процесу;
3. Визначити фактори, що впливають на перебіг HCV - асоційованого цирозу печінки та ефективність ПВТ;
4. Проаналізувати особливості вірусологічної та біохімічної відповіді при проведенні стандартної ПВТ хворим на HCV-асоційований цироз печінки.

*Об'єкт дослідження:* перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки.



*Предмет дослідження:* комплекс клініко-лабораторних та інструментальних параметрів у хворих на ХГС з виходом в цироз печінки в залежності від його стадії.

*Методи дослідження:* загально-клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

В науковій роботі вперше в Україні проаналізовано особливості клінічного перебігу, лабораторних та інструментальних змін при цирозі печінки, спричиненого ВГС, в залежності від стадії компенсації процесу відповідно до класифікації Чайлд-П'ю. Встановлено, що у обстежених хворих HCV-асоційований цироз печінки частіше розвивається за умови інфікування 1 генотипом вірусу, що відрізняється від даних деяких зарубіжних літературних джерел.

Встановлено, що компенсований HCV-асоційований цироз печінки не має достовірних відмінностей у клініко-лабораторному перебігу в порівнянні з ХГС без ЦП, що і стає причиною багатьох діагностичних помилок. Встановлено, що діагноз компенсованого ЦП повинен ґрунтуватись на результатах комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворого.

Проведена оцінка ефективності специфічної противірусної терапії у хворих на компенсований HCV-асоційований цироз печінки з точки зору як досягнення СВВ, так і впливу на біохімічні показники функції печінки.

Досліджено вплив факторів, що корегуються та не корегуються, на частоту розвитку та темпи прогресування HCV-асоційованого цирозу печінки. Підтверджено, що у хворих на ЦП, спричинений ВГС, захворювання частіше виявляється у чоловіків у віці старше 40 років.

Серед факторів, що корегуються, встановлений вплив на перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки супутнього метаболічного синдрому, наявність

якого прискорює прогресування захворювання та знижує вірогідність досягнення СВВ. Таким чином, удосконалено діагностику та тактику ведення таких пацієнтів, що дозволило покращити ефективність їх лікування.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Отримані дані про клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу HCV-асоційованого ЦП в залежності від його стадії можуть бути використані в практичній медицині для оцінки та прогнозування як перебігу захворювання, так і ефективності специфічної ПВТ.

Хворим з HCV-асоційованим ЦП класу А за Чайлд-П'ю, з урахуванням відсутності достовірної різниці клінічного та лабораторного перебігу в порівнянні з хворими на ХГС без ЦП, відсутності виражених змін при фіброезофагогастроуденоскопії (ФЕГДС) у майже половини хворих, рекомендовано обов'язкове дослідження ступеню фіброзу за допомогою неінвазивних методів та комплексна оцінка результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Доведена необхідність обов'язкового визначення факторів ризику розвитку метаболічного синдрому (наявність підвищеного рівня триацилгліцеридів, гіперглікемії натще, визначення індексу НОМА, підвищення артеріального тиску та індексу маси тіла) з подальшою їх корекцією, оскільки метаболічний синдром не лише зменшує вірогідність досягнення СВВ, але і сприяє прогресуванню декомпенсації.

Навіть не дивлячись на низьку частоту досягнення СВВ, хворим із компенсованим цирозом печінки за умови відсутності протипоказань до етіотропного лікування необхідно призначати ПВТ, враховуючи добрі показники біохімічної відповіді.

Виявлено, що на стадії суб- та декомпенсованого перебігу ЦП супутній метаболічний синдром не впливає на частоту розвитку епізодів декомпенсації. Наявний метаболічний синдром прискорює прогресування компенсованого ЦП, тому доцільним є госпіталізація хворих з цією

патологією двічі на рік з метою проведення патогенетичної терапії для покращення якості життя хворих та попередження розвитку небезпечних для життя ускладнень.

Матеріали роботи впроваджені в клінічну практику КЛ №15 м. Києва. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота виконана здобувачем особисто і полягає в аналітичному огляді світової наукової літератури з даного питання, розробці основних завдань досліджень, самостійному веденні та обстеженні хворих, проведенні клінічних досліджень, інтерпретації загальнолабораторних та біохімічних аналізів та даних інструментальних досліджень. Дисертанткою здійснене статистичне обрахування результатів дослідження, узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я 2012 р. (5-6 квітня 2012р., м. Київ), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (13 травня, 2015 р., м Київ) – диплом 1 ступеня за підсумками конкурсу наукових робіт (стендових доповідей) молодих вчених.

Апробація результатів дисертації проведена на засіданні кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця (26.06.2014 р. протокол № 21), а також на міжкафедральному засіданні НМУ імені О.О. Богомольця (21.11.2014 р., протокол № 2).

### **Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі: 5 статей та 2 тез у фахових виданнях України (1 цитується у міжнародних індексних базах).

### **Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежуваних хворих та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охорони здоров'я, списку використаних джерел. Бібліографічний покажчик містить 134 літературних джерела, з яких 27 – кирилицею, 107 – латиницею. Дисертацію ілюстровано 24 таблицями та 10 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Сучасні уявлення про хронічний гепатит С. Особливості перебігу захворювання при переході в цироз печінки.**

Гепатит С (ГС) на сьогодні є актуальною проблемою сучасної інфектології. Медичне і соціальне значення гепатиту С визначається його повсюдним поширенням, прогресуючими темпами зростання захворюваності, різноманітністю клінічних проявів, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень [1, 16, 17]. У більшості хворих, інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС), захворювання з часом набуває хронічного перебігу, призводить до розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [17, 18, 19, 20, 21].

На сьогодні за даними ВООЗ майже 170 млн. чоловік інфіковано ВГС [4]. Значний хроніогенний потенціал інфекції, відсутність можливості специфічної профілактики, ураження переважно людей молодого, працездатного віку визначають головні риси епідемії на сучасному етапі. Останні дослідження показали, що протягом наступних 20 років щорічна смертність від HCV-інфекції зросте на 150-200%, а пік смертності очікується в 2018 році [22, 23].

Хоча протягом останніх двадцяти п'яти років був зроблений значний прогрес у розумінні життєвого циклу вірусу та особливостей імунної відповіді, залишається багато питань, які потребують вирішення стосовно особливостей діагностики та ведення хворих з цією патологією.

ВГС часто називають "тихим вірусом", оскільки більшість випадків HCV-інфекції перебігає субклінічно, аж поки хвороба не досягне термінальної стадії захворювання, яка часто розвивається вже через кілька десятиліть після первинного інфікування. Хронічна інфекція ВГС є одним з

найпоширеніших причин цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), і найбільш частим показанням для трансплантації печінки, а рецидив HCV-інфекції після трансплантації печінки є провідною причиною відторгнення трансплантата [19, 24].

Згідно підрахунків ВООЗ щорічно в світі від пов'язаних з хронічним гепатитом С (ХГС) цирозом та раком печінки помирає близько 1,4 млн. людей [25]. Окрім того, хронічне інфікування ВГС пов'язане з розвитком низки позапечінкових проявів, таких як, наприклад, змішана кріоглобулінемія, цукровий діабет 2 типу, лімфопроліферативні захворювання, патологія з боку нирок та ревматичні захворювання [26, 27, 28].

Якщо звернути увагу на історію вивчення захворювання, то стає очевидним, що лише у частини пацієнтів, хронічно інфікованих вірусом гепатиту С, захворювання зрештою досягне розвитку цирозу печінки і, відповідно, термінальної стадії захворювання. Згідно літературних даних ЦП ускладнює перебіг захворювання у 20-30% хворих з цією патологією і розвивається протягом декількох років або декількох десятирок років від часу первинного інфікування [2, 3, 4]. Визначальним є те, що частота та швидкість прогресування може значно варіювати в окремо взятих групах.

За результатами досліджень, що проводились в різних гепатологічних центрах світу, HCV-інфекція виявлялась на стадії ЦП приблизно у 17-46% хворих при первинному обстеженні [6, 7].

Значна частина експертів вважає, що існує досить велика кількість факторів, що здатна впливати на прогресування фіброзу печінки. Так було відмічено, що високий ступінь гістологічної активності та наявність прогресуючого фіброзу печінки сприяє розвитку ЦП в більш коротші терміни.

На сьогодні HCV-інфекція розглядається, як первинно-хронічне захворювання. За даними літератури майже у 75-85% ВГС-інфікованих пацієнтів розвивається хронічний гепатит С, і лише у 15-20% інфікованих

осіб – гостра форма хвороби з жовтяницею та іншими клінічними проявами [29, 30, 31].

Значна кількість досліджень була спрямована на виявлення причин такої гетерологічності клінічних наслідків HCV-інфекції. Здатність збудника чинити пряму цитопатичну дію на гепатоцити, його реплікація в моноцитах і макрофагах лежить в основі розвитку первинно-хронічного перебігу гепатиту, трансформації в цироз печінки та первинну гепатоцелюлярну карциному і є причиною розвитку стійкої імунної недостатності. [18, 21, 24, 25, 26]

Тривала вірусна інфекція призводить до виснаження імунних механізмів, зокрема до дефіциту і виснаження функцій Th1-лімфоцитів, відповідальних за вироблення інтерлейкіну-2 [4, 22, 24, 25]. Описані зміни були підтверджені при порівнянні імунологічних показників хворих, інфікованих ВГС, і експериментально заражених тварин. Було виявлено, що кліренс ВГС в першу чергу пов'язаний із сильною та стійкою HCV-специфічною CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-Т-клітинною відповіддю. У хронічній стадії захворювання навпаки функція HCV-специфічних Т-клітин значно пригнічується. Тривале хронічне запалення печінки, що індукується вірусом, призводить до утворення цілої генерації Т-регуляторних клітин, які сприяють подальшому пригніченню HCV-специфічної Т-клітинної відповіді [32].

ВГС також викликає сильну реакцію з боку В-клітинної ланки імунної системи з формуванням нейтралізуючих антитіл до структурних і неструктурних білків вірусу, але їх роль до сьогодні залишається не з'ясованою. Припускають, що неефективність гуморального імунітету обумовлена взаємодією ВГС з сироватковими ліпопротеїдами з утворенням так званих ліповірусних частинок. Останні не тільки сприяють проникненню вірусу в гепатоцити, але й здатні захистити віріон від дії нейтралізуючих антитіл [33]. Більшість хронічно інфікованих пацієнтів мають високий титр перехресно реагуючих нейтралізуючих антитіл, що є свідченням, що нейтралізуючі антитіла нездатні звільнити організм від інфекції [34]. Слід

зауважити, що довгострокове збереження цих антитіл у хворих на ХГС, може однак регулювати реплікацію вірусу і модифікувати перебіг хронічного процесу.

Ще однією причиною хронізації інфекції виступає той факт, що імунна система господаря зустрічається з дуже мінливим вірусом. В організмі інфікованої людини одночасно циркулює значна кількість популяції збудника з різним геномом, що отримали назву "квазівидів" [34]. Така висока генетична мінливість стає причиною легкого уникнення від дії нейтралізуючих антитіл та розпізнавання цитотоксичними Т-клітинами.

Прогресування фіброзу печінки можна розглядати як основний ведучий фактор, що обумовлює прогноз захворювання при хронічному гепатиті С. Повільне наростання фіброзу при ХГС спостерігається у жінок молодого віку за відсутності таких факторів, як стеатоз печінки, синдром перевантаження залізом, зловживання алкоголем. Низка причин навпаки обумовлює швидке формування ЦП, а власне: літній вік при інфікуванні, чоловіча стать, систематичне вживання алкоголю більше 50 г/добу, наявність коінфекції вірусів гепатиту В та/або ВІЛ, надлишкова маса тіла, гетерогенність за геном гемохроматозу. Однак слід зауважити, що частка цих факторів, навіть за умови їх комбінації, в середньому обумовлює близько 30% прогностичної цінності [7, 12-15, 35, 36].

Середній час розвитку ЦП у осіб, інфікованих у віці після 40 років і які зловживають алкоголем, становить 13 років, а у молодих жінок за відсутності прийому алкоголю ЦП формується в середньому через 42 роки. У 32% хворих ХГС перебігає стабільно і не супроводжується прогресуванням хвороби [37].

На сьогодні все більшу кількість досліджень спрямовано на вивчення впливу генетичних факторів на формування ЦП, особливо в контексті процесу фіброгенезу. Останній являє собою динамічний процес, який може одночасно перебувати під впливом безлічі генів, які в свою чергу пов'язані з факторами навколишнього середовища.



Одним з перших досліджень, в якому була зроблена спроба простежити генетичні передумови до різного варіанту перебігу хронічного гепатиту С, було дослідження особливостей захворювання у осіб європеїдної раси і афроамериканців. Були відзначені наступні закономірності: більш часте переважання 1 генотипу вірусу, початково більш низькі показники активності аланінамінотрансферази (АлАТ) і частіше показники АлАТ в межах норми у афроамериканців; при порівнянні обох груп несуттєва різниця в значеннях індексу гістологічної активності, однак, з більш високими показниками мостоподібних некрозів і ступеня фіброзу у пацієнтів європеїдної раси. Як результат відзначено, що темп прогресування фібротичних змін істотно вище у пацієнтів європеїдної раси, що, можливо, зумовлено більш високою активністю некрозапального процесу [38, 39].

У пацієнтів з хронічним гепатитом С також описано декілька однонуклеотидних поліморфізмів, які асоційовані з прогресуванням фіброзу, включаючи однонуклеотидні мутації в генах, що кодують інтерферон  $\gamma$ ,  $\alpha$ ТНМ, інтерлейкін 10, ліпопротеїни низької щільності, фактор Лейдена, білок хемотаксису моноцитів [39].

На сьогодні розроблена шкала ризику ЦП, в основі якої лежить підхід функціонального геномного сканування. Виділено сім генів, ідентифікація яких може бути використана як предиктор розвитку ЦП у пацієнтів з ХГС. В дослідженні вдалося показати, що високий бал за такою шкалою, отриманий на основі алгоритму зіставлення семи однонуклеотидних поліморфізмів, виявляє позитивне прогностичне значення в межах 82-96% при діагностуванні пацієнтів з ЦП [40, 41, 42].

З інших генетичних факторів також останнім часом вивчався можливий взаємозв'язок між генетичним варіантом гена, що кодує адіпонутрін (patatin-like phospholipase 3 – PNPLA3) і прогресуванням фіброзу печінки. Була доведена роль цього фактора у виникненні стеатозу печінки, який в свою чергу призводить до зростання ступеня фіброзу у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. З метою визначення подібного ефекту при

хронічній HCV-інфекції, а точніше власне наявності впливу даного поліморфізму на гістологічне пошкодження печінки і, як наслідок, відповідь на ПВТ було проведено дослідження, що включало 537 пацієнтів європеїдної раси [43].

Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що поліморфізм PNPLA3 ніяким чином не пов'язаний з основними біохімічними параметрами, такими як активність АлАТ або рівнем вірусного навантаження. При оцінці впливу на гістологічне пошкодження тканини печінки з'ясовано, що пацієнти, які були віднесені до так званої групи прогресорів (у яких рівень прогресування фіброзу перевищує середній розрахований), були гомозиготними по даній алелі. Відтак визначення гомозиготного генотипу GG статистично достовірно вказує на вірогідність зростання ступеня фіброзу печінки [44].

Особливий вплив на результат лікування, а також можливість самостійного одужання при зараженні вірусом гепатиту С, серед генетичних чинників надають поліморфізму гену інтерлейкіну 28В (IL28В). Інтерлейкін 28В є представником інтерферонів 3 типу, що володіють вираженою противірусною дією.

Для оцінки прогнозу гепатиту С найчастіше використовуються два основних поліморфізму: rs12979860 і rs8099917. Залежно від нуклеотидів в цих локусах, виділені аллелі С (цитозин), Т (тимін), G (гуанін) і відповідні генотипи: для аллелі rs12979860 - CC, CT, TT, а також TT, TG, GG для аллелій rs8099917. Отримано дані, що генотип інтерлейкіну 28В є незалежним і найбільш достовірним фактором, що впливає на частоту досягнення ранньої та стійкої вірусологічної відповіді на ПВТ. При цьому поліморфізми rs12979860 відповідають за отримання відповіді, а поліморфізми rs8099917 тісно пов'язані з відсутністю відповіді на ПВТ. Визначення поліморфізмів інтерлейкіну 28В дозволяють прогнозувати ймовірність досягнення СВВ з чутливістю більше 60% і специфічністю

близько 80%. Сприятливими алелями є rs1297960 CC і rs8099917 TT. Всі інші генотипи визначають негативний прогноз [40].

Іншим не менш важливим питанням щодо поліморфізмів інтерлейкіну 28В став можливий вплив на прогресування фіброзу печінки, і, як наслідок, клінічний результат захворювання. В дослідженні, проведеному Nouredin M. та ін., проводилась оцінка зв'язку різних генотипів IL28В з гістологічним і клінічним перебігом хронічного гепатиту С. Згідно з отриманими результатами на момент первинної біопсії у пацієнтів з генотипом CC спостерігався значно вищий рівень портального запалення і активність АлАТ, однак при порівнянні парного матеріалу не було виявлено різниці в частоті прогресування фіброзу у пацієнтів з генотипом CC і не-CC (17% проти 22%). Подальший аналіз виявив лише зв'язок прогресування фіброзу печінки із початково більш високим рівнем лужної фосфатази, нижчими показниками тромбоцитів і більшим ступенем вираженості стеатозу печінки. Також відзначено, що у пацієнтів з IL28В CC генотипом в два рази вищі шанси розвитку несприятливих клінічних наслідків у порівнянні з пацієнтами, у яких визначений не-CC генотип (32% проти 16%,  $p=0,007$ ) [44, 45].

Таким чином, був зроблений висновок про те, що генотип IL28В CC асоційований з більш вираженим некрозапальним процесом в печінці, більш високим рівнем АлАТ і несприятливими клінічними результатами у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Це передбачає, що пов'язана з даним генотипом підвищена реакція імунної системи з одного боку сприяє елімінації вірусу, з іншого – може стати причиною підвищеного ризику розвитку декомпенсації захворювання без сприяння прогресуванню фіброзу печінки.

На сьогодні багато дослідників підкреслюють необхідність та перевагу визначення генетичних факторів ризику в порівнянні з клінічними, вказуючи на їх точність, доступність визначення для кожного пацієнта (на відміну від кількості вживаного щодня алкоголю або давності інфікування), сталість результатів при вивченні в різних когортах.

Важливим фактором фіброгенезу є активність ХГС як за лабораторними даними, так і морфологічними ознаками. У хворих зі стійко нормальним рівнем трансаміназ сироватки крові ризик розвитку ЦП становить 5%, в той час як наявність 3-5-кратного підвищення АлАТ асоціюється зі швидким формуванням ЦП у майже 50% хворих [46, 47]. Відмічено, що у пацієнтів зі стійко підвищеним рівня АлАТ достовірно частіше відмічаються високі показники віремії в порівнянні з хворими з нормальною активністю ферменту ( $p \leq 0,05$ ), частіше спостерігаються виражені морфологічні зміни. Так серед пацієнтів з нормальним рівнем АлАТ майже у половини фіброз не визначається або реєструється слабкий портальний фіброз. При обстеженні хворих з підвищеним рівнем АлАТ навпаки виражений порто-септальний фіброз та формування несправжніх часточок виявляється у половини пацієнтів. Слід зазначити, що підвищений рівень АлАТ частіше спостерігається у пацієнтів чоловічої статті та при інфікуванні 3 генотипом вірусу [5, 14].

До факторів ризику прогресування фіброзу також можна віднести наявність фіброзу в тканині печінки при першій біопсії, стеатоз печінки і вік хворого. Швидкість прогресування фіброзу також визначається попереднім фіброзом та стеатозом [14, 36, 48]. При ХГС низького ступеня активності (ІГА за Knodell 4-8 балів) ризик розвитку ЦП складає 7-10%, при ХГС високого ступеня активності (ІГА – більше 13 балів) у 71% хворих цироз може розвинутиися вже через 7 років [46].

Проспективне вивчення 404 хворих з компенсованим ЦП показало, що за  $85,7 \pm 36$  міс. спостереження у 28% хворих розвивається хоча б одне ускладнення ЦП, зокрема гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – у 19%, асцит – у 17%, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС) – у 5%, декомпенсація ЦП – у 17%, енцефалопатія – у 2% [49-53].

## **1.2. Патогенетичні механізми розвитку цирозу печінки.**

Цироз печінки є фінальною стадією дифузних запальних процесів печінки і характеризується порушенням її часточкової будови в результаті прогресуючого фіброзу і утворення вузлів регенерації.

Цитоліз гепатоцитів при хронічній HCV-інфекції в першу чергу обумовлений безпосередньою дією вірусу та активацією аутоімунних механізмів ушкодження. В подальшому до цих двох механізмів приєднується цитоліз гепатоцитів в результаті накопичення в них жовчних кислот та інших токсичних компонентів жовчі при наявності внутрішньопечінкового холестазу, а також в результаті розвитку ішемії в центральних зонах псевдочасточок при зниженні кровотоку, зменшенні кількості венозних і артеріальних судин та капіляризації синусоїдів на периферії псевдочасточок. Певну роль у формуванні некрозів гепатоцитів грають імунологічні порушення, обумовлені дисфункцією купферовських клітин, синтез прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкінів 1, 6 та ін.), а також ендотоксинемія, яка при ЦП пов'язана в першу чергу з розвитком надлишкового бактеріального росту в кишечнику, транслокацією кишкових бактерій та їх токсинів в систему ворітної вени, лімфу і надходженням їх в печінку [54-56].

Другим надзвичайно важливим механізмом формування та прогресування ЦП є надлишкова продукція сполучної тканини. Екстрацелюлярний матрикс печінки (ЕМП) – основний компонент внутрішньопечінкової сполучної тканини – утворюється в результаті дії трьох типів клітин, що входять в структуру стінок синусоїдів: зірчастих клітин (експресують всі складові матриксу, включаючи колаген, глікопротеїни та протеоглікани), гепатоцитів (синтезують ламінін і колаген XVIII типу) і ендотеліоцитів (секретують фібронектин і колаген IV типу). Провідна роль як в синтезі, так і в деградації компонентів ЕМП належить зірчастим клітинам [57, 58].

Основні зміни, що відбуваються в ураженому органі проходять послідовно три стадії, які включають: гостре запалення, синтез колагенів та

інших компонентів екстрацелюлярного матриксу і ремоделювання тканини. В нормі існує рівновага між процесами синтезу та руйнування складових частин ЕМП, але в умовах постійного безупинного хронічного ушкодження фізіологічний процес репарації набуває патологічних змін.

Початкові етапи активації зірчастих клітин супроводжуються деякими змінами: появою рецепторів ростових факторів на поверхні зірчастих клітин, активною проліферацією, здатністю до скоротливості, зникненням запасів вітаміну А, продукцією компонентів позаклітинного матриксу, переважно колагену I типу. В нормі існує баланс між процесами утворення і руйнування компонентів позаклітинного матриксу. Інфікування гепатоцитів супроводжується розвитком запальної реакції. В умовах тривалого ушкодження порушуються процеси деградації надлишку позаклітинного матриксу [59].

При масивних та субмасивних некрозах, а також при поширенні некрозу від центру часточки до портального тракту (мостоподібний порто-центральный некроз) під дією внутрішньопечінкового тиску настає колапс часточки – втрата простору, який раніше займала паренхіма. Відновлення печінкової тканини при цьому стає неможливим. В результаті зближуються портальні тракти і центральні вени, починається розростання сполучної тканини. Уцілілі гепатоцити або фрагменти печінкових часточок регенерують і формують вузли-регенерати, які разом із залишками збереженої паренхіми утворюють псевдочасточки. Псевдочасточки являють собою ділянки паренхіми, позбавлені звичайної радіальної орієнтації трабекул до центральної вени. У центрі псевдочасточок на відміну від нормальних часточок не виявляється центральних вен, а по периферії не виявляється портальних трактів [60, 61].

Вогнища паренхіми, що регенерувала, і новоутворені сполучнотканинні тяжі здавлюють кровonosні судини, особливо тонкостінні печінкові вени. Як наслідок, порушується мікроциркуляція, виникає облітерація венозних судин. Підвищується внутрішньопечінковий тиск (в 2-5

рази перевищуючи норму), сповільнюється швидкість портального кровотоку, на 30-70% знижується об'ємний кровотік у печінці. Одночасно з цим сполучнотканинні тяжі, поступово врастаючи вглиб паренхіми, з'єднують портальні тракти з центральною зоною часточки. У підсумку печінкова часточка фрагментується, портальні судини з'єднуються з гілками печінкової вени, утворюючи артеріовенозні анастомози (шунти). Завдяки цим анастомозам кров з ворітної вени спрямовується безпосередньо в систему печінкової вени, минаючи паренхіму печінки, що різко порушує оксигенацію і живлення печінкових клітин і неминуче веде до появи нових некрозів. Таким чином, прогресування цирозу печінки йде за типом ланцюгової реакції: некроз – регенерація – перебудова судинного русла – ішемія паренхіми – некроз [60, 62, 63].

Вірусна інфекція, зокрема ВГС, може викликати фіброгенез, який спочатку концентрується переважно навколо портальних трактів, а потім призводить до утворення порто-портальних та портально-центральных септ.

Ступінь активності процесу в печінці при цирозі визначає клінічну картину захворювання і швидкість розвитку таких ускладнень, як печінково-клітинна недостатність і печінкова енцефалопатія [8, 59, 64]. В міру зменшення питомої частки гепатоцитів та в результаті порушення обміну між останніми та кров'ю прогресуюче погіршуються основні функції печінки.

Таким чином, основні ланки патогенезу ЦП включають [60, 63, 64]:

- персистуючий вплив етіологічного фактора;
- підвищення функціонального навантаження на гепатоцити – накопичення в печінкових клітинах ендогенних і екзогенних токсичних субстратів, що ведуть до посилення перекисного окислення ліпідів, порушення стабільності клітинних мембран;
- формування внутрішньопечінкового холестазу – затримка в гепатоцитах компонентів жовчі, що призводить до їх некрозу;
- порушення кровопостачання паренхіми печінки (вузлів регенерації) – розвиток ішемічних некрозів гепатоцитів за рахунок капілярізації

синусоїдів та зменшення судинного русла; підвищення споживання кисню для забезпечення метаболізму гепатоцитів;

- підвищення мезенхімальної активності, обумовлене порушенням кліренсу бактеріальних антигенів і формуванням аутоантигенів.

При ЦП розвивається ряд метаболічних порушень, що лежать в основі самопрогресування захворювання навіть за умови усунення етіологічного фактору [65, 66, 67]. Так у пацієнтів з ЦП рано формується негативний енергетичний баланс. Відомо, що джерелом енергії, необхідної для забезпечення гепатоцелюлярного метаболізму, є оксидація коротколанцюгових жирних амінокислот в мітохондріях. Даний процес призводить до різкого падіння парціального тиску кисню в централобулярній та перипортальній зонах, що при ЦП є фактором ризику розвитку гіпоксичних некрозів гепатоцитів у зв'язку з порушенням печінкового кровотоку.

При цьому слід враховувати, що для хворих на ЦП основним джерелом коротколанцюгових жирних амінокислот є катаболізм жирової і м'язової тканин, що супроводжується зниженням маси тіла, атрофією м'язів і в кінцевому підсумку – розвитком кахексії.

Гіпоглікемія розвивається досить рідко. В її основі лежить редукція глюконеогенезу в гепатоцитах, яка пов'язана зі зменшенням обсягу функціонуючої паренхіми. При веденні хворих ЦП слід враховувати, що вживання алкоголю може провокувати розвиток гіпоглікемії. Цукровий діабет і зниження толерантності до глюкози виявляються серед 10-15% і 50-80% пацієнтів відповідно [68, 69]. В основі їх розвитку лежить периферична інсулінорезистентність, яка розвивається на тлі гіперінсулінемії, обумовленої порушенням деградації інсуліну в печінці і підвищенням його секреції, стимульованої гіперглікемією. При ЦП відзначено істотне зниження вмісту глікогену в печінці і як наслідок – глікогенолізу, пов'язане з редукцією кількості гепатоцитів, печінкового кровотоку, а також з наявністю



портокавальних анастомозів, які обмежують надходження глюкози в порталну вену.

В результаті нормальний рівень глюкози підтримується компенсаторним збільшенням глюконеогенезу, для забезпечення якого необхідні амінокислоти, основним джерелом яких є катаболізм протеїнів м'язової тканини, що призводить до її атрофії.

Порушення білкового обміну включають три типи розладів [70, 71]:

1. Зниження синтезу більшості протеїнів, в першу чергу альбуміну.
2. Дисбаланс амінокислот у плазмі крові.
3. Зниження синтезу сечовини.

Превалювання катаболізму над синтезом протеїнів при ЦП пов'язане не тільки зі зменшенням числа печінкових клітин, але і з підвищенням рівня катехоламінів в крові в результаті симпатикотонії. Внаслідок підвищеного катаболізму протеїнів м'язової тканини, зниження розщеплення в печінці ароматичних амінокислот, дефіциту S-аденозілметіонінсинтетази розвивається дисбаланс амінокислот у плазмі крові, порушується синтез глутатіону, поліамінів, фосфоліпідів, нейротрансмітерів і медіаторів. В результаті порушуються детоксикаційна функція печінки, стабільність клітинних мембран, регенерація гепатоцитів. Зниження синтезу сечовини призводить до підвищення вмісту аміаку в плазмі крові та метаболічного алкалозу, що є фактором ризику розвитку печінкової енцефалопатії.

При ЦП виявляються різні варіанти порушень ліпідного обміну, найбільш значущими з яких є гіпертригліцеридемія, поява атипових ліпопротеїнів, зниження синтезу фосфоліпідів [65, 67, 68]. Вже на ранній стадії захворювання відзначається порушення екскреції жовчних кислот з гепатоцитів (внутрішньоклітинний холестази), які надають цитотоксичний ефект. У разі вираженого холестазу, що призводить до біліарної недостатності, порушується всмоктування жиророзчинних вітамінів з подальшим дефіцитом вітамінів Д, Е та К. Метаболічні порушення при ЦП поглиблюються наявністю дефіциту як водо-, так і жиророзчинних вітамінів,

який пов'язаний зі зменшенням їх споживання з їжею, порушенням всмоктування, прийомом алкоголю, розвитком кишкового дисбіозу та ін.

Важлива роль у патогенезі клінічних проявів, ускладнень і прогресуванні ЦП належить порушенню нормального складу кишкової мікрофлори, яке виявляють у 50-70% пацієнтів [17-19].

В патогенезі розвитку кишкового дисбіозу при ЦП виділяють три ключові ланки: порушення моторної функції кишківника, дефіцит жовчних кислот та розвиток портальної гіпертензійної ентеро- та колопатії.

### **1.3. Особливості клініко-лабораторного перебігу цирозу печінки, асоційованого з хронічним вірусним гепатитом С.**

Клінічні прояви ЦП обумовлені печінково-клітинною недостатністю, синдромом портальної гіпертензії та її ускладненнями, а також системними ураженнями, пов'язаними з дією етіологічного фактору, імунологічних та метаболічних розладів [12-14]. Частота виявлення та ступінь вираженості клінічних симптомів залежать від стадії розвитку захворювання, ступеню компенсації та збільшуються з наростанням тривалості захворювання.

Основними проявами печінково-клітинної недостатності є астеновегетативний синдром (слабкість, підвищена стомлюваність, зниження працездатності, тощо); жовтяниця; вазодилатація та гіпердинамічний тип кровообігу (низький артеріальний тиск, тахікардія, зниження церебрального, ниркового і печінкового кровотоку); печінкова енцефалопатія; шкірні (судинні зірочки, печінкові долоні та ін.) і ендокринні зміни; порушення згортання крові. Про наявність портальної гіпертензії свідчать спленомегалія, варикозне розширення вен стравоходу, кардіального відділу шлунку, передньої черевної стінки та аноректальних вен; виявлення при ультразвуковому і рентгенологічному дослідженні збільшення діаметру ворітної і селезінкової вен, а також портокавальних колатералей.

Ускладнення портальної гіпертензії включають асцит, або набряково-асцитичний синдром, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу,

шлунка та аноректальних вен, печінкову енцефалопатію, гепаторенальний синдром, гіперспленізм та гіпертензійну портальну гастро-, ентеро- та колонопатію [72-75].

ХГС тривалий час не супроводжується вираженими симптомами (10 і більше років), що призводить до пізньої діагностики захворювання. У повсякденній клінічній практиці його часто виявляють вже на стадії сформованого хронічного процесу, а в ряді випадків – цирозу печінки [30, 76]. Перебіг HCV-інфекції розтягується на багато років. Так клінічно виражений ХГС розвивається в середньому через 14 років, цироз печінки – через 18 років і ГЦК – через 23-28 років. Про реплікацію HCV свідчить виявлення РНК ВГС в ПЛР і/або наявність анти-HCV IgM, а також, весь спектр структурних і неструктурних антитіл в реакції імуноблотингу.

Латентна фаза хронічного ГС характеризується наявністю вірусемії при повній або майже повній відсутності клінічних проявів. Вона може тривати багато років. Протягом цього періоду інфіковані особи в своїй більшості вважають себе здоровими, єдиною скаргою може бути незначна тяжкість в правому підребер'ї, яка виникає, як правило, при порушенні режиму харчування і фізичних навантаженнях. При об'єктивному дослідженні може бути виявлено нерізко виражене збільшення печінки з ущільненням її консистенції. Спленомегалія найчастіше визначається тільки при ультразвуковому дослідженні (УЗД). Періодично підвищується АлАТ, що характеризує певною мірою "хвилеподібний" перебіг. РНК HCV виявляється не завжди, при кількісній оцінці у відносно невисоких концентраціях [77, 78].

Тривалість латентної фази помітно скорочується при наявності супутньої патології печінки (алкогольні, токсичні ураження). Слід зауважити, що в латентну фазу можуть спостерігатись окремі клініко-біохімічні загострення, які нерідко відзначаються у осіб молодого віку і найчастіше асоціюються з впливом токсичних факторів. Фаза реактивації відповідає початку клінічно маніфестного хронічного гепатиту. При цьому ознаки астенії стають особливо характерними. Хворі пред'являють скарги на швидку

втомлюваність, слабкість, загальне нездужання, прогресуюче зниження працездатності, порушення сну. Характерні також тяжкість в правому підребер'ї, погіршення апетиту, схуднення. Основною об'єктивною ознакою є збільшення і ущільнення печінки, нерідко в поєднанні зі збільшенням селезінки. Захворювання перебігає переважно без жовтяниці. Іноді виявляють субфебрилітет. Відзначаються заострення, що завжди знаменуються піком підвищення АлАТ. Слід зазначити, що коливання АлАТ певною мірою корелюють з рівнем вірусемії. Під час ремісії активність АлАТ знижується, однак нормального рівня не досягає. В крові закономірно спостерігається диспротеїнемія [78-80].

В клінічній картині ХГС слід враховувати можливість розвитку численних позапечінкових проявів. Описано васкуліти, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, змішану кріоглобулінемію, поліміозит, пневмофіброз, плоский лишай, синдром Шегрена з вогнищевим лімфоцитарним сіалоаденітом, пізня шкірна порфірія, увеїт, кератит, тромбоцитопенія, апластична анемія, синдром Рейно, вузликосий періартеріїт, ревматоїдний артрит [26, 27, 28, 81]. При цьому нерідко хронічний ГС маніфестує саме позапечінковими проявами, спричиняючи, тим самим, певні діагностичні труднощі. В таких випадках тривалість періоду клінічних проявів до встановлення діагнозу ХГС в середньому становить 8-10 років [26, 28].

Цироз печінки протягом багатьох років залишається компенсованим і не розпізнається. Незалежно від варіанту розвитку перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки буває безперервно прогресуючим і повільно прогресуючим з періодами тривалої ремісії. Часто в початковій стадії компенсованого ЦП відзначаються лише метеоризм, біль і відчуття важкості у верхній половині живота, схуднення, астенизація, зниження працездатності. При огляді виявляють збільшення печінки з її ущільненням і помірну спленомегалію. Однак у 20% хворих в початковій стадії цироз перебігає

латентно, і його виявляють, як правило, випадково під час профілактичного огляду чи обстеження з приводу іншого захворювання.

У міру прогресування процесу наростає вираженість астеничного і диспепсичного синдромів, відзначаються тривалий субфебрилітет, повторні носові кровотечі, кровоточивість ясен, розлади менструального циклу, сухість шкіри з землистим відтінком, судинні «зірочки», пальмарна еритема, випадіння волосся.

При біохімічному дослідженні крові відзначають значне зменшення рівня альбумінів і різке збільшення вмісту глобулінових фракцій, високих показників досягає тимолова проба, знижений рівень протромбіну, холестерину. У частини хворих є прояви гіперспленізму (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія). Анемія частіше носить гіпохромний, мікроцитарний характер, пов'язаний з посиленням гемолізом еритроцитів в селезінці та дефіцитом заліза. У зв'язку з порушенням обміну фолієвої кислоти і вітаміну В12, а також пригніченням еритропоетичної активності кісткового мозку можливий розвиток мікроцитарної гіперхромної анемії. Посилений гемоліз еритроцитів пояснює високу частоту (30%) формування пігментних жовчних каменів при цирозі печінки. Появу тромбоцитопенії у цих хворих пов'язують з підвищеним депонуванням тромбоцитів в селезінці [80, 82, 83].

У розгорнутій декомпенсованій стадії цирозу виявляють прогресуючу інтоксикацію, «фігуру павука» (великий живіт при худих руках і ногах), виражені прояви геморагічного синдрому, жовтяницю, гінекомастію, гіпоплазію статевих органів, ознаки набряково-асцитичного синдрому (пастозність і набряклість гомілок, асцит) і портальної гіпертензії (розширені вени на передній стінці живота, стравоходу, шлунка, кишечника), гіперспленізм.

З лабораторних даних характерні різко виражена диспротеїнемія (гіпоальбумінемія, гіпергамаглобулінемія), гіпербілірубінемія, гіперамінотрансфераземія, підвищення рівня тимолової проби, ШОЕ, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), зниження протромбіну.

Перехід в термінальну стадію знаменується посиленням печінково-клітинної недостатності, портальної гіпертензії, розвитком асциту, гепаторенального синдрому, приєднанням бактеріальної інфекції. У більшості хворих причиною смерті стають кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, шлунку або печінкова кома.

Поява синдрому портальної гіпертензії (ПГ) має надзвичайно важливе значення в перебігу захворювання. На початку захворювання це явище носить пристосувальний характер, але з прогресуванням процесу ПГ набуває ролі ведучого патогенетичного клінічного фактору [27]. Асцит, рефрактерний до медикаментозних заходів, зустрічається приблизно у 10 % хворих з ЦП [64]. З моменту появи асциту у пацієнтів летальність складає 42-70% протягом року [64].

Частота гепаторенального синдрому (ГРС) у хворих на ЦП коливається від 7 до 65% випадків і має прямий зв'язок із тяжкістю захворювання. При цирозі печінки стадії А за Чайлд-П'ю частота ГРС становить 7% , стадії В – 13,5%, стадії С – 33%. За природнього перебігу цирозу печінки ГРС розвивається у 15-18% хворих протягом першого року і у 40% протягом перших п'яти років спостереження. В термінальній стадії цирозу печінки ГРС присутній у 80% хворих. Найчастіше дане ускладнення розвивається у чоловіків старше 40 років. ГРС виявляють в середньому у 15% госпіталізованих хворих на ЦП з асцитом. Регрес ГРС без медикаментозної корекції становить менше 5 % [84].

Порушення функції нирок спостерігається більше ніж у 50 % хворих, які померли від ЦП. Розвиток ГРС, як ускладнення ЦП, нерідко носить ятрогенний характер і виникає внаслідок агресивної діуретичної терапії з використанням великих доз препаратів, застосування високих доз лактулози, частого, масивного парацентезу, прийому нефротоксичних препаратів (антибіотики – аміноглікозиди), нестероїдних протизапальних засобів, що призводить до пригнічення синтезу простагландинів, зменшення плазмового ниркового кровотоку і розвитку ниркової недостатності, яка зникає після

відміни препарату. Також до зменшення об'єму циркулюючої крові та розвитку артеріальної гіпотонії з наступним зниженням перфузійного тиску в нефроні призводять гастроінтестинальна кровотеча (навіть мінімальна), спонтанний бактеріальний перитоніт (у 30 % випадків ГРС), втрата рідини при діарейному синдромі, блюванні. [85]

Портопультмональна гіпертензія (ППГ) зустрічається у 16-20 % хворих на ЦП. Механізми, які призводять до виникнення ППГ, остаточно не вивчені. Провідна роль у розвитку ППГ належить портальній гіпертензії. Істотне значення в реалізації патофізіологічних ефектів ППГ відіграють вазодилататори, такі як оксид азоту (NO), пептид, стимулюючий ген кальцитоніну, адренomedулін, натрійуретичний пептид, інтерлейкін, TNF- $\alpha$ , субстанція P і ендоканабіоїди [86].

Гепатопультмональний синдром (ГПС) – це порушення функції легень у хворих з ЦП і/або печінковою недостатністю, яке характеризується артеріальною гіпоксемією (зниження альвеолярного  $P_{aO_2} < 70$  мм рт. ст. у спокої та підвищенням альвеолярноартеріального градієнта по кисню  $> 20$  мм рт.ст.) і обумовлено внутрішньолегеневим артеріо-венозним шунтуванням або вираженою дилатацією легеневих капілярів і порушенням венозно-перфузійних відношень. У 40-50% пацієнтів з ЦП виявляються ознаки легеневої вазодилатації, при цьому у 8-20% розвивається артеріальна гіпоксемія, проявам якої є ГПС. ГПС розвивається частіше, ніж ППГ. Основним первинним структурним відхиленням при ГПС є дилатація легеневих пре- і посткапілярних судин, що дозволяє змішаній венозній крові протікати або дуже швидко, або безпосередньо у легеневі вени. Важливо відзначити, що при даній патології розвивається зниження або навіть повна відсутність тонуусу легеневих судин з порушенням гіпоксичної вазоконстрикції [86].

На сучасному етапі методики діагностики фіброзу/цирозу печінки включають як інвазивні та неінвазивні методи. Золотим стандартом діагностики є проведення біопсії з гістологічним дослідженням. Гістологічна

оцінка проводиться за шкалами Desmet (1984) в модифікації Серова; шкалою JSHAK або METAVIR. В залежності від локалізації та поширеності розрізняють такі форми фіброзу печінки: венулярний та перивенулярний (в центрі часточок і стінках центральних вен – характерний для хронічного алкогольного гепатиту); periцелюлярний (навколо гепатоцитів при хронічних вірусних і алкогольних гепатитах); септальний (концентричне розростання фіброзної тканини навколо жовчних каналців – при вірусному гепатиті); портальний і перипортальний (при вірусному, алкогольному та аутоімунному гепатитах); перидуктальний фіброз (навколо жовчних каналців при склерозуючому холангіті); змішаний (представлені різні форми фіброзу).

У зв'язку з інвазивністю, досить великою похибкою гістологічного дослідження, що пов'язані з «помилками попадання» голки при пункційній біопсії печінки, відмінностями в інтерпретації результатів, для ранньої діагностики патологічних процесів в даний час приділяють велику увагу неінвазивним методам діагностики фіброзу. До них відносять біопрогностичні лабораторні тести; еластометрію печінки і магнітно-резонансну еластографію; УЗД, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію печінки, УЗД судин печінки та селезінки з розрахунком індексів фіброзу і портальної гіпертензії [87, 88].

Широке поширення в Європі та США отримала оцінка фіброзу печінки з використанням комбінації показників гострофазної запальної реакції печінки і печінкової недостатності (Fibrotest, BioPredictive, Франція), а саме: АлАТ, загального білірубіну,  $\alpha$ 1-макроглобуліну, апопротеїну А1 і  $\gamma$ -глутамілтрансферази. Як було показано в кількох дослідженнях, рівень цих речовин достовірно корелює з клінічною стадією печінкового фіброзу [89, 90]. Застосування ФіброТесту має таке обґрунтування:  $\alpha$ 1-макроглобулін стимулює купферівські клітини, тим самим індукуючи фіброгенез; апопротеїн А1 відображає синтетичну функцію печінки і знижується в міру зростання печінкової недостатності паралельно з підвищенням загального



білірубіну. Про ступінь запалення свідчать рівні АлАТ і  $\gamma$ -глутамілтрансферази, при чому в термінальній стадії печінкової недостатності рівень трансаміназ знижується. Чутливість і специфічність ФіброТесту підвищуються в міру збільшення фіброзу, на початкових стадіях ці показники невеликі [91]. Треба відзначити, що метод обмежений хибнопозитивними результатами при зростанні рівня білірубіну та зменшенні рівня гаптоглобіну, не пов'язаними з печінковою недостатністю (гемоліз, функціональні гіпербілірубінемії та холестаза, не пов'язаний з фіброзом).

Іншим патентованим тестом, що враховує комбінацію запальних маркерів і показників фіброгенезу, є система FIBROSpect II, що враховує рівні гіалуронової кислоти, тканинного інгібітору металопротеїнази I (TIMP-I) і  $\alpha$ 2-макроглобуліну. Показано високу ефективність даного тесту для визначення середньотяжкого і тяжкого фіброзу і відносно низька – при початкових стадіях процесу [92]. Комбінований тест, створений Європейською групою з вивчення фіброзу печінки (European Liver Fibrosis Study Group), включає визначення безлічі матриксних протеїнів: колагену IV типу, колагену VI типу, амінотермінального поліпептида колагену III типу (PIIINP) та ін. Позитивною особливістю цього тесту є те, що, на відміну від більшості інших (відносна ефективність яких була доведена на пацієнтах з хронічним вірусним гепатитом C), об'єктом вивчення в цьому випадку були пацієнти з різними захворюваннями печінки [93].

Розглядається діагностична точність індексу APRI (відношення АСТ до кількості тромбоцитів) для оцінки вираженості фіброзу [94, 95, 96]. Так була виявлена 100% чутливість індексу в ідентифікації вираженого фіброзу (при  $APRI > 0,4$ ) у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом C при постійно нормальних рівнях АлАТ при порівнянні його з даними біопсії печінки [96]. Знайшов застосування цей коефіцієнт при поєднанні вірусного гепатиту C та ВІЛ або з хронічною нирковою недостатністю [97, 98].

#### **1.4 Особливості проведення противірусної терапії у хворих на ХГС з виходом в цироз печінки.**

ЦП, особливо на пізніх стадіях, є значною проблемою відносно можливості проведення специфічної противірусної терапії, досягнення стійкої вірусологічної відповіді і можливості зворотнього розвитку фібротичних змін [99-104]. Як наслідок, у хворих цієї категорії терапія нерідко обмежується лише засобами патогенетичної терапії, що має на меті збільшити тривалість і, по можливості, покращити якість життя пацієнтів в очікуванні трансплантації печінки або появи нового класу етіотропних препаратів. З урахуванням оцінки тяжкості стану відповідно до критеріїв класифікації Чайлд-П'ю середня тривалість життя при сумі балів менше 5 (клас А) складає 6,4 роки, в той час як при сумі 12 і більше (клас С) – біля 2 місяців.

Тривалий час панувала думка про те, що у хворих на хронічний гепатит С з компенсованим цирозом печінки вірогідність біохімічної та вірусологічної відповіді на специфічну терапію значно нижче порівняно з хворими на ХГС без цирозу. Проте за останні 10-15 років внаслідок розшифровки тонких механізмів фіброгенезу та фібринолізу, впровадженням в клінічну практику противірусної терапії можливість регресії фіброзу і оборотність цирозу печінки визнані як науково доведений факт [105, 106]. Цироз печінки – не є пасивним та незворотнім процесом, як вважалося раніше. Регресування фіброзу у циротично зміненій печінці поряд із зменшенням або зникненням некрозапальних змін в результаті ерадикації HCV-інфекції представляє собою важливі механізми ремоделювання ураженого органу, що відображається у покращенні прогнозу та якості життя хворих. Експериментально доведено, що припинення ушкодження печінки сприяє регресу фібротичних змін. У людини спонтанне розрішення фібротичних змін печінки може виникати як результат успішного лікування основного захворювання, що підтверджується численними спостереженнями

у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки, аутоімунним гепатитом, гемохроматозом, хворобою Вільсона-Коновалова, хронічними гепатитами В та С.

Предиктором успішності ПВТ у хворих з цирозом печінки є отримання ранньої (РВВ) і стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) – рівень HCV-RNA, який не визначається, відповідно через 12 тижнів терапії і 24 тижні після завершення лікування.

У цьому випадку ризик печінково-асоційованої смертності в 10 разів нижчий, а частота розвитку гепатоцелюлярної карциноми в 3 рази нижче, ніж у хворих без відповіді на ПВТ [107]. Противірусна терапія навіть за відсутності стійкої вірусологічної відповіді сприяє поліпшенню гістологічної картини в печінці (знижується вираженість фіброзу) [107], зниженню градієнта тиску в печінкових венах, частоти кровотеч з ВРВС, «печінкової» смерті. Вважається, що ПВТ найбільш ефективна у хворих з компенсованим перебігом цирозу печінки (клас А за Чайлд-П'ю), коли частота стійкої вірусологічної відповіді дорівнює частоті стійкої вірусологічної відповіді при ХГС без продвинутого фіброзу – 44% [108, 109]. Тому всі хворі з компенсованим цирозом печінки, що асоційований з ХГС, в обов'язковому порядку мають підлягати противірусній терапії.

Разом з тим діагностика цирозу печінки в стадії компенсації є досить важким завданням, оскільки, за даними традиційних методів лабораторного та інструментального обстеження, відсутні ознаки цирозу печінки. Нерідко у хворих з компенсованим цирозом печінки спостерігаються початкові ознаки портальної гіпертензії (незначна спленомегалія з «м'якою» тромбоцитопенією –  $80-100 \times 10^9/\text{л}$ , ВРВС I ступеню) і, тим не менше, за шкалою Чайлд-П'ю сума балів становить 5 (клас А). У цих випадках частота стійкої вірусологічної відповіді в результаті ПВТ значно нижче (21,6%), ніж у пацієнтів без портальної гіпертензії [110]. У той же час, в результаті ПВТ, поряд з регресією фіброзу у таких пацієнтів відзначається зменшення або зникнення ознак ПГ [108, 111]. Доведено, що за відсутності досягнення РВВ

(авіремія через 12 тижнів ПВТ) шанс на формування СВВ вкрай низький [108, 112].

Численні дослідження з оцінки ефективності ПВТ у хворих з декомпенсованим ЦП класу С за Чайлд-П'ю показали, що у таких пацієнтів в жодному випадку не вдалося досягти СВВ [112]. При цьому частота інфекційних ускладнень за рахунок розвитку нейтропенії становила 25%. Найбільш часто формувалася спонтанний бактеріальний перитоніт, пневмонія, сепсис та ін. [112]. Тому в даний час визнано, що ПВТ у хворих з декомпенсованим ЦП несе в собі більше ризику, ніж потенційної користі особливо при 10 і більше балах за шкалою Чайлд-П'ю [113, 114].

Актуальність вивчення цирозу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С обумовлена низкою причин:

- виражений фіброз та цироз впливає на ефективність курсу етіотропної терапії, його виявлення може спонукати до подовження тривалості терапії та зміни дози препаратів;
- пацієнти цієї групи мають підвищений ризик щодо розвитку ГЦК;
- вплив стадії та ризику прогресування фіброзу та цирозу у випадку розвитку небажаних ефектів терапії визначає зміну лікувальної тактики та прихильність пацієнта до призначеної терапії.

У разі HCV-асоційованого цирозу печінки факторами, які можуть пояснити зниження ризику формування загрозливих для життя ускладнень при досягненні тривалого стійкої вірусологічної відповіді, виступають усунення канцерогенної дії вірусу і відновлення прециротичної структури печінки. Однак до кінця залишається неясним чи пов'язано це з гістологічним поліпшенням і, зокрема, з регресом цирозу. В десяти дослідженнях, присвячених даному питанню, рівень зворотного розвитку цирозу становив від 24 до 100%, але при цьому в більшості з них динаміка гістологічних змін не була кінцевою метою дослідження, а результати виявилися важко

порівняними через різницю використаних методик і, навіть, визначення критеріїв регресу ЦП.

Якщо коротко охарактеризувати дослідження особливостей специфічної терапії хворих з HCV-асоційованим ЦП, які проводилися провідними гепатологами світу протягом останніх десяти років, то отримаємо такі дані [115-119]:

1. Усі дослідження вказують, що тривалість терапії не повинна зменшуватися у пацієнтів з ЦП, незважаючи на чинники, що передували терапії, та динаміку вірусного навантаження на фоні ПВТ;
2. У кількох дослідженнях було доведено зворотний розвиток фіброзу після досягнення СВВ з будь-яким ступенем пошкодження структури печінки, що мав місце до початку терапії;
3. Дані про вплив типу пегІФН на рівень СВВ у пацієнтів з ЦП залишаються суперечливими;
4. Переносимість комбінації пегІФН/рибавірин не відрізняється у хворих з ЦП і без ЦП. Крім того, слід зазначити, що частота відміни терапії незначно відрізняється у пацієнтів з ЦП в порівнянні з хворими, у яких відзначається менш продвинута стадія фіброзу;
5. Частота розвитку печінкової недостатності у хворих з компенсованим ЦП, які отримували ПВТ, становить 0-3%;
6. Корекція дози препаратів частіше потребують хворі з ЦП;
7. Проведення ПВТ у хворих з декомпенсованим ЦП може запобігти рецидиву HCV-інфекції після ортотопічної трансплантації печінки (ОТП). Тим не менше, дослідження показали зв'язок терапії з розвитком важких, нерідко фатальних, побічних ефектів (частіше у хворих з ЦП клас С по Чайлд-П'ю, MELD>18).

Основні завдання, які ставляться при проведенні специфічної терапії зазначеної категорії хворих, включають:

- запобігання прогресування ЦП;
- профілактику ускладнень цирозу;

- зменшення клінічної симптоматики;
- покращення синтетичної та інших функцій печінки (нормалізація біохімічних показників крові) поліпшення якості життя, зменшення класу тяжкості ЦП;
- зниження ризику розвитку гепатиту С в трансплантаті при запланованій трансплантації печінки;
- зниження ризику розвитку ГЦК.

**РОЗДІЛ 2**  
**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.**  
**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.**

**2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит С.**

Дослідження проводилось на кафедрі інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та в інфекційному відділенні / гепатологічному центрі клінічної лікарні №15 м. Києва протягом 2011-2014рр.

Під спостереженням знаходилось 139 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та спостереження в клінічній базі кафедри інфекційних хвороб. Серед усіх обстежених пацієнтів чоловіків було 89 (64,0%), жінок – 50 (35,9%). Хворі поступали в стаціонар як в плановому порядку для поглибленого обстеження, так і за невідкладними показаннями при розвитку загострення або декомпенсації захворювання. Вік хворих у всіх обстежених групах коливався від 23 до 68 років, середній вік склав 45,8 роки (НК = 34, ВК = 43,25 роки). Розподіл пацієнтів за віком наведений на рис. 2.1.1.

**Вікова структура хворих**

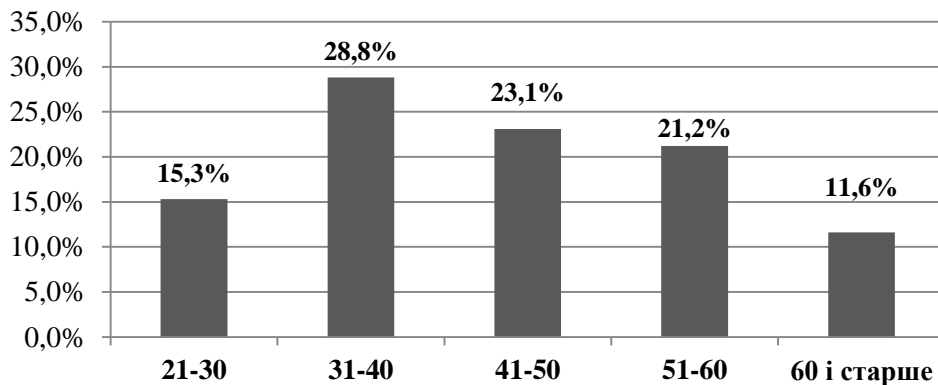


Рисунок 2.1.1. Розподіл хворих на ХГС за віком, рр.

Як видно із наведених даних найбільший відсоток хворих припадав на вік від 31 до 50 років – 74 (66,4%). Це свідчить про те, що основна група хворих припадає на найбільш працездатній вік.

Тривалість захворювання коливалась від 5 до 20 років та в середньому становила 12 років (НК=6 років, ВК=10 років).

Аналіз можливих шляхів зараження, виявлених при зборі епідеміологічного анамнезу, показав, що найчисленнішу групу становили хворі, шлях інфікування яких встановити не вдалося (52,3%). Кількість інфікованих під час парентеральних медичних маніпуляцій склала 46 (37,8%). Парентеральні медичні маніпуляції включали оперативні втручання, множинні ін'єкції лікарських засобів, лікування у стоматолога. В дослідження не включались пацієнти із зловживанням алкоголю в анамнезі, пацієнти, що систематично вживають внутрішньовенні наркотичні речовини.

Всім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось повне клініко-лабораторне дослідження з проведенням ультразвукового обстеження органів черевної порожнини (УЗД) з метою виявлення наявності та оцінки вираженості фіброзу печінки, присутності супутнього стеатозу печінки, що базувались на оцінці стандартного двохвимірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних, отриманих при скануванні в трьохмірному режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD).

При постановці діагнозу ХГС користувались класифікацією вірусних гепатитів, яка запропонована Ж.І. Возіановою та пристосована до клінічної практики [30], а також класифікацією хронічних гепатитів, яка була запропонована на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994р.) [121].

Етіологічно діагноз ХГС підтверджувався виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV IgG +), а також виявленням в крові пацієнтів RNA-HCV методом ПЛР в реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Генотипування (з визначенням 1, 2 та 3



генотипу) проведено у всіх 139 хворих, що увійшли у дослідження. Серед них 1 генотип визначався у 95 (68,3%), 3 генотип – у 44 (31,7%). Всі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів В (HBsAg, antiHBc IgG, IgM) та А (anti HAV IgM) та ВІЛ-інфекцію, які були негативними у всіх хворих, що увійшли у дослідження.

Для оцінки тяжкості цирозу печінки використовувалася класифікація Чайлд-П'ю, яка ґрунтується на даних біохімічних досліджень (рівні загального білірубину, альбуміну, протромбінового індексу) і клінічних проявах – асцит і енцефалопатія (табл. 2.1.1). За сумарними показниками виділяють 3 групи: перша (компенсований цироз печінки, клас А) – 5-6 балів, друга (субкомпенсований цироз печінки, клас В) – 7-9 балів, третя (декомпенсований цироз печінки, клас С) – більше 9 балів.

*Таблиця 2.1.1.*

Критерії класифікації цирозу печінки за шкалою Чайлд-П'ю

Показник	1 бал	2 бала	3 бали
Альбумін, %	>35	28-35	менше 28
Білірубін, мкмоль/л	<34	34-51	>51
ПТІ, %	>60	40-60	<50
Асцит	Немає	ненапружений	напружений
Енцефалопатія	Немає	1 - 2 ст.	3-4 ст.

Наявність у хворих печінкової енцефалопатії та ступінь її вираженості встановлювався на підставі сукупної оцінки клінічних проявів та за допомогою психометричного тестування (тест зв'язку чисел), який на сьогодні є золотим стандартом при встановленні діагнозу. Проводилась оцінка швидкості виконання тесту з фіксуванням витраченого часу. Латентну, або мінімальну, печінкову енцефалопатію встановлювали при тривалості виконання тесту, що не перевищувала 30 сек., I стадію – при

тривалості виконання тесту 31-50 сек., II стадію – 51- 80 сек., III стадію – 81-120 сек., IV стадію – 120 сек. і більше (або нездатність закінчити тест).

Критерії включення у дослідження: лабораторно підтверджений хронічний гепатит С з виходом в цироз печінки, вік хворих старше 18 років (при призначенні специфічної протівірусної терапії пацієнтам з класом А за Чайлд-П'ю – вік не старше 65 років), відсутність коінфекції іншими гепатотропними вірусами (вірус гепатиту В, D, А), відсутність коінфекції з ВІЛ. Критерії виключення: зловживання алкоголем в анамнезі, систематичний прийом внутрішньовенних наркотичних речовин.

Усі хворі з HCV-асоційованим ЦП, включені у дослідження (104 пацієнти), були розподілені на три основні групи у відповідності до критеріїв шкали Чайлд-П'ю.

Група А – 38 пацієнтів із HCV-асоційованим цирозом печінки, клас А за Чайлд-П'ю. Серед них було 26 (68,4%) чоловіків та 12 (31,6%) жінок. Вік пацієнтів в I групі становив від 23 до 57 років. Медіана віку в групі становила 36 років (НК = 29 років, ВК = 43 роки).

Група В – 51 пацієнт з HCV-асоційованим цирозом печінки, клас В за Чайлд-П'ю. Серед пацієнтів даної групи було 32 (62,7%) чоловіки та 19 (37,2%) жінок. Вік пацієнтів в II групі становив від 27 до 68 років. Медіана віку в групі становила 41 рік (НК = 31,25 років, ВК = 50,75 років).

група С – 15 пацієнтів з HCV-асоційованим цирозом печінки, клас С за Чайлд-П'ю. Серед пацієнтів даної групи було 9 (60%) чоловіків та 6 (40%) жінок. Вік пацієнтів в II групі становив від 31 до 64 років. Медіана віку в групі становила 43 роки (НК = 34,37 років, ВК = 52,38 роки). Відмінності за віком між групами були неістотними ( $p = 0,202$ ).

Контрольну групи склали 35 пацієнтів з хронічним гепатитом С без ознак цирозу печінки. Серед пацієнтів даної групи було 22 (62,9%) чоловіки та 13 (37,1%) жінок. Вік пацієнтів становив від 24 до 52 роки. Медіана віку в групі становила 31 рік (НК = 34,67 років, ВК = 45,3 роки). 1 генотип вірусу визначався у 19 (54,3%) пацієнтів, 3 генотип – у 16 (45,7%).

Серед хворих контрольної групи (хронічний гепатит С без ознак цирозу печінки), що увійшли у дослідження, фіброз печінки, за даними комплексного УЗД, стадії F0-F2 визначався у 24 пацієнтів (68,6%), F3 у – 11 (31,4%).

Метаболічні фактори ризику включали виявлення наступних критеріїв: наявність надмірної маси тіла та/чи ожиріння, що визначалось за індексом маси тіла (ІМТ); наявність артеріальної гіпертензії, яка встановлювалась при підвищенні АТ вище 130/85 мм.рт.ст.; гіперглікемія натще  $> 6,1$  ммоль/л та/чи порушення толерантності до глюкози; тригліцеридемія  $> 1,7$  ммоль/л. Індекс маси тіла розраховувався за стандартною формулою:  $ІМТ = \text{вага, кг} / \text{зріст в м}^2$ . Надмірна маса тіла визначалась при показниках ІМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння діагностувалось при ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>.

## **2.2 Методи дослідження.**

Усім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось постійне клінічне спостереження. Загальнолабораторні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у динаміці у відповідних лабораторіях КЛ №15 та комерційних лабораторіях.

Загальноприйнятими методами досліджували клінічний аналіз крові та сечі, коагулограму. Гематологічні тести проводилися на аналізаторі "Sysmex ХТ-2000і" та "Hemorider".

Біохімічні дослідження виконані на аналізаторі Express-550 фірми Ciba-Corning (Велика Британія) та Cobas 6000 фірми Roche Diagnostics (Швейцарія).

При біохімічному дослідженні крові визначали: вміст білірубину та його фракцій, загального білку, альбумінів, глобулінів, холестерину, глюкози, сечовини, креатиніну, сироваткового заліза, активність АЛАТ, АсАТ, лужної фосфатази, ГГТП, титр тимолової проби, протромбіновий індекс (по Квіку), фібриногену, ANA, АМА.

*Серологічні методи дослідження.* Серологічні дослідження були проведені за допомогою ІФА на аналізаторі ELISA III покоління. Етіологічно діагноз ХГС, серед обстежених хворих, підтверджувався виявленням сумарних антитіл до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV +), та підтверджувався позитивним РНК ВГС в крові.

*Молекулярно-генетичні методи дослідження.*

Якісне та кількісне визначення РНК ВГС, а також генотипування ВГС проводилось всім хворим, що увійшли у дослідження, за допомогою методики Real-Time PCR. Визначення генотипу ВГС є надзвичайно важливим моментом у діагностиці та визначенні тактики подальшого ведення хворих. Генотип дозволяє прогнозувати ефективність терапії й визначити її тривалість. Також, за останніми даними інфікування різними генотипами вірусу призводить до різних морфологічних змін в паренхімі печінки. Так рядом дослідників встановлено, що інфікування 3 генотипом ВГС з більшою частотою призводить до формування стеатозу печінки, який в свою чергу може прискорювати прогресування фіброзу у даної категорії хворих.

Усім хворим з першим генотипом вірусу гепатиту С, особливо за умови, якщо планувалося призначення противірусної терапії, оцінювався генотип інтерлейкіну-28В методом Real-Time PCR на аналізаторі ДТ-96 (тест-система ДНК-Технологія (Россия). ІЛ28В є представником інтерферонів-лямбда (інтерферонів 3 типу), які мають виражену противірусну дію, що пригнічує реплікацію вірусу гепатиту С. При вивченні поліморфізму гену ІЛ28В, виявлено, що при певних генотипах досягнення стійкої вірусологічної відповіді досягається в 2 рази частіше. Для оцінки прогнозу гепатиту С частіше використовується два основних поліморфізми: rs12979860 та rs8099917. В залежності від нуклеотидів у цих локусах, виділені алелі С (цитозин), Т (тимін), G (гуанін) і відповідні генотипи: для алелі rs12979860 — СС, СТ, ТТ, а також ТТ, TG, GG для алелей rs8099917. Визначення поліморфізму ІЛ28В дозволяє спрогнозувати ймовірність досягнення СВВ.

Сприятливими алелями є rs1297960 CC та rs8099917 TT, інші генотипи визначають негативний прогноз [40].

*Фіброгастродуоденоскопія.*

Ступінь варикозного розширення вен стравоходу при ендоскопічному дослідженні визначали відповідно до класифікації К. J. Raquet (1982): I ступінь – наявне незначне розширення вен, слизова оболонка стравоходу не змінена; II ступінь – візуалізуються поодинокі варикозні вузли, що змінюються при напруженні, просвіт стравоходу звужений, слизова стравоходу не змінена; III ступінь – просвіт стравоходу повністю перекритий, варикозні вени іноді контуруються тільки при інсуфляції повітря, деякі варикозні вузли пролабують в просвіт стравоходу. Епітеліальний шар незначно стоншений, зрідка виявляються телеангіектазії; IV ступінь – просвіт стравоходу повністю перекритий, варикозні вузли можуть бути виявлені тільки при інсуфляції повітря, епітелій значно стоншений, на варикозних венах множинні телеангіектазії.

*Комплексне ультразвукове дослідження печінки (2D – візуалізація, доплерівське колірне картування, 3D+PD-режими).*

Усім хворим досліджуваних груп проводили комплексне ультразвукове обстеження. УЗД виконувалося на апараті ультразвукової діагностики VOLUSON – 730 Expert після стандартної підготовки, у ранкові години. УЗД проводилось з дотриманням принципів ALARA (as low as reasonably applicable/practicable), що були сформульовані Американським інститутом ультразвуку в медицині (AIUM, 1994) [121]. Застосовувались лінійний та конвексний датчики із частотою 3,5-10 МГц. Ультразвукові зображення сканів зберігались в комп'ютері, що вмонтовано в апарат ультразвукового дослідження.

*2D – візуалізація.* При УЗД органів черевної порожнини в цьому режимі проводилось сканування органів черевної порожнини у двох проекціях – горизонтальній та вертикальній. При цьому проводили оцінку контуру печінки, її розмірів, структури паренхіми печінки (однорідна, помірно

неоднорідна й значно неоднорідна), оцінювали її ехогенність (нормальна або підвищена в різному ступені – від незначної до вираженої), діаметр і прохідність ворітної вени, печінкових вен, внутрішньопечінкових жовчних проток і загальної жовчної протоки, площу селезінки, наявність вільної рідини в пологих місцях черевної порожнини, проводилась оцінка стану жовчного міхура, підшлункової залози. Всі виміри проводились за стандартними методиками.

Ехогенність паренхіми печінки оцінювалась як нормальна при її відповідності кірковому шару правої нирки. Якщо різниця між ними була більша від різниці між ехогенністю селезінки і кіркового шару лівої нирки, то таку паренхіму печінки розглядали, як гіперехогенну. Одночасно оцінювали стан структури печінки, ступінь візуалізації стінок розгалужень ворітної та печінкової вен, стінки жовчного міхура, капсули печінки та діафрагми.

*3D+PD режим (режим трьохмірної візуалізації+енергетична доплерографія).*

Всім пацієнтам, що увійшли у дослідження проводилось комплексне УЗД з проведенням обстеження в 3D+PD режимі. В основі методу трьохмірної реконструкції лежить комп'ютерна обробка серії ехотомографічних зрізів (колірних картограм потоків), отриманих при скануванні потрібної ділянки й навколишніх його тканин з певними тимчасовими інтервалами. Результатом комп'ютерної обробки таких зрізів є його об'ємна реконструкція. В сполученні із режимом енергетичної доплерографії (PD) трьохмірна візуалізація дозволяє оцінити стан мікроциркуляції паренхіми печінки (кількість, локалізація, наявність «обриву» судин, їх хід, виміряти швидкість периферійного кровотоку) при різних патологічних станах. Режим трьохмірної візуалізації дозволяє побачити такі зміни, як стан внутрішньої поверхні стінок крупних венозних судин і периваскулярних просторів печінкової паренхіми, поширення фіброзу в печінці чи жирової інфільтрації в органі [122].

Спосіб дослідження в даному режимі виконують наступним чином: у хворого в лежачому положенні на лівому боці за допомогою ультразвукового датчика для 3D-візуалізації при включеному режимі енергетичного доплера (PD) сканують ділянку печінкової паренхіми через міжреберні проміжки (частіше це 4-6 її сегменти), при затримці пацієнтом дихання протягом 15-20 секунд проводиться запис стандартного трьохмірного зображення виділеної ділянки паренхіми печінки. Далі в ручному режимі за допомогою функції VOCAL (Virtual Organ Computer Aided analysis – програма обчислення об'ємів структур складної форми в тривимірному режимі) виділялася ділянка. Оператор виділяє найбільш інформативну, на його думку, ділянку, уникаючи потрапляння в неї зрізів великих судин (більше 0,5см. в діаметрі). Необхідним є виділення достатньої за об'ємом ділянки паренхіми печінки (не менше 35-40см<sup>3</sup>). В наших пацієнтів середній об'єм ділянки печінкової паренхіми склав 65,0±5,2 см<sup>3</sup>. Далі за допомогою функції об'ємної гістограми визначають показник середньої акустичної щільності паренхіми печінки у сірій шкалі (MG – Mean Gray Value), а також показники периферійного кровотоку: **індекс васкуляризації** (VI – Vascularization Index), який відображає відсотковий вміст судинних елементів в об'ємі печінкової тканини, що досліджується; **індекс кровотоку** (FI – Flow Index), який вказує на кількість клітин, що транспортуються на момент дослідження, тобто інтенсивність кровотоку; **індекс кровопостачання** (васкуляризаційно-поточний індекс) (FVI – Flow Vascularization Index), що вказує на кількість крові, що проходить через даний об'єм.

Використовуючи дані, отримані при комплексному ультразвуковому обстеженні, здійснювалась оцінка вираженості фіброзу у пацієнтів, що увійшли у дослідження.

При оцінці ступеня фіброзу використовували дані отримані в 2D режимі, такі як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри ворітної та селезінкової вен, а також показники портального кровотоку, що доповнювались даними, отриманими при дослідженні в 3D

режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення ділянок фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки [123] (табл. 2.2.1).

*Таблиця 2.2.1.*

Характеристика показників мікроциркуляції паренхіми печінки при ультразвуковому дослідженні з використанням 3D+PD режиму в залежності від стадії фіброзу печінки за (METAVIR)

Показник	Норма	Стадії фіброзу печінки			
		F 1	F 2	F 3	F 4
Індекс васкуляризації (VI)	11,1 ± 2,2	10,2 ± 1,5	6,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,4 ± 0,02
Індекс кровотоку (FI)	44,3 ± 2,2	39,0 ± 3,4	25,2 ± 0,7	23,2 ± 1,0	15,1 ± 1,5
Індекс кровопостачання (VFI)	3,7 ± 0,9	2,5 ± 0,07	1,9 ± 0,08	1,0 ± 0,05	0,3 ± 0,01

### **2.3. Принципи лікування хворих на ХГС.**

Специфічну комбіновану ПВТ препаратами пегильованого інтерферону альфа-2в та рибавіріну отримали 58 пацієнтів на ХГС згідно міжнародних рекомендацій стосовно лікування ГС. Серед них було 36 (62,5%) пацієнтів, інфікованих 1 генотипом ВГС, та 22 (37,9%) пацієнти, інфікованих 3 генотипом ВГС. Тривалість терапії визначалась генотипом ВГС та складала щонайменше 24 тижні при інфікуванні 3 генотипом та 48 тижнів при інфікуванні 1 генотипом ВГС. Доза пегильованого інтерферону альфа-2в



визначалась з розрахунку 1,5мкг/кг 1 раз на тиждень. Необхідна доза рибавіріну для комбінованої терапії розраховувалась в залежності від маси тіла пацієнта (табл. 2.3.1).

*Таблиця 2.3.1.*

Дозування рибавіріну при комбінованій ПВТ в залежності від маси тіла пацієнта

Маса тіла пацієнта	Добова доза рибавіріну	Кількість капсул по 200 мг
< 65 кг	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65 – 85 кг	1000 мг	5 (2 вранці, 3 ввечері)
86 – 105 кг	1200 мг	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105 кг	1400 мг	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Якщо під час лікування пегильованим інтерфероном-альфа-2в у комбінації з рибавірином спостерігались небажані явища або погіршення лабораторних показників, а саме виникнення лейкопенії, гранулоцитопенії, анемії, тромбоцитопенії, при необхідності була проведена корекція доз препаратів відповідно до міжнародних рекомендацій [124].

В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій з ведення хворих на ХГС (EASL, 2011) [124, 125, 126]. Також паралельно з оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді.

*Статистичний аналіз* одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для категоріальних змінних — кількість, частка у % та графічне зображення розподілу; для кількісних даних — n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), однофакторного дисперсійного аналізу (ДА) з наступним застосуванням методу множинних порівнянь Тьюки, порівняння даних за критерієм  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йетса або за точним критерієм Фішера в

залежності від виконання передумов аналізу. У разі виконання порівняння двох груп було застосовано критерій Стюдента для незалежних вибірок (якщо дані були розподілені нормально) та непараметричний критерій Манна – Уїтні (у разі, якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним). У випадках, коли розподіл залишків ДА не узгоджувався з нормальним дані перетворювали на ранги і виконували ДА рангів вихідних даних.

З метою оцінки сили взаємозв'язку між досліджуваними ознаками використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. При величині коефіцієнта кореляції менше 0,3 зв'язок оцінюється як слабкий, від 0,3-0,5 – помірний, вище 0,5 – як сильний.

Проводилась оцінка відносного ризику (RR) розвитку певної ознаки з 95% довірчим інтервалом. При отриманні результату в довірчому інтервалі із значенням  $>1$ , вважали отримані результати достовірними та наявний позитивний асоціативний зв'язок між ознаками.

Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали за допомогою критерію Шапіро – Уїлка при рівні значущості 0,01.

При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро – Уїлка, рівень значущості було взято рівним 0,05.

Для розрахунків використовували програми MS Excel 2007 та SPSS 13.0 [127-131].

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ HCV-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЙОГО СТАДІЇ

### 3.1. Клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований компенсований цироз печінки.

Серед 104 хворих з ЦП, які увійшли в дослідження, захворювання вперше було діагностовано власне на стадії цирозу печінки у 59 (56,7%). Визначальним є те, що серед цих 59 пацієнтів, захворювання було діагностовано на стадії компенсації процесу у 17 (28,8%), у решти (72,1%) – на стадії декомпенсації.

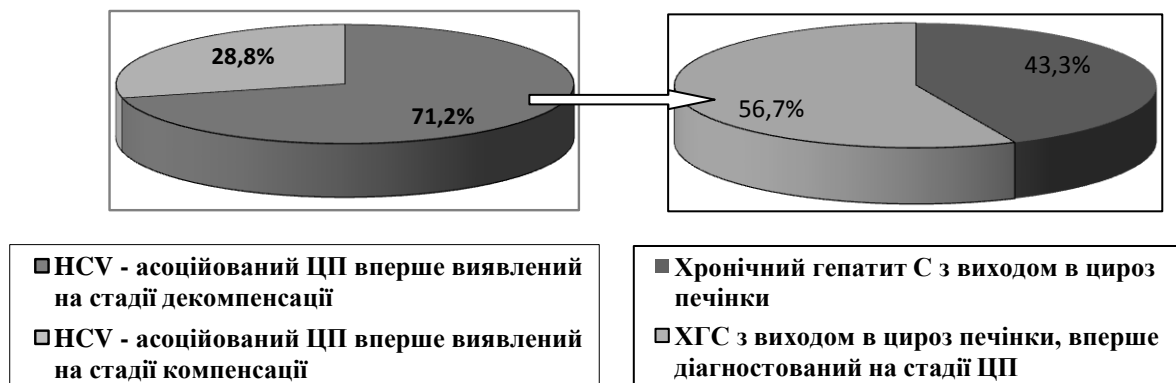


Рис. 3.1.1. Частота первинного виявлення HCV-асоційованого ЦП на стадії компенсації та декомпенсації.

Першу групу (група А) склали 38 (36,5%) хворих на HCV-асоційований компенсований цироз печінки. Вік хворих в середньому склав  $42,2 \pm 14,3$  року, відзначалось переважання чоловіків – 28 (68,4%).

У ході дослідження була проаналізована частота виникнення основних симптомів і синдромів, характерних для перебігу ЦП (табл. 3.1.1). Наявність астено-вегетативного синдрому оцінювалася по виявленню у пацієнтів скарг на слабкість, підвищену стомлюваність, зниження працездатності; диспептичного синдрому – по наявності зниження / відсутності апетиту,

нудоти періодичного чи постійного характеру, сухості в роті, тяжкості в правому підребер'ї, дискомфорту в епігастральній ділянці; геморагічного синдрому – по наявності кровоточивості ясен, носових кровотеч, кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу. З «печінкових знаків» переважно при об'єктивному обстеженні відзначалися пальмарна еритема, поодинокі телеангіектазії, ледь помітне розширення вен передньої черевної стінки спостерігалось у 1 (2,6%) пацієнта.

У цій групі хворі найбільш часто скаржилися на загальну слабкість 24 (63,2%), прояви диспепсичного синдрому 16 (42,1%), важкість у правому підребер'ї 18 (47,4%). У 6 (15,8%) пацієнтів відмічались скарги на періодичне підвищення температури тіла до субфебрильних одиниць; епізоди виникнення пастозності нижніх кінцівок спостерігалось у 21,1% хворих. Скарги на кровоточивість слизових оболонок носа і ясен, синці на шкірі відзначалися в 18,4% випадків. При обстеженні «печінкові знаки» у вигляді поодиноких телеангіектазій та пальмарної еритеми виявлені у 18,4% (табл. 3.1.1).

*Таблиця 3.1.1.*

Частота виявлення окремих симптомів та синдромів у хворих на НСВ-асоційований компенсований цироз печінки

Симптоми/синдроми	Група А (n=38) абс. ч. (%)
«Печінкові знаки»	7 (18,4%)
Астеновегетативний синдром	24 (63,2%)
Диспептичний синдром	16 (42,1%)
Біль, відчуття важкості в правому підребер'ї	18 (47,4%)
Геморагічний синдром	7 (18,4%)
Шкірний свербіж	-
Набряково-асцитичний синдром	8 (21,1%)

Загальноклінічні показники крові в цілому перебували в межах фізіологічних коливань, за винятком незначного підвищення ШОЕ. Однак при більш детальному аналізі виявлялися ознаки анемії – 7 з 31 (18,4%) і тромбоцитопенії – 13 з 38 (34,2%). Незважаючи на те, що середнє значення лейкоцитів знаходилося в межах фізіологічних коливань, у 5 (13,1%) хворих спостерігалось зниження кількості лейкоцитів. Підвищення ШОЕ визначалося у 21 (55,2%) пацієнта.

Зниження вмісту в периферичній крові еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів скоріш за все пов'язане з пригніченням кісткового мозку, що підтверджувалося достовірними ( $p < 0,05$ ) помірними кореляційними зв'язками між кількістю лейкоцитів з одного боку, і еритроцитів ( $r = 0,49$ ), тромбоцитів ( $r = 0,46$ ) – з іншого.

*Таблиця 3.1.2.*

Частота виявлення змін показників загального аналізу крові у хворих на  
НСV-асоційований компенсований ЦП

Показник	Група А (n=38) абс. ч. (%)
Еритроцитопенія	7 (18,4%)
Лейкоцитопенія	5 (13,1%)
Тромбоцитопенія	13 (34,2%)
Підвищення ШОЕ	21 (55,2%)

*Таблиця 3.1.3.*

Середні значення основних показників загального аналізу крові у хворих на  
НСV-асоційований компенсований цироз печінки

Показник	група А (n=38)
Еритроцити ( $10^{12}/л$ )	4,17±0,8
Гемоглобін (г/л)	138,7±28,3
Тромбоцити ( $10^9/л$ )	193,4±43,5

Лейкоцити ( $10^9/\text{л}$ )	4,6±0,9
Паличкоядерні (%)	5,5±1,6
Сегментоядерні (%)	59,2±16,8
Еозинофіли (%)	2,3±0,7
Моноцити (%)	4,6±1,3
Лімфоцити (%)	28,2±8,1
ШОЕ (мм/год)	20,3±4,3

При біохімічному дослідженні крові у пацієнтів відзначалось незначне підвищення рівня загального білірубіну сироватки крові (переважно двукратне порівняно з нормою), середній рівень якого склав  $36,3 \pm 6,8$  мкмоль/л (табл. 3.1.4). У більшості хворих спостерігалось трьох – чотирикратне підвищення активності АЛАТ і АсАТ порівняно з нормальними показниками (в середньому  $85,8 \pm 34,3$  ОД/л та  $78,8 \pm 24,3$  ОД/л, відповідно).

Діагностично цінним є визначення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) і АЛАТ одночасно для розрахунку коефіцієнта де Рітіса – АсАТ/АЛАТ –  $0,92 \pm 0,1$  ( $N = 1$ ), а також визначення значення індексу АРРІ (відношення АсАТ до кількості тромбоцитів), який у хворих з компенсованим перебігом ЦП склав в середньому  $1,7 \pm 0,4$  (наявність ЦП встановлюється при величині індексу  $> 1,0$  з чутливістю 77% та специфічністю 72%). У 26 (68,4%) пацієнтів його значення перебувало в межах від 1,0 до 2,0, у решти пацієнтів (12 (31,6%) – перевищували 2,0. Слід зазначити, що у хворих з високим значенням індексу АРРІ відмічались досить низькі показники рівня тромбоцитів ( $< 90 \times 10^9/\text{л}$ ).

*Таблиця 3.1.4.*

Середні значення показників біохімічного дослідження у хворих на НСV-асоційований компенсований ЦП.

Показник	Група А (n=38)
----------	----------------

АлАТ, ОД/л (N-до 41 ОД/л)	85,8±34,3
АсАТ, ОД/л (N-до 38 ОД/л)	78,8±24,3
Коефіцієнт де Рітіса (N-0,9-1,7)	0,92±0,1
Лужна фосфатаза, ОД/л (64-306 ОД/л)	201,02±51,4
ГГТП, ОД/л (10-45 ОД/л)	157,4±17,8
Загальний білірубін, мкмоль/л (N-до 17 мкмоль/л)	36,4±6,8
Загальний білок, г/л (N-66-87 г/л)	75,6±2,2
Альбумін, г/л (N-35-52 г/л)	38,4±1,2
ПТІ, % (N- 85-110%)	77±2,4
Креатинін, мкмоль/л (53-112 мкмоль/л)	78,5±21,2
Сечовина, ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л)	5,3±1,4
Індекс APRI (відношення АСТ до кількості тромбоцитів)	1,7±0,4

Визначальним є те, що рівень лужної фосфатази в середньому не перевищував 2-кратну норму. В цілому відмічалось підвищення рівнів як ЛФ так і ГГТП (201,02±51,4 та 157,4±17,8, відповідно). Такі показники, як креатинін, сечовина знаходилися в межах фізіологічних коливань.

У третини хворих (34,2%) з компенсованим цирозом печінки виявлялось зниження рівня загального білка. Середні показники абсолютної кількості альбумінів були в межах норми. Такий показник, як протромбіновий індекс в більшості випадків – 21 (55,2%) – був знижений, а середнє значення становило 77±2,4%.

### 3.2. Клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований субкомпенсований цироз печінки.

Групу В склали 51 (49,0%) хворий на HCV-асоційований субкомпенсований цироз печінки. Серед пацієнтів даної групи було 32 (62,7%) чоловіки та 19 (37,3%) жінок. Вік пацієнтів становив від 27 до 68 років, в середньому склав  $47,8 \pm 7,4$  року.

У цій групі хворі найбільш часто скаржилися на загальну слабкість – 43 (84,3%), прояви диспепсичного синдрому – 37 (72,5%), важкість у правому підребер'ї – 18 (68,6%). У 16 (31,4%) пацієнтів відмічались скарги на періодичне підвищення температури тіла до субфебрильних одиниць; епізоди виникнення пастозності/набряків нижніх кінцівок, асцити спостерігалось у 21 (47,1%) хворого. Скарги на кровоточивість слизових оболонок носа і ясен, синці на шкірі (часто на місці ін'єкцій) відзначалися в 37,3% (19 хворих з 51) випадків. Шкірний свербіж відмічався у 17,6% випадків (9 хворих з 51). При обстеженні «печінкові знаки» у вигляді телеангіектазій та пальмарної еритеми виявлені у 36 (70,6%) хворих (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1.

Частота виявлення окремих симптомів та синдромів у хворих HCV-асоційований компенсований цироз печінки

Симптоми/синдроми	Група В (n=51) абс.ч. (%)
«Печінкові знаки»	36 (70,5%)
Астеновегетативний синдром	43 (84,3%)
Диспептичний синдром	37 (72,5 %)
Біль, відчуття важкості в правому підребер'ї	35 (68,6%)
Геморагічний синдром	19 (37,3%)
Шкірний свербіж	9 (17,6%)
Набряково-асцитичний синдром	21 (47,1%)



Субфебрилітет	16 (37,4%)
---------------	------------

Аналіз змін в загальноклінічному аналізі крові виявив, що зменшення кількості еритроцитів спостерігалось в 37,2% (19 хворих з 51) випадків, зниження рівня тромбоцитів відмічено у 27 (52,9%) пацієнтів, зниження загальної кількості лейкоцитів – у 16 (31,4%). Підвищення ШОЕ визначалося у 34 (66,6%) пацієнтів (табл. 3.2.2). При оцінці середніх значень привертає увагу зниження нижче норми рівня гемоглобіну ( $115,4 \pm 18,9$  г/л) та рівня тромбоцитів (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.2.

Частота виявлення змін показників загального аналізу крові у хворих на  
HCV-асоційований субкомпенсований ЦП

Показник	група В (n=51) абс.ч. (%)
Еритроцитопенія	19 (37,2%)
Лейкоцитопенія	16 (31,4%)
Тромбоцитопенія	27 (52,9%)
Підвищення ШОЕ	34 (66,6%)

Таблиця 3.2.3.

Середні значення основних показників загального аналізу крові у хворих на  
HCV-асоційований субкомпенсований цироз печінки

Показник	група В (n= 51)
Еритроцити ( $10^{12}/л$ )	$3,81 \pm 0,6$
Гемоглобін (г/л)	$115,4 \pm 18,9$
Тромбоцити ( $10^9/л$ )	$155,5 \pm 36,1$
Лейкоцити ( $10^9/л$ )	$7,1 \pm 1,2$
Паличкоядерні (%)	$5,7 \pm 6,3$
Сегментоядерні (%)	$64,2 \pm 14,9$

Еозинофіли (%)	2,1±0,5
Моноцити (%)	3,7±0,9
Лімфоцити (%)	24,6±5,7
ШОЕ (мм/год)	25,4±4,4

При біохімічному дослідженні крові у пацієнтів відзначалось значне підвищення рівня загального білірубину сироватки крові (5-7-кратне перевищення нормальних значень), середній рівень якого склав  $91,5 \pm 14,6$  мкмоль/л (табл. 3.2.4). У більшості хворих спостерігалось підвищення активності АлАТ і АсАТ, що перевищувало норму в 9-10 разів ( $174,5 \pm 45,2$  ОД/л та  $161,8 \pm 28,5$ , відповідно); коефіцієнт де Рітіса – АсАТ / АлАТ – склав  $0,98 \pm 0,3$  (N = 1).

*Таблиця 3.2.4.*

Середні значення показників біохімічного дослідження у хворих на HCV-асоційований субкомпенсований ЦП

Показник	Група В (n=51)
АлАТ, ОД/л (N-до 41 ОД/л)	$174,5 \pm 45,2$
АсАТ, ОД/л (N-до 38 ОД/л)	$161,8 \pm 28,5$
Коефіцієнт де Рітіса (N-0,9-1,7)	$0,98 \pm 0,3$
Лужна фосфатаза, ОД/л (64-306 ОД/л)	$343,3 \pm 74,6$
ГГТП, ОД/л (10-45 ОД/л)	$237,5 \pm 23,1$
Загальний білірубін, мкмоль/л (N-до 17 мкмоль/л)	$91,5 \pm 14,6$
Загальний білок, г/л (N-66-87 г/л)	$64,9 \pm 12,9$
Альбумін, г/л (N-35-52 г/л)	$33,6 \pm 1,3$

ПТІ, % (N- 85-110%)	69,9±2,3
Креатинін, мкмоль/л (53-112 мкмоль/л)	68,4±18
Сечовина, ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л)	4,2±1,1
Індекс APRI (відношення АСТ до кількості тромбоцитів)	3,4±0,7

Відмічалось частіше підвищення як активності гаммаглутамілтранспептидази, так і лужної фосфатази, що в середньому склало  $237,5 \pm 23,1$  ОД/Л та  $343,3 \pm 74,6$  ОД/л. Рівень сечовини в середньому становив  $4,2 \pm 1,1$  ммоль / л.

У половини хворих з субкомпенсованим цирозом печінки відзначалось зниження рівня загального білка 24 (47,1%), що склало в середньому  $64,9 \pm 12,9$  г/л. Показник абсолютної кількості альбумінів був нижче норми ( $33,6 \pm 1,3$  г/л). Протромбіновий індекс в більшій частині випадків (84,3%) був знижений, а середнє значення його становило  $69,9 \pm 2,3\%$ .

Оцінка індексу APRI у хворих на субкомпенсований перебіг цирозу печінки в виході хронічного гепатиту С виявила, що у переважної більшості хворих його значення перевищували 2,0, перебуваючи в межах від 2,0 до 4,0 (66,7%), а середні показники склали  $3,4 \pm 0,7$ .

### **3.3. Клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований декомпенсований цироз печінки.**

Третю групу склали 15 хворих з HCV-асоційованим декомпенсованим цирозом печінки (клас С). Пацієнти, як правило, поступали до гепатологічного центру після компенсації невідкладних станів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (резистентний асцит, прогресуюча печінкова недостатність, кровотечі з варикозних розширених вен стравоходу і

гемороїдальних вен). Серед пацієнтів даної групи було 9 (60%) чоловіків та 6 (40%) жінок. Вік пацієнтів в групі становив від 31 до 64 років. Медіана віку в групі становила 43 роки.

У цій групі хворі найчастіше скаржилися на загальну слабкість (100%), прояви диспепсичного синдрому (86,7%), важкість у правому підребер'ї (80,0%). У 11 (73,3%) пацієнтів відмічались скарги на підвищення температури тіла до субфебрильних одиниць; епізоди виникнення пастозності / набряків нижніх кінцівок, асцити спостерігались у 100% хворих. Скарги на кровоточивість слизових оболонок носа і ясен, синці на шкірі (часто на місці ін'єкцій), наявність кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу в анамнезі відзначалися в 53,3% (8 хворих з 15) випадків. Шкірний свербіж відмічався у 40,0% (6 хворих з 15) випадків. При обстеженні «печінкові знаки» у вигляді телеангіектазій, пальмарної еритеми, розширення поверхневих вен передньої черевної стінки виявлені у 100% хворих (табл. 3.3.1).

*Таблиця 3.3.1.*

Частота виявлення окремих симптомів та синдромів у хворих на HCV-асоційований декомпенсований цироз печінки

Симптоми/синдроми	група С (n=15) абс.ч. (%)
«Печінкові знаки»	15 (100%)
Астеновегетативний синдром	15 (100%)
Диспептичний синдром	13 (86,7%)
Біль, відчуття важкості в правому підребер'ї	12 (80,0%)
Геморагічний синдром	8 (53,3%)
Шкірний свербіж	6 (40,0%)
Набряково-асцитичний синдром	15 (100%)
Субфебрилітет	11 (73,3%)

При оцінці середніх значень загальноклінічних показників крові (табл. 3.3.3) відзначалося зниження нижче норми рівня гемоглобіну ( $115,4 \pm 18,9$ ) та кількості еритроцитів ( $3,81 \pm 0,6 \times 10^{12}/\text{л}$ ), зниження тромбоцитів ( $155,5 \pm 36,1 \times 10^9/\text{л}$ ). Зниження рівня гемоглобіну спостерігалось в 73,3% (11 з 15 хворих) випадків, а зниження кількості еритроцитів – у 9 (60,0%) хворих. Кількість тромбоцитів знижувалась у 10 (66,6%) хворих. У 20,0% (3 з 15 хворих) спостерігалася лейкопенія (табл. 3.3.2). Сукупність цих гематологічних змін свідчила про наявність синдрому гіперспленізму у більшості хворих з декомпенсованим перебігом цирозу. Підвищення ШОЕ зазначалося у 11 (73,3%) хворих, в середньому становило  $25,6 \pm 9,8$  мм/год.

Таблиця 3.3.2.

Частота виявлення змін показників загального аналізу крові у хворих на  
HCV-асоційований декомпенсований ЦП.

Показник	Група С (n=15) абс.ч. (%)
Еритроцитопенія	9 (60,0%)
Лейкоцитопенія	3 (20,0%)
Тромбоцитопенія	10 (66,6%)
Підвищення ШОЕ	11 (73,3%)

Таблиця 3.3.3.

Показники загального аналізу крові у хворих на HCV-асоційований  
декомпенсований цироз печінки

Показник	Група С (n=15)
Еритроцити ( $10^{12}/\text{л}$ )	$3,3 \pm 1,1$
Гемоглобін (г/л)	$96,1 \pm 28,4$
Тромбоцити ( $10^9/\text{л}$ )	$135 \pm 32,1$
Лейкоцити ( $10^9/\text{л}$ )	$8,1 \pm 2,6$
Паличкоядерні (%)	$5,9 \pm 2,2$

Сегментоядерні (%)	70,9±15,3
Еозинофіли (%)	2,2±0,8
Моноцити (%)	2,4±0,8
Лімфоцити (%)	19,4±7,4
ШОЕ (мм/год)	25,6±9,8

Рівень загального білірубіну сироватки крові у хворих на декомпенсований цироз печінки значно перевищував норму (відмічалось 9-10-кратне підвищення показників) і становив у середньому 119,1±28,3 мкмоль/л. Відзначалося закономірне підвищення рівня АсАТ і АлАТ (131,3±16,7 та 148,3±50,7 відповідно). Співвідношення АсАТ до АлАТ становило 1,3±0,1. Відмічалось більш часте підвищення як активності гаммаглутамілтранспептидази, так і лужної фосфатази, що в середньому склало 218,7±24,7 ОД/л та 390,7±75,4 ОД/л, відповідно.

*Таблиця 3.3.4.*

Середні значення показників біохімічного дослідження у хворих на НСV-асоційований декомпенсований ЦП

Показник	Група С (n=15)
АлАТ, ОД/л (N-до 41 ОД/л)	131,3±16,7
АсАТ, ОД/л (N-до 38 ОД/л)	148,3±50,7
Коефіцієнт де Рітиса (N- 0,9-1,7)	1,3±0,1
Лужна фосфатаза, ОД/л (64-306 ОД/л)	390,7±75,4
ГГТП, ОД/л (10-45 ОД/л)	218,7±24,7
Загальний білірубін, мкмоль/л (N-до 17 мкмоль/л)	119,1±28,3

Загальний білок, г/л (N-66-87 г/л)	65,6±2,9
Альбумін, г/л (N-35-52 г/л)	28,1±1,7
ПТІ, % (N- 85-110%)	62,1±2,7
Креатинін, мкмоль/л (53-112 мкмоль/л)	80,6±24,8
Сечовина, ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л)	6,4±2,5
Індекс APRI (відношення АСТ до кількості тромбоцитів)	2,8±0,6

У половини хворих на декомпенсований цироз печінки, асоційований із вірусом гепатиту С, виявлялося зниження рівня загального білку сироватки, що склало в середньому 65,6±2,9 г/л. Показники абсолютної кількості альбумінів були нижче норми (28,1±1,7 г/л). Протромбіновий індекс у більшій частині випадків (86,6%) був знижений, а середнє значення становило 62,1±2,7%.

Індекс APRI для пацієнтів з декомпенсованим перебігом захворювання склав в середньому – 2,8±0,6.

Таким чином, для декомпенсованого HCV-асоційованого цирозу печінки характерно наростання печінкової недостатності, портальної гіпертензії (розширення вен портальної системи і асцит в 100% випадків спостереження) з розвитком анемії (рівня гемоглобіну в 73,3% спостережень, кількості еритроцитів в 60,0%), тромбоцитопенії (в 66,6%), і геморагічного синдрому (кровоточивість слизових оболонок носа і ясен, синці на шкірі та кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу в 53,3% випадків спостережень).

#### **3.4. Порівняльна клініко-лабораторна характеристика хворих на HCV-асоційований цироз печінки в залежності від стадії захворювання.**

У цьому розділі представлені матеріали комплексного порівняльного аналізу клініко-лабораторних показників 139 хворих, що увійшли в дослідження, з підтвердженим діагнозом ХГС на стадії фіброзу та цирозу печінки. Всі хворі були розділені на три основні групи відповідно стадії ЦП та одну групу (контрольну): група А включала 38 пацієнтів (клас А за Чайлд-П'ю), група В – 51 пацієнт (клас В за Чайлд-П'ю) і група С – 15 пацієнтів (клас С за Чайлд-П'ю). Контрольна група включала 35 хворих на ХГС без ознак цирозу печінки. Середній вік хворих склав  $45,8 \pm 1,8$  року. Орієнтовна середня тривалість захворювання, яка визначалася за даними епідеміологічного анамнезу (вказівка на можливі фактори ризику інфікування в минулому, дата первинного виявлення позитивних маркерів HCV-інфекції та ознак ЦП за результатами лабораторно-інструментальної діагностики), склала  $12 \pm 1,3$  року. Звертає на себе увагу той факт, що найбільша кількість пацієнтів має субкомпенсований цироз печінки. Мабуть, це пояснюється тривалим латентним перебігом хронічної HCV-інфекції та маніфестацією її вже на стадії субкомпенсації циротичного процесу. Дана ситуація призводить до пізнього звернення хворих за медичною допомогою, коли вже розвинулися такі тяжкі ускладнення, як асцит, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та печінкова енцефалопатія.

Розподіл пацієнтів за статтю показав, що в усіх групах переважали чоловіки (дані представлені в табл. 3.4.1). При оцінці ризику розвитку цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит С в залежності від статі виявлено, що вірогідність трансформації процесу в ЦП вище у представників чоловічої статі – ВР склав 1,017 (95% ДІ, 0,830 – 1,264).

*Таблиця 3.4.1.*

Розподіл хворих за статтю та генотипом

Розподіл	Група А (n=38) абс.ч. (%)	група В (n= 51) абс.ч. (%)	Група С (n=15) абс.ч. (%)	Контрольна група (n=35) абс.ч. (%)



Розподіл за статтю	Чоловіки	26 (68,4%)	32 (62,7%)	9 (60,0%)	22 (62,9%)
	Жінки	12 (31,6%)	19 (37,2%)	6 (40,0%)	13 (37,1%)
Розподіл за генотипом	1 генотип	27 (71,05%)	40 (84,3%)	9 (60,0%)	19 (54,3%)
	3 генотип	11 (28,94%)	11 (15,7%)	6 (40,0%)	16 (45,7%)

При розрахунку ризику розвитку цирозу печінки, асоційованого з вірусом гепатиту С, в залежності від його генотипу, отримано, що ризик вищий у тих, пацієнтів, які інфіковані 1 генотипом – RR складає 1, 257 (95% ДІ, 0,984-1,606).

При визначенні серед 104 пацієнтів з HCV-асоційованим цирозом печінки, у яких встановлено присутність 1в генотипу вірусу (76 (73,01%) пацієнтів), поліморфізму ІЛ28В отримано наступні результати: частка генотипу СС склала 33,8%, СТ – 50,7%, ТТ – 15,5%. У контрольній групі відзначалася тотожна тенденція: генотип СС – 31,5%, СТ – 47,1%, ТТ – 21,1%.

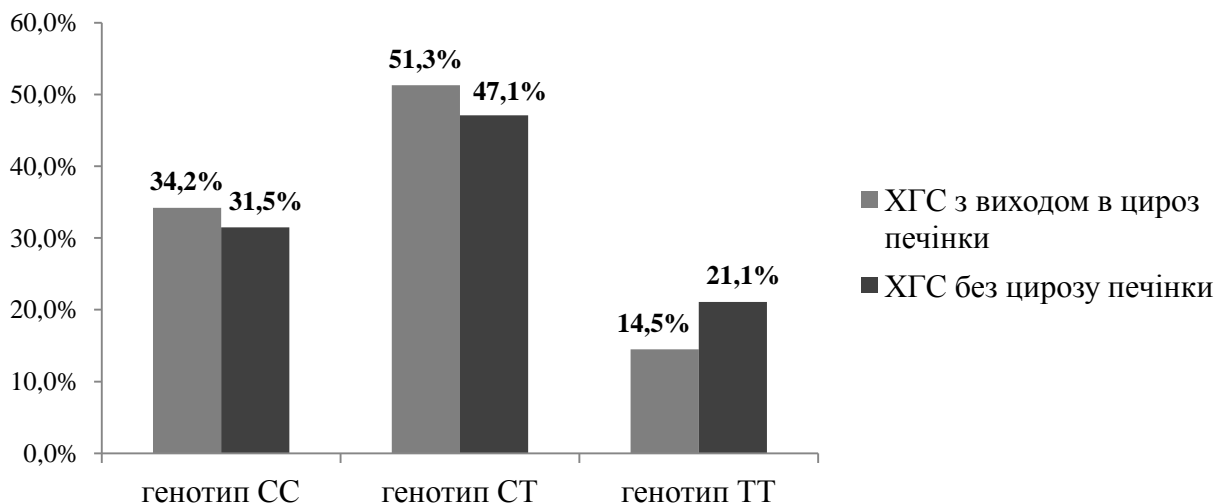


Рис. 3.4.1. Частота виявлення різних генотипів ІЛ28В у хворих на ХГС, 1в генотип, в залежності від наявності асоційованого цирозу печінки.

Результати дослідження клінічних та лабораторних показників при HCV-асоційованому цирозі печінки показали, що в міру наростання ступеня тяжкості патологічного процесу хворі достовірно частіше скаржилися на прояви астено-вегетативного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ; груп С та В:  $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), диспептичного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ; груп С та В:  $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), біль / тяжкість в правому підребер'ї (при порівнянні групи С та А:  $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ), у них частіше виявлялася ознаки геморагічного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ), набряково-асцитичного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ; груп С та В:  $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ), шкірний свербіж ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), субфебрилітет (при порівнянні груп С та В:  $r = 0,47$ ,  $p < 0,01$ ). При об'єктивному обстеженні частіше виявлялися «печінкові знаки», як при порівнянні групи В та А ( $r = 0,403$ ,  $p < 0,01$ ), так і груп В і С ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,01$ ). Дані представлені в табл. 3.4.1.

Порівнюючи частоту виявлення окремих синдромів та симптомів слід зауважити, що достовірної різниці при порівнянні пацієнтів з компенсованим цирозом печінки та пацієнтів контрольної групи виявлено не було. Серед них домінуючими скаргами були скарги на загальну слабкість, зниження апетиту та періодичну нудоту, відчуття важкості в правому підребер'ї. Така неяскрава вираженість клінічної симптоматики ще раз вказує на труднощі диференціації між хронічним гепатитом С на стадії початкового фіброзу та початкових проявів цирозу печінки. Слід зазначити, що тотожна тенденція відмічалася і при зіставленні показників хворих з суб- та декомпенсованим перебігом HCV-асоційованого цирозу печінки. Дані представлені в табл. 3.4.2

*Таблиця 3.4.2.*

Порівняльна характеристика клінічних проявів у хворих на ХГС з виходом в цироз печінки в залежності від його стадії

Симптоми/синдроми	Група А	група В	Група С	Контрольна

	(n=38) абс.ч. (%)	(n= 51) абс.ч. (%)	(n=15) абс.ч. (%)	група (n=35) абс.ч. (%)
«Печінкові знаки»	7 (18,4%)	24 (70,6%)* <sup>1-2</sup>	15 (100%)* <sup>1-3,3-4</sup>	-
Астеновегетативний синдром	24 (63,2%)	43 (84,3%)* <sup>1-2</sup>	15 (100%)* <sup>3-4,1-3</sup>	15 (42,9%)
Диспептичний синдром	16 (42,1%)	37 (72,5 %)* <sup>2-4, 1-2</sup>	13 (86,7%)* <sup>3-4,1-3</sup>	13 (37,1%)
Біль, відчуття важкості в правому підребер'ї	18 (47,4%)	35 (68,6%)	12 (80%)* <sup>3-4,1-3</sup>	14 (40,0%)
Геморагічний синдром	7 (18,4%)	19 (37,3%)	8 (53,3%)* <sup>3-4, *1-3</sup>	1 (5,7%)
Шкірний свербіж	-	9 (17,6%)	6 (40%)	-
Набряково-асцитичний синдром	8 (21,1%)	21 (47,1%)	15 (100%)* <sup>1-3, *3-4, **2-3</sup>	-
Субфебрилітет	6 (15,8%)	16 (31,4%)	11 (73,3%)* <sup>2-3, 1-3</sup>	3 (8,8%)

Примітка: \*p<0,05 \*\*p<0,01

Аналіз показників гемограми (табл. 3.4.3) показав, що зниження рівня еритроцитів (для жінок  $<3,5 \times 10^{12}/л$ , для чоловіків  $<3,9 \times 10^{12}/л$ ) спостерігалось у всіх групах хворих, причому в міру прогресування процесу частота виявлення еритроцитопенії значно зростала. Лейкоцитопенія, як прояв гіперспленізму, також зустрічалася у пацієнтів всіх груп, проте частіше у групі В порівняно з групою А. Зниження частоти виявлення лейкоцитопенії у хворих на декомпенсований перебіг цирозу печінки, обумовлений тим, що частіше у пацієнтів цієї групи відмічається тенденція до лейкоцитозу. При

відсутності явних ознак супутньої бактеріальної інфекції, показники, як правило, незначно перевищують верхню межу норму. З нашої точки зору, така гематологічна картина може бути обумовлена реакцією організму на активацію кишкової мікрофлори, що лежить в основі механізму наростання проявів печінкової енцефалопатії як одного з ведучих клінічних синдромів на цьому етапі захворювання. Окрім того, тенденція до підвищення рівня лейкоцитів частіше відмічалася у хворих з значним накопиченням вільної рідини в черевній порожнині. Тромбоцитопенія істотно частіше зустрічалася у пацієнтів групи С (66,6%) в порівнянні з групами В (52,9%) і А (13,1%). З показників загального аналізу крові також оцінювалося підвищення ШОЕ, причинами якого з одного боку міг виступати розвиток панцитопенії, з іншого – наявність диспротеїнемії за рахунок зниження рівня альбуміну і зростання фракції глобулінів. При порівнянні трьох груп виявлено, що відзначається тенденція до підвищення ШОЕ при збільшенні класу ЦП. Так, у першій групі дана ознака визначався у 55,2% пацієнтів, у другій групі – у 66,6%, в третій групі – у 73,3% обстежених. Дані представлені на рис. 3.4.1.

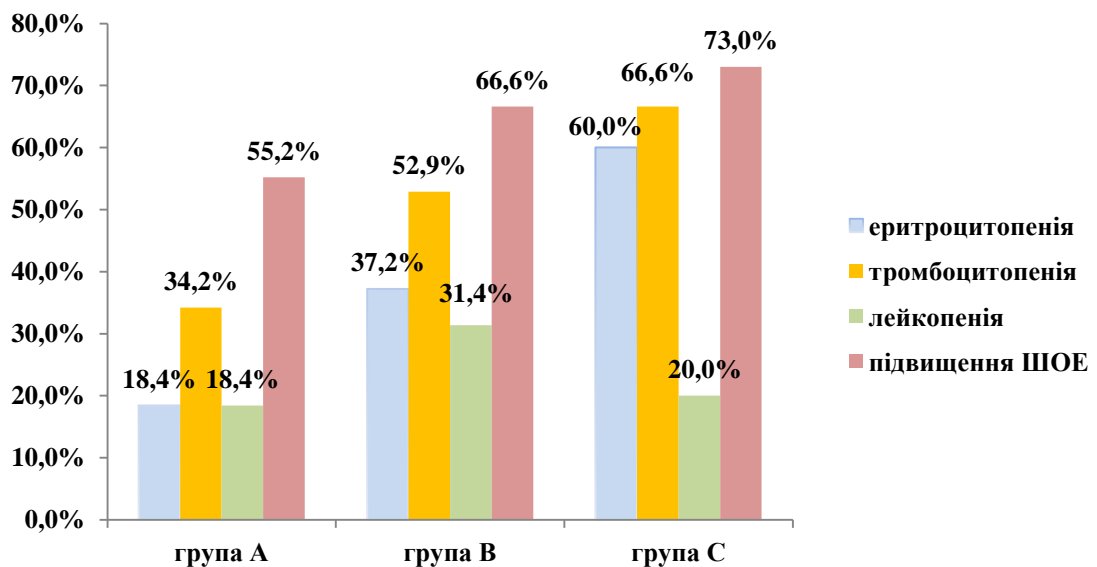


Рис. 3.4.1. Частота виявлення окремих гематологічних змін при порівнянні різних класів HCV-асоційованого цирозу печінки.

Подальший статистичний аналіз показав, що відносний ризик (RR) розвитку еритроцитопенії зростає при переході з одного класу ЦП в інший: так при порівнянні класу А та В цей показник склав 1,43 (95% ДІ, 1,027 – 2,015), класу В та С – 3,3 (95% ДІ, 1,170 – 9,303). Статистична вірогідність отриманих результатів виявилася достовірною ( $p < 0,05$ ), сила зв'язку середня ( $r = 0,284$ ). Ризик розвитку тромбоцитопенії також зростає при наростанні ступеню декомпенсації процесу: при порівнянні класу А та В становив 1,378 (95% ДІ, 0,964 – 1,971), сила зв'язку середня ( $r = 0,259$ ); при порівнянні класу В та С – 1,568 (95% ДІ, 0,602 – 4,082), сила зв'язку слабка ( $r = 0,163$ ).

Таблиця 3.4.3.

Порівняльна характеристика середніх величин показників загального аналізу крові у хворих на ХГС з виходом в цироз печінки в залежності від його стадії

Показник	Група А (n=38)	Група В (n= 51)	Група С (n=15)	Контрольна група (n=35)	Достовірність
Еритроцити ( $10^{12}/л$ )	4,17±0,8	3,81±0,6	3,3±1,1*	4,6±1,3*	$p < 0,05$
Гемоглобін (г/л)	138,7±28,3 *	115,4±18,9	96,1±28,4* #	141,6±17,4#	$p < 0,05$
Тромбоцити ( $10^9/л$ )	193,4±43,5 *	155,5±36,1	135±32,1* #	201,3±32,4#	$p < 0,05$
Лейкоцити ( $10^9/л$ )	4,6±0,9*	7,1±1,2	8,1±2,6*#	4,5±0,7#	$p < 0,05$
Паличкоядерні (%)	5,5±1,6	5,7±6,3	5,9±2,2	5,3±1,3	$p \geq 0,05$
Сегментоядерні	59,2±16,8	64,2±14,9	70,9±15,3	58,4±9,1	$p \geq 0,05$

(%)					
Еозинофіли (%)	2,3±0,7	2,1±0,5	2,2±0,8	2,2±0,3	p≥0,05
Моноцити (%)	4,6±1,3	3,7±0,9	2,4±0,8	4,8±1,1	p≥0,05
Лімфоцити(%)	28,2±8,1	24,6±5,7	19,4±7,4	30,1±4,3	p≥0,05
ШОЕ (мм/год)	20,3±4,3	25,4±4,4	25,6±9,8	17,3±3,4	p≥0,05

При оцінці показників біохімічного аналізу крові в групах хворих (табл. 3.4.4) встановлено, що вираженість цитолітичного синдрому, який оцінювався по зміні рівня АлАТ і АсАТ, зростала у В групі (174,5±45,2 ОД/л і 161,8±28,5 ОД/л відповідно) порівняно з групою А (136,8±37 ОД/л і 118,8±24,3 ОД/л відповідно), проте значно зменшуючись при порівнянні С групи з групою В (131,3 ± 16,7 ОД/л і 148,3±50,7 ОД/л відповідно). Тим не менше, виявлена різниця по середнім величинам амінотрансфераз при подальшому аналізі виявилася статистично незначущою (p≥0,05). Аналіз зміни коефіцієнта де Рітиса (співвідношення АлАТ/АсАТ) в залежності від стадії ЦП, який може використовуватися як неінвазивний маркер формування фіброзу, також не показав достовірної різниці між досліджуваними групами, на відміну від індексу APRI, який достовірно відрізнявся при порівнянні груп з суб- та декомпенсованим цирозом печінки з контрольною групою та групою хворих з компенсованим перебігом: 3,4±0,7 та 2,8±0,6 проти 0,8±0,1 та 1,7±0,4 відповідно.

Показники загального білірубіну виявилися вищими у пацієнтів групи С (115,1±18,3 мкмоль/л) в порівнянні з групою В (91,5±14,6 мкмоль/л), а в групі В значно превалювали над показниками А (31,9±7,3 мкмоль/л). За даними дослідження непоказовим для розмежування класу ЦП виявився рівень загального білка, який практично не відрізнявся в групах пацієнтів. Більш достовірна різниця була виявлена при порівнянні рівнів альбуміну,

який закономірно знижувався при прогресуванні стадії процесу: для групи А він склав  $38,4 \pm 1,2$  г/л; для груп В і С –  $33,6 \pm 1,3$  г/л і  $28,1 \pm 1,7$  г/л відповідно. Така ж тенденція спостерігалася і для показників ПТІ, які достовірно знижувалися у пацієнтів з цирозом класу С ( $62,1 \pm 2,7\%$ ) в порівнянні з групами В та А ( $69,9 \pm 2,3\%$  і  $77 \pm 2,4\%$ ).

Таблиця 3.4.4.

Порівняльна характеристика середніх величин показників біохімічного аналізу крові у хворих на ХГС з виходом в цироз печінки в залежності від його стадії

Показник	Група А (n=38)	Група В (n= 51)	Група С (n=15)	Контрольна група (n=35)	Достові рність
АлАТ, ОД/л (N-до 41 ОД/л)	$85,8 \pm 34,3$	$174,5 \pm 45,2$	$131,3 \pm 16,7$	$63,5 \pm 18,3$	$p \geq 0,05$
АсАТ, ОД/л (N-до 38 ОД/л)	$78,8 \pm 24,3$	$161,8 \pm 28,5$	$148,3 \pm 50,7$	$59,4 \pm 14,8$	$p \geq 0,05$
Коефіцієнт де Рітіса (N-0,9-1,7)	$0,92 \pm 0,1$	$0,98 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,1$	$0,94 \pm 0,1$	$p \geq 0,05$
Лужна фосфатаза, ОД/л (64-306 ОД/л)	$201,02 \pm 51,4$ *	$343,3 \pm 74,6$	$390,7 \pm 75,4^*$ #	$185 \pm 56,7^{\#}$	$p < 0,05$
ГГТП, ОД/л (10-45 ОД/л)	$157,4 \pm 17,8^*$	$237,5 \pm 23,1$	$218,7 \pm 24,7^*$ #	$89,6 \pm 19,8^{\#}$	$p < 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль/л (N-до 20,5 мкмоль/л)	$21,3 \pm 4,3^*$	$91,5 \pm 14,6$	$115,1 \pm 18,3^*$	$15,4 \pm 5,6$	$p < 0,05$

Загальний білок, г/л (N-66-87 г/л)	75,6±2,2	64,9±12,9	65,6±2,9	76,4±2,1	p≥0,05
Альбумін, г/л (N-35-52 г/л)	38,4±1,2*	33,6±1,3	28,1±1,7*#	42,1±1,3#	p<0,05
ПТІ, % (N- 85-110%)	77±2,4#	69,9±2,3	62,1±2,7#*	87,7±2,8*	p<0,05
Креатинін, мкмоль/л (53-112 мкмоль/л)	78,5±21,2	68,4±18	80,6±24,8	73,5±14,5	p≥0,05
Сечовина, ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л)	5,3±1,4	4,2±1,1	6,4±2,5	5,2±1,2	p≥0,05
Індекс APRI (відношення АСТ до кількості тромбоцитів)	1,682±0,39#	3,371±0,7#*	2,772±0,6	0,769±0,08*	p<0,05

Окрім вище зазначених параметрів була зроблена спроба простежити наявність та вплив супутнього метаболічного синдрому на особливості клінічного перебігу HCV-асоційованого цирозу печінки. МС у хворих з хронічним гепатитом С, може бути з одного боку обумовлений власне впливом вірусу (доведена роль 1в генотипу в розвитку інсулінорезистентності (ІР) – основної складової метаболічного синдрому), з іншого порушенням процесів обміну глюкози при циротичній трансформації печінки, що також призводить до розвитку ІР.

В ході дослідження присутність метаболічного синдрому у включених у дослідження хворих встановлювалася згідно критеріїв міжнародної



діабетичної асоціації (IDF, 2005): абдомінальне ожиріння (окружність талії більше 94 см для чоловіків і більше 80 см для жінок – для європеїдної раси) в поєднанні як мінімум двох з наступних чотирьох факторів:

- підвищення рівня тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії;
- зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і менше 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування;
- підвищення артеріального тиску: систолічного артеріального тиску понад 130 мм рт.ст. або діастолічного АТ більше 85 мм рт.ст., або антигіпертензивна терапія.
- підвищений рівень глікемії натще ( $>5,6$  ммоль/л).

Метаболічний синдром був діагностований у 13 (34,2%) пацієнтів з компенсованим перебігом захворювання та у 29 (43,9%) – з суб- та декомпенсованим перебігом, відповідно 20 (39,2%) та 9 (40,0%). В контрольній групі частота виявлення метаболічного синдрому склала – 22,9% (8 хворих з 35). Результати представлені на рис. 3.4.3

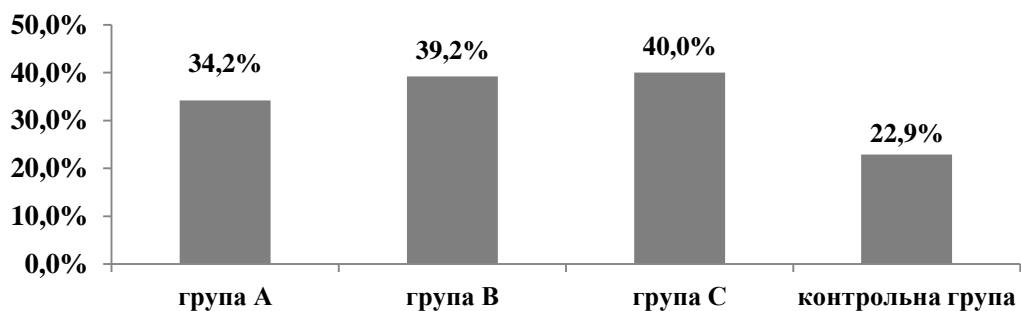


Рис. 3.4.3. Частота виявлення супутнього метаболічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С з виходом в цироз печінки в залежності від його стадії.

Розрахунок ризику розвитку (RR) супутнього метаболічного синдрому при розвитку цирозу печінки виявив, що вірогідність його розвитку з переходом хронічного гепатиту у ЦП зростає – RR склав 1,206 (95% ДІ, 1,004 – 1,448).

Середні величини кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю на першому році спостереження у хворих з супутніми метаболічними розладами виявилися незначно вищі в порівнянні з хворими без супутніх метаболічних розладів як для групи з ЦП класу А ( $5,9 \pm 0,8$  проти  $5,7 \pm 0,6$  відповідно), так і для групи з ЦП класу В-С ( $9,8 \pm 0,7$  проти  $9,5 \pm 0,3$  відповідно). Оскільки за попередніми спостереженнями клінічний перебіг суб- та декомпенсованого ЦП суттєво не відрізнявся, а кількість пацієнтів з МС в групі С складала незначну частку, було вирішено при оцінці впливу МС на перебіг ЦП об'єднати пацієнтів груп В та С.

При порівнянні показників на третьому році виявилось, що ступінь наростання балів достовірно збільшується у пацієнтів із супутнім МС як при компенсованому перебігу ( $6,8 \pm 0,4$  проти  $5,9 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ ) так і при суб-, декомпенсованому перебігу ( $11,3 \pm 0,5$  проти  $9,8 \pm 0,7$ ,  $p < 0,05$ ). Тенденція до збільшення показників спостерігалася і для пацієнтів без МС, але достовірної різниці отриманих результатів виявлено не було. Дані представлені в таблиці 3.4.5.

*Таблиця 3.4.5.*

Динаміка середніх показників кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю у хворих на HCV-асоційований цироз печінки в залежності від наявності чи відсутності супутнього метаболічного синдрому

Клас ЦП		Середні значення кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю	
		1 рік спостереження	3 рік спостереження
Клас А	Без супутнього метаболічного синдрому	$5,7 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,3$
	Наявний супутній метаболічний синдром	$5,9 \pm 0,6^*$	$6,8 \pm 0,4^*$
Клас В-С	Без супутніх метаболічних факторів	$9,5 \pm 0,3$	$10,1 \pm 0,7$

	Без супутнього метаболічного синдрому	9,8±0,7*	11,3±0,5*
--	---------------------------------------	----------	-----------

Примітка: \*p<0,05

В цілому за перші три роки спостереження зростання на 1-2 бали згідно критеріїв класифікації Чайлд-П'ю спостерігалось у 4 (7,8%) хворих з супутніми метаболічними розладами та у 6 (11,3%) пацієнтів без супутніх метаболічних розладів. Зростання на 3-4 бали за обраний період часу відзначалось у 12 (23,5%) пацієнтів з метаболічним синдромом та у 4 (7,5%) пацієнтів без нього (див. рис. 3.4.4). Отримані дані свідчать, що ступінь прогресування змін за однаковий час спостереження буде значно більше виражений при наявності супутнього метаболічного синдрому, що обов'язково має враховуватись при визначенні тактики ведення пацієнтів даної категорії, особливо в умовах коли противірусна терапія з певних причин не може бути призначена.

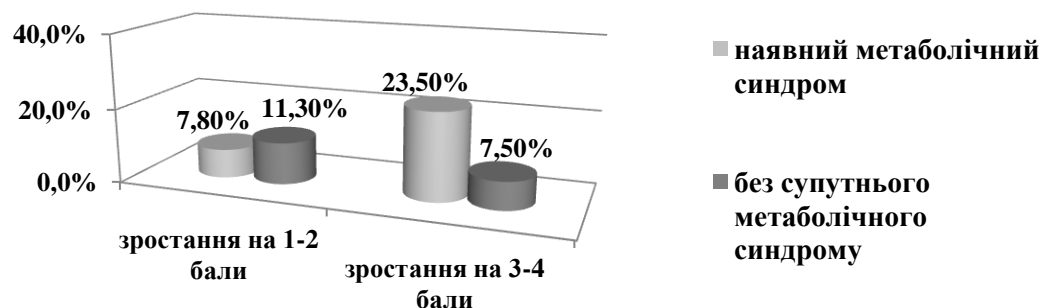


Рис. 3.4.4. Ступінь прогресування компенсованого цирозу печінки в залежності від наявності супутнього метаболічного синдрому.

Нами також було проаналізовано вплив наявності/відсутності МС на розвиток епізодів декомпенсації у хворих на HCV-асоційований цироз печінки класу В-С. Середні показники кількості епізодів декомпенсації за три роки спостереження склали: 2,3±0,3 у хворих з супутніми метаболічними розладами проти 2,1±0,1 у хворих без супутніх метаболічних розладів за перший рік спостереження, 1,8±0,1 проти 2,0±0,4 відповідно за другий рік

спостереження та  $2,8 \pm 0,4$  проти  $3,1 \pm 0,2$  за третій рік спостереження. Дані представлені на рис. 3.4.5.

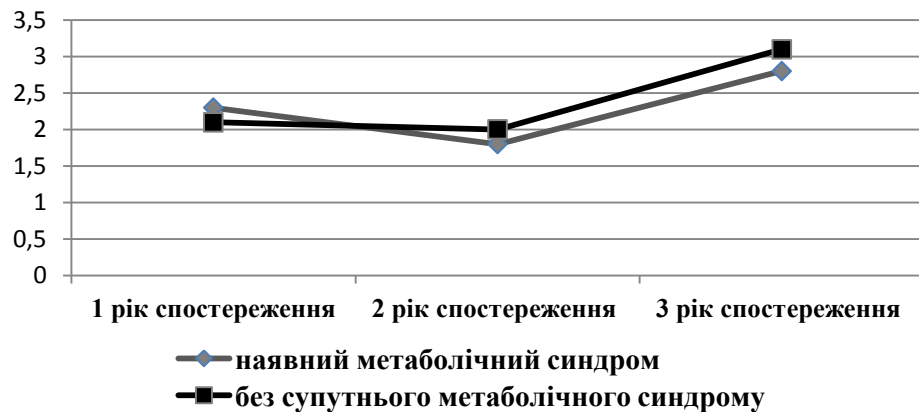


Рис. 3.4.5. Частота розвитку декомпенсації захворювання у хворих на HCV-асоційований цироз печінки (клас В-С за Чайлд-П'ю) в залежності від наявності/відсутності супутнього метаболічного синдрому.

Виявилось, що на стадії ЦП класу В-С за Чайлд-П'ю вплив метаболічних розладів вже не відіграє першочергової ролі в особливостях перебігу захворювання. Більш вагомим значення набувають такі фактори, як порушення дієтичних рекомендацій, вживання гепатотоксичних препаратів (яскравим прикладом слугує зловживання парацетамолу при ГРВІ) тощо. Обумовлено це тим, що при більш тяжкому та глибокому ураженні структур печінки, коли критично зменшується кількість функціонуючих гепатоцитів в умовах вкрай порушеної цитоархітекτονіки, супутні метаболічні порушення перестають суттєво визначати ступінь клінічної маніфестації. Вони залишаються фоновим станом, який на термінальній стадії вже не є визначальним.

#### Клінічний приклад.

Хвора Л., 32р., (карта стаціонарного хворого № 3808), поступила до гепатологічного відділення МКЛ №15 27.03.12р. з ЛШМД, де перебувала з підозрою на механічну жовтяницю. Після отримання маркерів ВГ з діагнозом хронічний вірусний гепатит мікст – гепатит В+С була переведена з метою

дообстеження та вибору подальшої тактики лікування. Пред'являла скарги на помірну загальну слабкість, зниження апетиту, тяжкість/дискомфорт в правому підребер'ї, жовтушність шкірних покривів.

З анамнезу відомо, що раніше на гепатити не обстежувалась, але відмічає появу епізодів жовтяниці та відчуття важкості в правому підребер'ї з 2004 року. Парентеральний анамнез – оперативне втручання з приводу пупочної киля в 2010 році.

За період спостереження в гепатологічному центрі рівень загального білірубіну коливався в межах 210 – 99,4 – 85,4 ммоль/л, рівень активності АлАТ 220 – 210 – 88,1–104 Од/л, АСТ 136 – 179 – 73 – 88 Од/л, показники ПТТ 64 – 70 – 64 – 76%. Рівень ГГТП склав 90,3 Од/л, альбуміну – 25 г / л. Індекс НОМА – 4,2.

В загальному аналізі крові звертало увагу значне підвищення ШОЕ: 54 – 45 мм/год та тромбоцитопенія ( $125 \times 10^9$ /л).

Маркерна діагностика: HBsAg, antiHBcor IgM – негативний, antiHBs Ab+, antiHAV IgG+, antiHCV IgG+, PCR RNA+ (3 генотип). Вірусне навантаження –  $3,41 \times 10^5$  МО/мл.

При об'єктивному огляді ознак енцефалопатії не виявлено, за результатами психометричного тестування діагностовано латентну печінкову енцефалопатію. За даними УЗД печінка значно збільшена, передньозадній розмір правої долі – 22,7 см, лівої – 11,0 см. Паренхіма печінки з недостатньо чіткою, розмитою структурою, підвищеної акустичної щільності. Виражене дистальне затухання ультразвуку (як ознака стеатогепатиту). Судинний малюнок збіднений, наявне розширення ворітної вени (1,57 см). Селезінка значно збільшена ( $S_{\max} - 115 \text{ см}^2$ ). Селезінкова вена розширена до 0,9 см. В малому тазу помірна кількість вільної рідини – до 300 мл.

Аналізуючи даний клінічний випадок можна стверджувати, що у хворої мав місце вперше виявлений хронічний гепатит С (3а генотип), А2-3, F4 (METAVIR) з виходом в цироз печінки, клас В за Чайлд-П'ю. Ускладнення: асцит, початкові явища портальної гіпертензії.

Кількість балів за шкалою Чайлд-П'ю склала 9.

### 3.5 Резюме

Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна зробити наступне узагальнення.

Клінічний перебіг цирозу печінки, асоційованого з вірусом гепатиту С, характеризується закономірним зростанням частоти клінічних проявів зі зростанням ступеню декомпенсації, що відповідає даним світової літератури. Але в той же час привертає увагу той факт, що при порівняльному аналізі не виявляється суттєвої різниці між клінічною маніфестацією хронічного гепатиту С та компенсованого HCV-асоційованого цирозу печінки. Окрім того, відповідні особливості характеризують і особливості перебігу ЦП класу В та С.

При порівняльному вивченні загальноклінічних показників крові виявлені достовірно нижчі значення гемоглобіну, еритроцитів і тромбоцитів у хворих на стадії декомпенсованого цирозу печінки. Для цієї групи також була характерна тенденція до наростання кількості лейкоцитів (хоча за нашими даними вони лише незначно перевищували верхню межу норми), прискорення ШОЕ. Достовірна різниця була виявлена при порівнянні ЦП класу С та А, в той час як суб- та декомпенсований перебіг захворювання статистично не відрізнялися за отриманими показниками. Визначальним є те, що показники загального аналізу крові у хворих без ЦП та з компенсованим перебігом цирозу печінки перебували практично у межах норми, виключенням виступав лише частіший розвиток тромбоцитопенії.

У ході аналізу динаміки біохімічних показників крові встановлено, що у хворих на цироз печінки на тлі хронічного гепатиту С мали місце достовірно вищий рівень гіпербілірубінемії і наростання цитолітичного синдрому при компенсованому та субкомпенсованому перебігу, в порівнянні з контрольною групою, та його зниження при переході в клас С, що може бути

обумовлене значною перебудовою цитоархітекtonіки печінки та критичним зниженням кількості функціонуючих гепатоцитів. Відмічено статистично достовірне зростання частоти холестатичного компоненту (за підвищенням рівня лужної фосфатази та ГГТП, клінічно – поява шкірного свербіжу на тлі жовтяниці) у хворих з декомпенсованим перебігом захворювання в порівнянні з хворими на компенсований ЦП.

Коефіцієнт де Рітіса достовірно був вищий в групі з компенсованим цирозом печінки ( $p > 0,05$ ) на відміну від хворих без ЦП. Відмічена тенденція до його зростання при підвищенні класу ЦП, але статистичної різниці при співставленні показників виявлено не було. З інших неінвазивних маркерів фіброзу та цирозу печінки була оцінена прогностична цінність індексу APRI. В результаті проведеного аналізу встановлено, що у пацієнтів з компенсованим перебігом захворювання показник індексу знаходиться в межах від 1,0 до 2,0. У 26 (68,4%) пацієнтів його значення перебувало в межах від 1,0 до 2,0, у решти пацієнтів (12 (31,6%) – перевищували 2,0. Слід зазначити, що у хворих з високим значенням індексу APRI відмічалися досить низькі показники рівня тромбоцитів ( $< 90 \times 10^9/\text{л}$ ). У пацієнтів з субкомпенсованим перебігом індекс APRI знаходився в межах від 2 до 4 (66,7%). Закономірним є зниження індексу при декомпенсованому цирозу печінки, оскільки за результатами наших спостережень, для пацієнтів цієї категорії характерно зниження активності цитолітичних ферментів.

В ході проведеного аналізу також було показано, що супутній метаболічний синдром частіше відзначається у хворих на HCV-асоційований цироз печінки з розвитком суб-/декомпенсованого перебігу. Отримані дані за період трирічного спостереження вказують, що за умови їх наявності частіше спостерігається збільшення класу ЦП відповідно до критеріїв шкали Чайлд-П'ю (аналіз зростання суми балів), а перебіг захворювання характеризується більш вираженим темпом прогресування в порівнянні з пацієнтами, у яких метаболічний синдром не визначався. В той же час встановлено, що при досягненні суб/декомпенсованого перебігу супутній метаболічний синдром

перестає визначати клінічні особливості перебігу захворювання і не справляє впливу на частоту розвитку епізодів декомпенсації.

#### Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Безродная А.В. Клинико-лабораторные особенности течения HCV-ассоциированного цирроза печени в зависимости от его стадии // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – випуск №1. – с. 41-44. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*
2. Безродна О.В. Метаболічні розлади та їх вплив на перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки // Всеукраїнський науково-практичний медичний журнал «Інфекційні хвороби» - 2014. – №3 (77). – с. 34-37. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку).*
3. Кондратюк Л. О. Вплив кріоглобулінемічного синдрому та інсулінорезистентності на прогресування цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Кондратюк, О. В. Безродна, О. В. Кулеш. // Лікарська справа. – 2014. – №1. – С. 91–98. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*
4. Кондратюк Л.О., Безродна О.В., Сукач М.М. Етіологічна структура цирозів печінки // «Медична наука та практика XXI століття»: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції – 2013. – с. 73-74 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку).*



5. Безродна О.В. Мінімальна печінкова енцефалопатія у хворих на HCV-асоційований цироз печінки // Український науково-медичний молодіжний журнал, спец. випуск №1, – 2012. – с 81-82 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку)*.

## РОЗДІЛ 4

### ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ УЗД ТА ФЕГДС У ХВОРИХ НА НСВ-АСОЦІЙОВАНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

#### 4.1. Дані ультразвукового дослідження хворих на ХГС з виходом в цироз печінки в залежності від його стадії.

Всім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось комплексне УЗД органів черевної порожнини в 2D та 3D+PD режимі.

В ході дослідження було проаналізовано частоту виникнення окремих змін при проведенні ультразвукового дослідження в режимі «сірої шкали» у хворих на НСВ-асоційованого ЦП в залежності від його стадії (табл. 4.1.1). До уваги були взяті ті показники, на які в першу чергу звертають увагу лікарі будь-якого профілю при оцінці стану печінки: збільшення розмірів печінки та селезінки, розширення портальної та селезінкової вени, наявність вільної рідини в черевній порожнині. Нами був проведений насамперед аналіз даних УЗД, доступних для використання в умовах первинної ланки медичної допомоги, коли не має можливості застосовувати доплерографію судин портальної системи для ранньої діагностики портальної гіпертензії.

*Таблиця 4.1.1.*

Частота виявлення змін окремих показників при УЗД хворих на хронічний гепатит С з виходом в цироз печінки в залежності від ступеню прогресування процесу

Показник	Група А (n=38) абс.ч. (%)	Група В (n= 51) абс.ч. (%)	Група С (n=15) абс.ч. (%)	Контрольна група (n=35) абс.ч. (%)
Збільшення розмірів печінки	30 (78,9%)	47 (90,2%)	14 (93,3%)*	18 (51,4%)*
Збільшення площі селезінки	31 (81,6%)#	48 (94,1%)	15 (100%)*	16 (45,7%)*#

Частота розширення v. portae	23 (60,5%)*	42 (80,4%)	15 (100%)*#	20 (57,1%)#
Частота розширення v. lienalis	21 (55,3%)*	43 (84,3%)	15 (100%)*#	19 (54,3%)#
Асцит	3 (7,9%)	32 (62,7%)	15 (100%)	-

Примітка: #,\* -  $p < 0,05$

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що збільшення розмірів печінки зустрічається частіше при зростанні класу цирозу, але достовірна різниця була виявлена лише при порівнянні контрольної групи та групи С (декомпенсований ЦП) – 93,3% проти 51,4% відповідно ( $t=3,89$ ). Звертає увагу той факт, що майже у п'ятій частини хворих з ЦП класу А за Чайлд-П'ю (21,2%) розміри печінки не перевищували середньостатистичну норму, а у 1 (6,7%) пацієнта з цирозом класу С спостерігалось навпаки зменшення розмірів печінки – тобто, ознаки атрофічного цирозу. Збільшення площі селезінки виявляється достовірно частіше при наявності ЦП будь-якого класу в порівнянні з контрольною групою хворих (100%, 94,1% та 81,6% проти 45,7% відповідно), в той час як порівняння частоти виявлення ознаки між групами з різним ступенем прогресування цирозу суттєвої різниці не показало. Сонографічні ознаки наявності портальної гіпертензії, такі як розширення діаметру портальної та селезінкової вени, зустрічалися частіше при порівнянні групи С (декомпенсований ЦП) з групою А та контрольною групами (100% проти 60,5% та 57,1% для v. portae відповідно та 100% проти 55,3% та 54,3% відповідно для v. lienalis,  $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що у 4 (6,1%) хворих з класом ЦП В-С за Чайлд-П'ю, не дивлячись на виразні клінічні прояви цирозу, розширення ворітної вени було виражено незначно, а превалювало власне значне розширення селезінкової вени.

Виявлення вільної рідини в черевній порожнині частіше спостерігалось у пацієнтів з декомпенсованим ЦП в порівнянні з субкомпенсованим та компенсованим перебігом захворювання (100% проти 62,7% та 7,9% відповідно,  $p < 0,05$ ).

При аналізі змін, що виявлялися при ФЕГДС дослідженні, враховувалися ті, які свідчили про наявність синдрому портальної гіпертензії, а саме портальна гастропатія та варикозне розширення вен стравоходу (табл. 4.1.2). Отримані результати вказують, що при зростанні класу цирозу обидва досліджувані показники спостерігаються частіше. Проте статистично вірогідна різниця була отримана лише при порівнянні даних пацієнтів з декомпенсованим ЦП та компенсованим ЦП (100% проти 47,4% для варикозного розширення вен стравоходу та 100% проти 31,4% для портальної гастропатії, відповідно) та результатів пацієнтів з субкомпенсованим та компенсованим ЦП (76,4% проти 47,4% для варикозного розширення вен стравоходу та 64,7 проти 31,4% для портальної гастропатії, відповідно). Статистично достовірної різниці між показниками груп В (субкомпенсований ЦП) та С (декомпенсований ЦП) виявлено не було.

*Таблиця 4.1.2.*

Частота виявлення змін при проведенні ФЕГДС у хворих на НСВ - асоційований цироз печінки в залежності від його стадії

Показник	Група А (n=38) абс.ч. (%)	Група В (n= 51) абс.ч. (%)	Група С (n=15) абс.ч. (%)	Достовірність
Варикозне розширення вен стравоходу	18(47,4%)*#	39 (76,4%)#	15 (100%)*	* $p < 0,01$ # $p < 0,05$

Ознаки портальної гастропатії	16(31,4%)*#	33 (64,7)#	15 (100%)*	* p<0,01 # p<0,05
-------------------------------------	-------------	------------	------------	----------------------

Аналіз ступеню варикозного розширення вен стравоходу показав, що у хворих групи А (компенсований перебіг) в переважній більшості (78,9%) виявляється I ступінь розширення, тоді як II ступінь спостерігався лише у 21,1% пацієнтів. Субкомпенсований перебіг захворювання характеризувався превалюванням II (23,5%) та III (76,5%) ступенів змін, а декомпенсований – III (20,0%) та IV (80,0%) ступенями варикозного розширення вен стравоходу (табл. 4.1.3).

*Таблиця 4.1.3.*

Частота виявлення різного ступеню варикозного розширення вен стравоходу у хворих досліджуваних груп

Ступінь варикозного розширення вен стравоходу	Група А (n=38) абс.ч. (%)	Група В (n= 51) абс.ч. (%)	Група С (n=15) абс.ч. (%)
I	30 (78,9%)	–	–
II	8 (21,1%)	12 (23,5%)	–
III	–	39 (76,5%)	3 (20,0%)
IV	–	–	12 (80,0%)

## 4.2 Резюме.

Зростання класу цирозу печінки відповідно до критеріїв Чайлд-П'ю у хворих на хронічний гепатит С характеризується змінами, що можливо чітко простежити за допомогою таких інструментальних досліджень, як ФЕГДС та ультразвукове дослідження. В ході проведеного аналізу показано, що наростання ступеню декомпенсації процесу супроводжується частішим

виявленню сонографічних ознак портальної гіпертензії таких, як розширення діаметру селезінкової та портальної вен, наявності вільної рідини в черевній порожнині. Звертають на себе увагу збільшення площі селезінки та власне печінки при зростанні класу цирозу, але в той же час потрібно пам'ятати про можливість наявності у пацієнтів з декомпенсованим HCV-асоційованим ЦП ознак атрофічного цирозу, а також нормальних розмірів печінки у хворих на компенсований ЦП за даними УЗД. Відмічена статистично достовірна різниця виявлення збільшення площі селезінки при порівнянні пацієнтів з компенсованим перебігом цирозу печінки та хронічним гепатитом С без ознак ЦП (81,6% проти 45,7%,  $p < 0,05$ ), при відсутності різниці за виявленням частоти збільшення розмірів печінки. Це наголошує про необхідність з обережністю оцінювати показники переднього-заднього розміру правої та лівої долі печінки, не залишаючи поза увагою й зміни власне в паренхімі. Також звертав увагу той факт, що у хворих на суб- та декомпенсований цироз печінки (6,1% хворих) прояви портальної гіпертензії превалювали власне у розширенні селезінкової вени, в той час як розширення портальної вени було незначним.

Серед основних ознак підвищення тиску в системі портальної вени при проведенні ФЕГДС звертають на себе увагу наступні: варикозне розширення вен стравоходу та портальна гастропатія. Останні виявляються вже на стадії компенсованого ЦП та зі зростанням класу ЦП спостерігається як збільшення частоти їх виявлення, так і ступеню прогресування змін. Проте відсутність змін у половини хворих (52,6%) при наявності ЦП класу А ще раз стверджує той факт, що оцінка показників ізольовано без комплексного підходу до обстеження пацієнтів даної категорії є неприпустимою, і може стати причиною хибно встановленого діагнозу, а отже й хибно обраної тактики ведення.

1. Голубовська О. А. Динаміка змін при УЗД та ФГДС у хворих на HCV-асоційований компенсований цироз печінки залежно від його стадії / О. А. Голубовська, О. В. Безродна, М. Ч. Корчинський. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2014. – С. 120–126. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОМПЕНСОВАНИЙ НСV-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

#### **5.1. Ефективність специфічної ПВТ у хворих на компенсований НСv-асоційований цироз печінки: вірусологічна відповідь.**

На сьогодні існують досить ефективні методи лікування хронічного вірусного гепатиту С, проте успіх терапії залежить від багатьох факторів, найважливішими з яких є своєчасне виявлення захворювання, чітке визначення показань і протипоказань до проведення специфічної протівірусної терапії. Основним завданням при лікуванні пацієнтів з цією патологією є досягнення елімінації збудника, тобто стійкої вірусологічної відповіді, що дозволить знизити ризик або уникнути розвитку термінальної стадії захворювання печінки та пов'язаних з нею ускладнень. Сучасний стандарт протівірусної терапії ХГС включає застосування пегильованого інтерферону (пег-ІФН)  $\alpha$  у поєднанні з рибавірином, при визначенні у пацієнта 1 генотипу вірусу – в поєднанні з одним із препаратів інгібіторів протеаз. Тривалість терапії визначається генотипом вірусу, а також швидкою вірусологічною відповіддю.

Згідно з даними літератури призначення комбінованої терапії пег-ІФН  $\alpha$ -2a або  $\alpha$ -2b в поєднанні з рибавірином забезпечує досягнення СВВ у 40% - 50% пацієнтів з 1 генотипом і у 80% у пацієнтів з генотипами 2-3 [4, 5]. Проте принаймні у 50% пацієнтів з 1 генотипом, який є найбільш поширеним у західному світі (60-90% інфікованих) відповіді на ПВТ так і не вдається досягти. Згідно з результатами різних клінічних досліджень провідне значення для досягнення СВВ має з одного боку наявність прихильності до терапії, з іншого – дотримання дози препаратів, що особливо помітно на прикладі, так званих, "важких для лікування" пацієнтів (інфіковані 1 генотипом ВГС, пацієнти з початково високим рівнем вірусного



навантаження). Враховуючи особливості збудника, його внутрішньоклітинне розташування, здатність індукувати імуноопосередковані реакції, стає очевидним, що призначення препаратів для його елімінації пов'язане з рядом тяжких побічних ефектів. Останнє, зрештою, стає основною причиною зниження прихильності до лікування, а також призводить до високих показників зниження дози і припинення лікування в клінічних дослідженнях і на практиці.

Серед побічних ефектів комбінованої терапії гематологічні порушення, такі як анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія, займають провідне місце і обумовлюють необхідність зниження дози у майже 40% пацієнтів з наступним зниженням частоти досягнення СВВ на 10-20% [133,134]. Розвиток нейтропенії при лікуванні інтерферонами обумовлений в першу чергу розвитком мієлосупресії, яка додатково може посилюватися пригніченням кістковомозкового кровотворення як безпосередньо в результаті дії вірусу, так і за рахунок виражених фібротичних змін у печінці. Відзначено, що кількість нейтрофілів знижується різко протягом перших двох тижнів терапії, з подальшою стабілізацією на певному рівні протягом терапії, і швидко повертається до початкового рівня після припинення лікування. При призначенні стандартної дози пег-ІФН абсолютна кількість нейтрофілів часто знижується на 30-50% порівняно з вихідним значенням, що в свою чергу обумовлює скорочення дози в середньому у 24% і 18% пацієнтів, які отримували пег-ІФН  $\alpha$ -2a і  $\alpha$ -2b, відповідно.

В нашому дослідженні специфічну комбіновану ПВТ препаратами пегильованого інтерферону альфа-2в та рибавіріну отримали 58 пацієнтів на ХГС. Серед них було 36 (62,1%) пацієнтів інфікованих 1 генотипом ВГС та 22 (37,9%) пацієнти інфікованих 3 генотипом ВГС. В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС (EASL, 2011) на наступних етапах [124-126]:

- 4 тиждень лікування – оцінювались досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ),
- 12 тиждень – ранньої вірусологічної відповіді;
- 24-48 тиждень – безпосередньої вірусологічної відповіді;
- 24 тиждень після закінчення терапії – стійкої вірусологічної відповіді.

Також паралельно з оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді у відповідних часових точках спостереження.

Серед пацієнтів, яким була призначена ПВТ, у 28 захворювання перебувало на стадії компенсованого цирозу печінки (група I), у 30 – діагностований ХГС без ознак ЦП (контрольна група). В I групі переважав 1 генотип ВГС – виявлений у 20 (71,4%) пацієнтів. В контрольній групі також відмічалось хоч і незначне, але переважання 1 генотипу 16 (53,3%). Відповідно 3 генотип ВГС виявлений у 8 (28,6%) пацієнтів основної групи та у 14 (46,7%) контрольної. Відзначається майже однаковий розподіл між генотипами в контрольній групі, що можливо вплине на співсталенність отриманих результатів.

Аналіз ефективності ПВТ серед 58 пролікованих пацієнтів при розподілі по генотипах ВГС наведений у таблиці 5.1.1.

*Таблиця 5.1.1.*

Ефективність ПВТ у хворих на ХГС в залежності від генотипу ВГС

Вірусологічна відповідь	Загальна (n=58)		1 генотип (n=36)		3 генотип (n=22)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
ШВВ	20	34,4	4	8,3	16	72,7
РВВ	23	29,6	5	13,8	18	81,8
СВВ	36	62,1	16	44,4	18	81,8

Проведений аналіз ефективності стандартної ПВТ в залежності від наявності ЦП встановив, що рання елімінація вірусу частіше виявлялась у хворих контрольної групи в порівнянні із пацієнтами І групи. Так, ШВВ серед хворих І групи виявлялась рідше та була досягнута лише у 5 (17,9%) хворих І групи, в той час, як серед хворих контрольної групи – виявлялась у 15 (60,0%).

Серед усіх хворих з підтвердженим діагнозом хронічного гепатиту С з виходом в компенсований цироз печінки переважав 1 генотип вірусу, виявлений у 20 (71,4%) пацієнтів. Метаболічний синдром діагностований у 9 (32,1%) пацієнтів з компенсованим перебігом HCV-асоційованого ЦП. Стійка вірусологічна відповідь була досягнута у 9 з 21 (42,9%) пацієнтів без супутнього метаболічного синдрому та у 3 з 9 (33,3%) з наявним метаболічним синдромом. Хоча отримана різниця не є статистично достовірною ( $p > 0,05$ ,  $t = 0,48$ ), все ж таки відмічена тенденція до зниження частоти досягнення СВВ при наявності супутнього МС. Окрім того, подальший аналіз дозволив встановити, що відносний ризик невідповіді на стандартну ПВТ у хворих на компенсований перебіг HCV-асоційованого ЦП з супутнім МС, зростає при наявності останнього і складає: RR – 1,071 (95% ДІ, 0,717 – 1,602).

Біохімічна відповідь була отримана у 19 з 21 (90,5%) хворих на ХГС з виходом у компенсований ЦП, перебіг якого не ускладнений наявним метаболічним синдромом, та у 6 з 9 (66,7%) хворих з діагностованим супутнім МС. Отримані результати представлені на рис. 5.1.1.

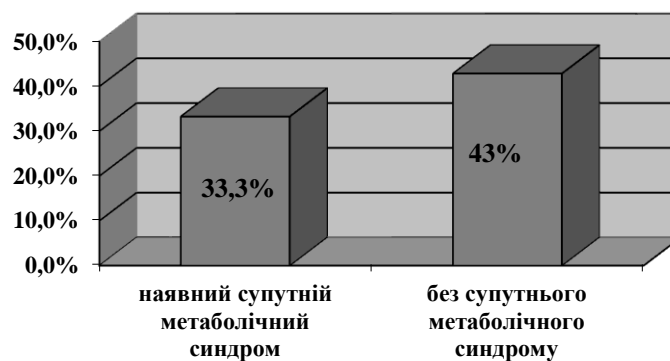


Рис. 5.1.1. Частота досягнення СВВ у хворих на компенсований НСV-асоційований цироз печінки в залежності від наявності чи відсутності супутнього метаболічного синдрому.

Отримані результати дають змогу зробити висновок, що наявний метаболічний синдром у хворих на хронічний гепатит С з виходом в компенсований ЦП зумовлює зниження як частоти досягнення СВВ, так і біохімічної відповіді, в порівнянні з хворими без МС. Раннє виявлення з метою подальшої корекції метаболічних порушень у пацієнтів цієї категорії є необхідним при призначенні стандартної ПВТ, що може сприяти попередженню прогресування патологічного процесу і розвитку несприятливих наслідків хвороби.

При оцінці ефективності проведеної ПВТ в залежності від наявності переходу ХГС в ЦП встановлено, що вища частота СВВ реєструвалась серед пацієнтів, інфікованих 3 генотипом, що відповідає літературним даним, та виявлялась у 13 з 14 пацієнтів контрольної групи (92,9%), інфікованих даним генотипом, та у 5 з 8 (62,5%) пацієнтів І групи. В той час, як серед пацієнтів, інфікованих 1 генотипом, частота досягнення СВВ становила 68,5% (у 11 з 16 пацієнтів) у контрольній групі та 25,0% (5 з 20 пацієнтів) І групи ( $p < 0,05$ ,  $t = 2,81$ ) (рис. 5.1.2).

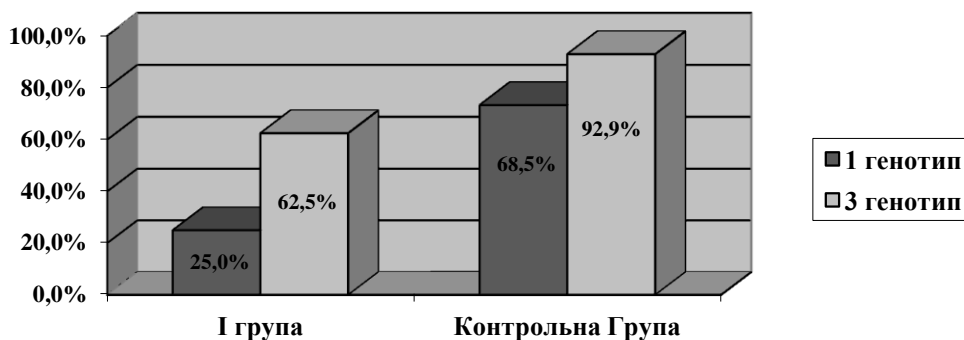


Рис. 5.1.2. Частота досягнення СВВ у хворих на ХГС в залежності від генотипу та наявності ЦП.

Таким чином, частота досягнення як швидкої вірусологічної відповіді, що є позитивним предиктором ефективності терапії, так і СВВ була

найнижчою серед хворих I групи при інфікуванні як 1, так і 3 генотипом ВГС, у порівнянні з контрольною групою.

Нами також проводилася оцінка частоти розвитку окремих ускладнень при проведенні стандартної ПВТ хворим на компенсований ЦП. За результатами наших спостережень нейтропенія відзначалась у 9 (32,1%) пацієнтів, з них у 3 (33,3%) пацієнтів вона потребувала як корегуючої терапії препаратами грануцитотарного колонієстимулюючого фактору (ГКФ), так і корекції дози препаратів. Серед пацієнтів контрольної групи частота нейтропенії склала 23,3%, і не потребувала корекції дози препаратів. Зниження абсолютного числа нейтрофілів, при якому необхідно було проводити корекцію, відбувалося, як правило, вже на 1 місяці лікування та при використанні ГКФ нерідко вимагала призначення препарату двічі на тиждень. На відміну від хворих без ЦП, у яких розвиток нейтропенії припадав на 12-15 тиждень лікування. Вирівнювання показників нейтрофілів за умови призначення ГКФ відбувалося в середньому на 26-30-му тижні. Загальна тривалість корекції складала 20-22 тижні для хворих з компенсованим перебігом HCV-асоційованого цирозу печінки, для хворих контрольної групи – 10-12 тижнів. Жодному з пацієнтів не була потрібна додаткова модифікація дози пегІФН.

Тромбоцитопенія, що потребувала корекції, розвинулась у 4 (14,2%) пацієнтів основної групи. Серед інших ускладнень звертав увагу розвиток бронхообструктивного синдрому у вигляді сухого кашлю, нападopodobного кашлю, нерідко з розвитком епізодів експіраторної задишки. Частота розвитку його склала 21,4% (відзначено у 6 з 28 хворих).

*Клінічний приклад:*

*Приклад 1.* Хвора М., 54 р. (амбулаторна карта №521), звернулася у відділення гепатологічного центру МКЛ №15 20.01.2012 р. з метою дообстеження та вирішення питання стосовно специфічної ПВТ. Пред'являла

скарги на помірну загальну слабкість, підвищену втомлюваність, періодичну тяжкість/дискомфорт в області правого підребер'я та епігастральній ділянці.

Вперше anti HCV «+» методом ІФА були виявлені в 2004 р.

За період спостереження в гепатологічному центрі рівень загального білірубину коливався в межах 19 – 16,8 мкмоль/л, рівень активності АлАТ 145 – 273 Од/л, АсАТ 183 – 630 Од/л, рівень ГГТП 65 – 131 Од/л.

При обстеженні пацієнтки за даними УЗД виявлено ознаки хронічного гепатиту, гепатолієнального синдрому, виявлено наявність портальної гіпертензії (розширення ворітної вени до 1,6 см та селезінкової вени до 0,98 см), непрямі ознаки фіброзу печінки F4 (METAVIR).

Лабораторні дані. Клінічний аналіз крові – звертали увагу низькі показники тромбоцитів ( $124 \times 10^9/\text{л}$ ) та біля нижньої межі норми нейтрофільні гранулоцити ( $1,58 \times 10^9/\text{л}$ ). Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 19 ммоль/л, активність АлАТ 145 Од/л, активність АсАТ – 183 Од/л, ГГТП – 65 Од/л; загальний білок – 77,8 г/л, альбумін – 41,6 г/л; загальний холестерин – 3,38 ммоль/л, тригліцериди – 0,32 ммоль/л.

При дослідженні крові на маркери ВГ виявлено: РНК ВГС «+» методом ПЛР; HBsAg «-», anti HBcor Ig M «-», anti HBcor Ig G «-». Проведено генотипування ВГС – виявлено 1в генотип. Вірусне навантаження  $1,19 \times 10^5$  МО/мл. Аутоімунні маркери: ANA, AMA – негативні. Рівні тиреотропного гормону, антитіл до пероксидази, трийодтироніну, тироксину – в межах референтних значень.

Встановлений діагноз: Хронічний гепатит С (РНК ВГС «+», 1в генотип) з виходом в цироз печінки, клас А за Чайлд-П'ю.

Після відповідного стандартного дообстеження пацієнтка розпочала курс специфічної ПВТ препаратами пегільованого-інтерферону альфа-2b в дозі 1,5 мкг/кг/тиж. в комбінації із рибавірином в дозі 1000 мг/д. На 4 тижні ПВТ РНК ВГС (+), на 12 тижні терапії РНК ВГС (+, менше 277 МО/мл).

На 4 тижні терапії відмічався розвиток нейтропенії ( $0,54 \times 10^9/\text{л}$ ) та тромбоцитопенії ( $74 \times 10^9/\text{л}$ ), з метою корекції призначено грануцитотарний

колонієстимулюючий фактор та тромбopoетин. Збереження нейтропенії та тромбоцитопенії, а також їх вираженість на фоні корегуючої терапії вимагало зменшення дози рибавіріну до 600 мг/добу. Відновлення рівня нейтрофілів досягнуто на 23 тижні терапії, рівень тромбоцитів коливався в межах  $46 - 58 \times 10^9/\text{л}$ . РНК ВГС зберігалась до 24 тижня (702 МО/мл), тривалість терапії склала 48 тижнів. РНК ВГС «+» на 48 тижні. Динаміка активності АЛТ на 4 - 12 - 24 - 48 - 72 тижнях терапії: 53 - 22 - 23 - 19 ОД/л відповідно.

Побічні реакції в ході ПВТ характеризувались загальною слабкістю, грипоподібним синдромом на першу ін'єкцію препарату, емоційною лабільністю, вираженою гранулоцитопенією та тромбоцитопенією, що вимагали корекції дози рибавіріну, доза пегІФН не корегувалась.

Аналізуючи дане спостереження за пацієнтом було виявлено, що в ході ПВТ при наявності компенсованого ЦП не вдалося досягти швидкої вірусологічної відповіді (зникнення РНК ВГС на 4 тижні лікування) та СВВ, що з найбільшою ймовірністю є наслідком ускладнень ПВТ, які потребували корекції дози препаратів. Визначальним є також тривалість корекції нейтропенії та ранній її розвиток, що є характерним для хворих на цироз печінки. Однак слід зауважити, що навіть при недосягненні у хворої СВВ, все ж таки було отримано біохімічну відповідь.

## **5.2. Ефективність специфічної ПВТ у хворих на компенсований HCV-асоційований цироз печінки: біохімічна відповідь.**

При проведенні аналізу ефективності ПВТ серед усіх 58 пацієнтів, що пройшли курс стандартної ПВТ, здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді на терапію у відповідні часові інтервали оцінки досягнення вірусологічної відповіді, оцінювалось досягнення нормалізації активності амінотрансфераз на 4 тижні, 12 тижні терапії, в кінці курсу терапії та через 24 тижні по її завершенню. Серед усіх пролікованих пацієнтів швидка нормалізація активності трансаміназ на 4 тижні терапії реєструвалась

у 30 (51,7%) хворих, нормальна активність трансаміназ в кінці терапії реєструвалась у 52 (89,7%) хворих.

При розподілі пацієнтів по групах в залежності від наявності ЦП та генотипу вірусу встановлено, що частота досягнення біохімічної відповіді була найнижчою серед хворих I групи при 1 генотипі і складала 80,0% (16 з 20 пацієнтів) в порівнянні з 93,6% (15 з 16 пацієнтів) контрольної групи. При 3 генотипі біохімічна відповідь наприкінці лікування була досягнута у 13 з 14 пацієнтів контрольної групи (92,9%), інфікованих даним генотипом, та у 7 з 8 (87,5%) пацієнтів I групи.

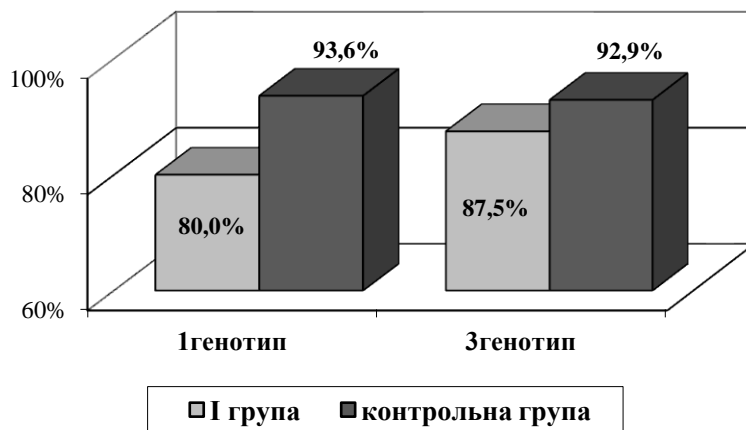


Рис. 5.2.1. Частота досягнення біохімічної відповіді при проведенні ПВТ в залежності від наявності ЦП та генотипу.

Враховуючи невелику кількість хворих при розподіленні груп дослідження додатково по генотипах, проаналізувати достовірність отриманих результатів виявилось неможливим. Але необхідно зазначити, що порівнюючи частоту СВВ та біохімічної відповіді у хворих на компенсований HCV-асоційований цироз печінки незалежно від генотипу вірусу, спостерігаються досить високі показники біохімічної відповіді, не дивлячись на низький рівень СВВ. Нормалізація показників амінотрансфераз у пацієнтів даної категорії, навіть при відсутності бажаного ефекту терапії – авіремії на 24 тижні по її завершенню – слід розцінювати як позитивний



ефект. Пригнічення, хоч і не повне, реплікативної активності, з усуненням виразного цитолітичного синдрому, є одним із факторів попередження подальшого прогресування захворювання, і переходу одного класу цирозу в інший. Оскільки частка хворих на HCV-асоційований ЦП щорічно зростає, а можливості призначення сучасних схем терапії (потрійна, безінтерферонові режими) є обмеженими, то призначення стандартної подвійної терапії хворим з компенсованим перебігом, при відсутності протипоказань, є одним із шляхів сповільнення прогресування патологічного процесу.

### 5.3. Резюме.

Аналізуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що серед 58 пацієнтів, які отримували стандартну протівірусну терапію швидкої вірусологічної відповіді досягли 20 (34,4%) пацієнтів, ранньої вірусологічної відповіді досягли – 23 (39,6%) пацієнти та стійкої вірусологічної відповіді – 34 (75,5%) пацієнта. При чому пацієнти з 3 генотипом ВГС значно частіше досягли ШВВ (72,7%), РВВ (81,8%) та СВВ (81,8%), в порівнянні з пацієнтами з 1 генотипом (8,3%, 13,8% та 44,4% відповідно,  $p < 0,05$ ), що співпадає з літературними даними.

При розподілі по групах в залежності від наявності ЦП спостерігалася наступна тенденція – в I групі СВВ досягли 5 (25,0%) пацієнтів з 1 генотипом вірусу та 5 (65,5%) з 3 генотипом. В той час як в контрольній групі показники виявились значно вищими: СВВ при 1 генотипі склав 68,7% (11 з 16), 3-ому генотипі – 92,9% (13 з 14). Отже, згідно результатів даного дослідження, наявність переходу хронічного гепатиту С в цироз печінки (за умови його компенсації) значно знижує ефективність стандартної ПВТ. Але порівнюючи показники досягнення біохімічної відповіді було встановлено, що у хворих I групи, навіть при низькому рівні досягнення СВВ, спостерігаються досить високі показники біохімічної відповіді як для 1, так і 3 генотипу: 80,0% та 87,5% відповідно. Отримані результати лише незначно

поступаються тим, що спостерігались у хворих на ХГС без ЦП (93,6% для 1 генотипу та 92,6% для 3 генотипу). Хоча досягнення біохімічної відповіді не є кінцевою точкою терапії таких пацієнтів, але отримання навіть такої відповіді може слугувати фактором сповільнення подальшого прогресування ЦП за рахунок зниження активності запального процесу.

Аналіз ефективності ПВТ у пацієнтів на компенсований HCV-асоційований цироз печінки при наявності супутнього метаболічного синдрому показав, що частота досягнення СВВ значно нижче порівняно з пацієнтами, перебіг захворювання яких не ускладнений МС (33,3% проти 42,9%, відповідно). Відносний ризик невідповіді на стандартну ПВТ достовірно зростає при наявності супутнього метаболічного синдрому. Останній виявив вплив не тільки на зниження частоти СВВ, але й частоти досягнення біохімічної відповіді – 90,5% проти 66,7% ( $p < 0,05$ ).

За результатами наших спостережень нейтропенія відзначалась у 9 (32,1%) пацієнтів основної групи та 7 (23,3%) контрольної. Звертав увагу той факт, що у хворих на ХГС з виходом в компенсований цироз печінки зниження абсолютного числа нейтрофілів відбувалося раніше, як правило, вже на 1 місяці лікування. У хворих контрольної групи розвиток нейтропенії припадав на 12-15 тиждень лікування. Тривалість корекції препаратами ГКФ також характеризувалась тривалішим періодом –  $20 \pm 1,8$  тижні проти  $11 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ).

Серед інших ускладнень ПВТ відмічено розвиток тромбоцитопенії – у 4 (14,2%) пацієнтів; бронхообструктивного синдрому у вигляді сухого кашлю, нападоподібного кашлю, нерідко з розвитком епізодів експіраторної задишки. Частота розвитку – 21,4% (відзначено у 6 з 28 хворих).

## Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Голубовська О.А., Мамедова Е.С, Безродна О.В. Нейтропенія як ускладнення специфічної противірусної терапії у хворих з коінфекцією ВІЛ/хронічний гепатит С // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії – випуск №39. – 2013. – с. 64-69. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*
2. Голубовская О.А., Безродная А.В. Коррекция нейтропении у больных с хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени. // Клиническая инфектология и паразитология – 2013. – №3 (06). – с. 33-39. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*
3. Безродна О.В. Бронхообструктивний синдром як ускладнення противірусної терапії та його вплив на лікування хворих на HCV-асоційований компенсований цироз печінки // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» – 2014. – с 31-32. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку).*
4. Golubovska O.A., Gerasun B.A., Shkurba A.V., Kulyesh O.V., Bezrodna O.V. Experience of Using Metformin in Patients Infected with HCV Genotype 3 with Concomitant Metabolic Disorders. // Endocrinol Metab Synd – 2015. – Vol. 4 (1). – 163. Режим доступу: <http://omicsonline.org/open-access/experience-of-using-metformin-in-patients-infected-with-hcv-2161-1017.1000163.pdf> *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*

5. Безродна О.В. Аналіз частоти досягнення стійкої вірусологічної та біохімічної відповіді у хворих HCV-асоційований компенсований цироз печінки в залежності від наявності метаболічного синдрому. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – Спеціальний випуск №1 (85). – с. 112. *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку).*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Хронічна HCV-інфекція являє собою актуальну проблему сучасної медицини. Згідно даних останніх досліджень протягом наступних 20 років щорічна смертність від ВГС – інфекції виросте на 150-200% [32, 33]. На сьогодні вірусний гепатит С є однією з найбільш серйозних та актуальних проблем охорони здоров'я як в Україні, так і в світі в цілому. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я більше 175 мільйонів жителів нашої планети (3% населення) інфіковано вірусом гепатиту С (ВГС), що дозволяє віднести цей вірус за поширеністю до розряду глобальних та, навіть, пандемічних. Щороку число страждаючих ВГС-інфекцією зростає на 3-4 мільйони, а в структурі хронічних уражень печінки частка вірусного гепатиту С досягає майже 40%.

У 70-90% випадків захворювання приймає хронічний перебіг з прогресуючим ураженням печінки, яке в середньому через 20-30 років у 20% хворих призводить до розвитку цирозу печінки, а в подальшому у 8% формується гепатоцелюлярна карцинома [57, 64, 77]. Такий високий відсоток персистенції вірусу обумовлений тим, що незважаючи на розпізнавання вірусу факторами природного та адаптивного імунітету, ВГС вислизає від елімінації, при цьому ВГС-індуковане ураження печінки більшою мірою опосередковано імунними механізмами, ніж прямим цитопатичним впливом самого вірусу.

Широке розповсюдження вірусного гепатиту С, значний хроніогенний потенціал, відсутність можливості специфічної профілактики, ураження переважно людей молодого, працездатного віку обумовлюють не тільки медичну, але й соціальну актуальність проблеми. Якщо звернути увагу на історію вивчення захворювання, то стає очевидним, що лише у частини пацієнтів, хронічно інфікованих вірусом гепатиту С, захворювання зрештою досягне розвитку цирозу печінки (ЦП) і, відповідно, термінальної стадії захворювання [56-59]. Згідно літературних даних ЦП розвивається протягом

декількох років або декількох десятків років від часу первинного інфікування. Визначальним є те, що частота та швидкість прогресування може значно варіювати в окремо взятих групах. За результатами досліджень, що проводились в різних гепатологічних центрах світу, HCV-інфекція виявлялась на стадії ЦП приблизно у 17-46% хворих при первинному обстеженні [6, 7].

Існує кілька точок зору щодо того, що визначає прогресування гепатиту С в цироз печінки. Так наприклад, ряд авторів припускають, що тривалість інфікування, вираженість цитолізу, активність реплікації вірусу визначають швидкість розвитку HCV-цирозу. Інші дослідники стверджують, що такі фактори, як вираженість цитолітичного синдрому і тривалість інфікування, не пов'язані з ризиком прогресування хронічного гепатиту С в цироз. Деякі автори вважають визначальним чинником, що призводить до розвитку цирозу печінки, наявність 1в генотипу вірусу гепатиту С. Згідно останніх досліджень на перший план виступає поєднаний вплив як факторів зовнішнього середовища, так і чинників з боку макроорганізму. Серед найбільш доведених слід виділити наступні: вік пацієнта на момент інфікування, чоловіча стать, зловживання алкоголю, коінфекція ВІЛ/хронічний гепатит В, наявність супутньої імуносупресії, метаболічного синдрому та/або цукрового діабету другого типу. Частка цих факторів, навіть за умови їх комбінації, в середньому обумовлює близько 30% прогностичної цінності [8-12].

Цироз печінки, особливо на пізніх стадіях, є значною проблемою відносно можливості проведення специфічної протівірусної терапії, досягнення стійкої вірусологічної відповіді і можливості зворотнього розвитку фібротичних змін. Як наслідок, у хворих цієї категорії терапія нерідко обмежується лише засобами патогенетичної терапії, що має на меті збільшити тривалість і, по можливості, покращити якість життя пацієнтів в очікуванні трансплантації печінки або появи нового класу етіотропних препаратів. З урахуванням оцінки тяжкості стану відповідно до критеріїв

класифікації Чайлд-П'ю середня тривалість життя при сумі балів менше 5 (клас А) складає 6,4 роки, в той час як при сумі 12 и більше (клас С) – біля 2 місяців.

Перебіг хронічного гепатиту С з виходом в цироз печінки має ряд особливостей, які визначаються стадією компенсації захворювання, наявністю супутніх несприятливих факторів, таких як метаболічні розлади зокрема. Питання тактики ведення пацієнтів цієї категорії, а також проведення специфічної противірусної терапії залишається недостатньо вивченим, а отже актуальним на теперішній час.

В дослідження увійшло 139 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та спостереження в клінічній базі кафедри інфекційних хвороб. В залежності від стадії цирозу печінки всі пацієнти із ХГС були розподілені на групи наступним чином:

- Група А – 38 пацієнтів із HCV-асоційованим цирозом печінки, клас А за Чайлд-П'ю.
- Група В – 51 пацієнт з HCV-асоційованим цирозом печінки, клас В за Чайлд-П'ю.
- Група С – 15 пацієнтів з HCV-асоційованим цирозом печінки, клас С за Чайлд-П'ю.

Контрольну групу склали 35 пацієнтів з ХГС без ознак ЦП.

Діагноз верифікували на основі клініко-епідеміологічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень.

Усім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось повне клініко-лабораторне дослідження з проведенням ультразвукового обстеження органів черевної порожнини з метою виявлення наявності та оцінки вираженості фіброзу печінки та цирозу, що базувались на оцінці стандартного двохвимірною (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних, отриманих при сканування в трьохвимірному режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD). Для оцінки тяжкості цирозу печінки використовувалася класифікація Чайлд-П'ю, яка ґрунтується на даних

біохімічних досліджень (загальний білірубін, альбумін, протромбіновий індекс) і клінічних проявах – асцит і енцефалопатія. За сумарними показниками виділяють 3 групи: перша (компенсований цироз печінки) – 5-6 балів, друга (субкомпенсований цироз печінки) – 7-9 балів, третя (декомпенсований цироз печінки) – більше 9 балів.

Метаболічні фактори ризику включали виявлення наступних критеріїв: наявність надмірної маси тіла та/чи ожиріння, що визначалось за індексом маси тіла; наявність артеріальної гіпертензії, яка встановлювалась при підвищенні АТ вище 130/85 мм.рт.ст.; гіперглікемія натще  $> 6,1$  ммоль/л та / чи порушення толерантності до глюкози; тригліцеридемія  $> 1,7$  ммоль/л. Індекс маси тіла розраховувався за стандартною формулою:  $IMT = \text{вага, кг} / \text{зріст в м}^2$ . Надмірна маса тіла визначалась при показниках  $IMT 25,0-29,9$  кг/м<sup>2</sup>, ожиріння діагностувалось при  $IMT >30$  кг/м<sup>2</sup>.

Ступінь варикозного розширення вен стравоходу при ендоскопічному дослідженні визначали відповідно до класифікації К. J. Raquet (1982): I ступінь – незначне розширення вен, слизова оболонка стравоходу не змінена; II ступінь – поодинокі варикозні вузли, що змінюються при напруженні, просвіт стравоходу звужений, слизова стравоходу не змінена; III ступінь – просвіт стравоходу повністю перекритий, варикозні вени іноді контуруються тільки при інсуфляції повітря, деякі варикозні вузли пролабують в просвіт стравоходу. Епітеліальний шар незначно стоншений, зрідка виявляються телеангіектазії; IV ступінь – просвіт стравоходу повністю перекритий, варикозні вузли можуть бути виявлені тільки при інсуфляції повітря, епітелій стоншений, на варикозних венах множинні телеангіектазії.

Встановлено, що серед хворих на HCV-асоційований цироз печінки переважав 1в генотип вірусу; при визначенні генотипу J128В – генотип СТ, останнє не відрізнялось при порівнянні з контрольною групою без цирозу печінки.

Результати дослідження клінічних та лабораторних показників при HCV-асоційованому цирозі печінки показали, що в міру наростання ступеня



тяжкості патологічного процесу хворі достовірно частіше скаржилися на прояви астено-вегетативного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ; груп С та В:  $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ), диспепсичного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ; груп С та В:  $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ), біль / тяжкість в правому підребер'ї (при порівнянні групи С та А:  $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ), у них частіше виявлялася ознаки геморагічного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ), набряково-асцитичного синдрому (при порівнянні групи В та А:  $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ; груп С та В:  $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ), шкірний свербіж ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ), субфебрилітет (при порівнянні груп С та В:  $r=0,47$ ,  $p<0,01$ ).

При об'єктивному обстеженні частіше виявлялися «печінкові знаки», як при порівнянні групи В та А ( $r=0,403$ ,  $p<0,01$ ), так і групи В і С ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ).

Порівнюючи частоту окремих синдромів та симптомів слід зауважити, що достовірної різниці при порівнянні пацієнтів з компенсованим цирозом печінки та пацієнтів контрольної групи виявлено не було. Серед них домінуючими скаргами були скарги на загальну слабкість, зниження апетиту та періодичну нудоту, відчуття важкості в правому підребер'ї. Така неяскрава вираженість клінічної симптоматики ще раз вказує на труднощі диференціації між хронічним гепатитом С на стадії фіброзу та початкових проявів цирозу печінки. Слід зазначити, що тотожна тенденція відмічалася і при зіставленні показників хворих з суб- та декомпенсованим перебігом HCV-асоційованого цирозу печінки.

Аналіз показників гемограми показав, що зниження рівня еритроцитів спостерігалось у всіх групах хворих, причому в міру прогресування процесу частота виявлення еритроцитопенії значно зростала. Лейкоцитопенія як прояв гіперспленізму також зустрічалася у пацієнтів всіх груп, проте частіше у групі В порівняно з групою А. Зниження частоти виявлення лейкоцитопенії у хворих на декомпенсований перебіг цирозу печінки, обумовлений тим, що частіше у пацієнтів цієї групи відмічається тенденція до лейкоцитозу. При

відсутності явних ознак супутньої бактеріальної інфекції показники, як правило, незначно перевищують верхню межу норму. З нашої точки зору, така гематологічна картина може бути обумовлена реакцією організму на активацію кишкової мікрофлори, що лежить в основі механізму наростання проявів печінкової енцефалопатії як одного з ведучих клінічних синдромів на цьому етапі захворювання. Окрім того, тенденція до підвищення рівня лейкоцитів частіше відмічалася у хворих із значним накопиченням вільної рідини в черевній порожнині. Тромбоцитопенія істотно частіше зустрічалася у пацієнтів групи С (66,6%) в порівнянні з групами В (52,9%) і А (13,1%). З показників загального аналізу крові також оцінювалося підвищення ШОЕ, причинами якого з одного боку могло виступати розвиток панцитопенії, з іншого – наявність диспротеїнемії за рахунок зниження рівня альбуміну і зростання фракції глобулінів. При порівнянні трьох груп виявлено, що відзначається тенденція до підвищення ШОЕ при збільшенні класу ЦП. Так у групі А дана ознака визначався у 55,2% пацієнтів, у групі В – у 66,6%, в групі С – у 73,0% обстежених.

Подальший статистичний аналіз показав, що відносний ризик розвитку еритроцитопенії зростає при переході одного класу ЦП в інший: так при порівнянні класу А та В цей показник склав 1,4 (95% ДІ, 1,027-2,015), класу В та С – 3,3 (95% ДІ, 1,170-9,303). Статистична вірогідність отриманих результатів виявилася достовірною ( $p < 0,05$ ), сила зв'язку середня ( $r = 0,284$ ). Ризик розвитку тромбоцитопенії також зростав при наростанні ступеню декомпенсації процесу: при порівнянні класу А та В становив 1,378 (95% ДІ, 0,964 – 1,971), сила зв'язку середня ( $r = 0,259$ ); при порівнянні класу В та С – 1,568 (95% ДІ, 0,602 - 4,082), сила зв'язку слабка ( $r = 0,163$ ).

При оцінці показників біохімії крові в групах хворих встановлено, що вираженість цитолітичного синдрому, який оцінювався по зміні рівня АЛАТ і АсАТ, зростала у В групі ( $174,5 \pm 45,2$  ОД/л і  $161,8 \pm 28,5$  ОД/л відповідно) порівняно з А ( $136,8 \pm 37$  ОД/л і  $118,8 \pm 24,3$  ОД/л відповідно), проте значно зменшуючись при порівнянні групи С з групою В ( $131,3 \pm 16,7$  ОД/л і

148,3±50,7 ОД/л відповідно). Тим не менше, виявлена різниця по середнім величинам амінотрансфераз при подальшому аналізі виявилася статистично незначущою ( $p \geq 0,05$ ). Аналіз зміни коефіцієнта де Рітиса (співвідношення АлАТ/АсАТ) в залежності від стадії ЦП, який може використовуватися як неінвазивний маркер формування фіброзу, також не показав достовірної різниці між досліджуваними групами, на відміну від індексу APRI, який достовірно відрізнявся при порівнянні груп з суб- та декомпенсованим цирозом з контрольною групою та групою хворих з компенсованим перебігом: 3,4±0,7 та 2,8±0,6 проти 0,8±0,1 та 1,7±0,4 відповідно.

Показники загального білірубіну виявилися вищими у пацієнтів групи С (115,1±18,3 мкмоль/л) в порівнянні з групою В (91,5±14,6 мкмоль/л), а в групі В значно превалювали над показниками групи А (31,9±7,3 мкмоль/л). За даними дослідження непоказовим для розмежування класу ЦП виявився рівень загального білка, який практично не відрізнявся в групах пацієнтів. Більш достовірна різниця була виявлена при порівнянні рівнів альбуміну, який закономірно знижувався при прогресуванні стадії процесу: для групи А він склав 38,4±1,2 г/л; для груп В і С – 33,6±1,3 г/л і 28,1±1,7 г/л відповідно. Така ж тенденція спостерігалася і для показників ПТІ, які достовірно знижувалися у пацієнтів з цирозом класу С (62,1±2,7%) в порівнянні з групами В та А (69,9±2,3% і 77,0±2,4%).

При порівняльному вивченні загальноклінічних показників крові виявлені достовірно нижчі значення гемоглобіну, еритроцитів і тромбоцитів у хворих на стадії декомпенсованого цирозу печінки. Для цієї групи також була характерна тенденція до наростання кількості лейкоцитів (хоча за нашими даними вони лише незначно перевищували верхню межу норми), прискорення ШОЕ. Достовірна різниця була виявлена при порівнянні ЦП класу С та А, в той час як суб- та декомпенсований перебіг захворювання статистично не відрізнялися за отриманими показниками. Визначальним є те, що показники загального аналізу крові у хворих без ЦП та з компенсованим

перебігом цирозу печінки перебували практично у межах норми, виключенням виступав лише частіший розвиток тромбоцитопенії.

В ході аналізу динаміки біохімічних показників крові встановлено, що у хворих на цироз печінки на тлі хронічного гепатиту С мали місце достовірно вищий рівень гіпербілірубінемії і наростання цитолітичного синдрому при компенсованому та субкомпенсованому перебігу, в порівнянні з контрольною групою, та його зниження при переході в клас С, що може бути обумовлене значною перебудовою цитоархітекtonіки печінки та критичним зниженням кількості функціонуючих гепатоцитів. Відмічено статистично достовірне зростання частоти холестатичного компоненту (за підвищенням рівня лужної фосфатази та ГГТП, клінічно – поява шкірного свербіжжю на тлі жовтяниці) у хворих з декомпенсованим перебігом захворювання в порівнянні з хворими на компенсований ЦП.

Коефіцієнт де Рітіса достовірно був вищий в групі з компенсованим цирозом печінки ( $p > 0,05$ ) на відміну від хворих без ЦП. Відмічена тенденція до його зростання при підвищенні класу ЦП, але статистичної різниці при співставленні показників виявлено не було. З інших неінвазивних маркерів фіброзу та цирозу печінки була оцінена прогностична цінність індексу APRI. В результаті проведеного аналізу встановлено, що у пацієнтів з компенсованим перебігом захворювання показник індексу знаходиться в межах від 1,0 до 2,0. У 26 (68,4%) пацієнтів його значення перебувало в межах від 1,0 до 2,0, у решти пацієнтів (12 (31,6%) – перевищували 2,0. Слід зазначити, що у хворих з високим значенням індексу APRI відмічалися досить низькі показники рівня тромбоцитів ( $< 90 \times 10^9/\text{л}$ ). У пацієнтів з субкомпенсованим перебігом індекс APRI знаходився в межах від 2 до 4 (66,7%). Закономірним є зниження індексу при декомпенсованому цирозі печінки, оскільки за результатами наших спостережень, для пацієнтів цієї категорії характерно зниження активності цитолітичних ферментів.

У ході проведеного аналізу було показано, що супутній метаболічний синдром частіше відмічався у хворих на HCV-асоційований цироз печінки з

розвитком суб-/декомпенсованого перебігу. Отримані дані за період трирічного спостереження вказують, що за умови його наявності частіше спостерігається збільшення класу ЦП відповідно до критеріїв шкали Чайлд-П'ю, а перебіг захворювання характеризується більш вираженим темпом прогресування в порівнянні з пацієнтами, у яких метаболічні фактори не визначалася. В той же час встановлено, що при досягненні суб-/декомпенсованого перебігу супутній метаболічний синдром перестає визначати клінічні особливості перебігу захворювання і не справляє впливу на частоту розвитку епізодів декомпенсації.

Зростання класу цирозу печінки відповідно до критеріїв Чайлд-П'ю у хворих на хронічний гепатит С характеризується змінами, що можливо чітко простежити за допомогою таких інструментальних досліджень, як ФЕГДС та ультразвукове дослідження. В ході проведеного аналізу показано, що наростання ступеню декомпенсації процесу супроводжується більш частим виявленням сонографічних ознак портальної гіпертензії таких, як розширення діаметру селезінкової та портальної вен, наявності вільної рідини в черевній порожнині. Звертають на себе увагу збільшення площі селезінки та власне печінки при зростанні класу цирозу, але в той же час потрібно пам'ятати про можливість наявності у пацієнтів з декомпенсованим HCV-асоційованим ЦП ознак атрофічного цирозу, а також нормальних розмірів печінки у хворих на компенсований ЦП за даними УЗД. Відмічено статистично достовірну різницю виявлення збільшення площі селезінки при порівнянні пацієнтів з компенсованим перебігом цирозу печінки та хронічним гепатитом С без ознак ЦП (81,6% проти 45,7%), при відсутності різниці за розмірами печінки. Це наголошує про необхідність з обережністю оцінювати показники переднього-заднього розміру правої та лівої долі печінки, не залишаючи поза увагою й зміни власне в паренхімі.

Варикозне розширення вен стравоходу та портальна гастропатія за результатами ФЕГДС виявляються вже на стадії компенсованого ЦП та зі зростанням класу ЦП спостерігається як збільшення частоти їх виявлення,

так і ступеню прогресування змін. Проте відсутність змін у половини хворих (52,6%) при наявності ЦП класу А ще раз стверджує той факт, що оцінка показників ізольовано без комплексного підходу до обстеження пацієнтів даної категорії є неприпустимою, і може стати причиною хибно встановленого діагнозу, а отже й хибно обраної тактики ведення.

Аналізуючи результати призначення стандартної протівірусної терапії, слід зазначити, що швидкої вірусологічної відповіді досягли 20 (34,4%) пацієнтів, ранньої вірусологічної відповіді досягли – 23 (39,6%) пацієнти та стійкої вірусологічної відповіді – 34 (75,5%) пацієнта. При чому пацієнти з 3 генотипом ВГС значно частіше досягали ШВВ (72,7%), РВВ (81,8%) та СВВ (81,8%), в порівнянні з пацієнтами з 1 генотипом (8,3%, 13,8% та 44,4% відповідно,  $p < 0,05$ ), що співпадає з літературними даними.

При розподілі по групах в залежності від наявності ЦП спостерігалася наступна тенденція – в I групі СВВ досягли 5 (25,0%) пацієнтів з 1 генотипом вірусу та 5 (65,5%) з 3 генотипом. В той час як в контрольній групі показники виявились значно вищими: СВВ при 1 генотипі склав 68,7% (11 з 16), 3-ому генотипі – 92,9% (13 з 14). Отже, згідно результатів даного дослідження, наявність переходу хронічного гепатиту С в цироз печінки (за умови його компенсації) значно знижує ефективність стандартної ПВТ. Але порівнюючи показники досягнення біохімічної відповіді було встановлено, що у хворих I групи, навіть при низькому рівні досягнення СВВ, спостерігаються досить високі показники біохімічної відповіді як для 1, так і 3 генотипу: 80,0% та 87,5% відповідно. Отримані результати лише незначно поступаються тим, що спостерігались у хворих на ХГС без ЦП (93,6% для 1 генотипу та 92,6% для 3 генотипу). Хоча досягнення біохімічної відповіді не є кінцевою точкою терапії таких пацієнтів, але отримання навіть такої відповіді може слугувати фактором сповільнення подальшого прогресування ЦП за рахунок зниження активності запального процесу.

Аналіз ефективності ПВТ у пацієнтів на компенсований HCV-асоційований цироз печінки при наявності супутнього метаболічного

синдрому показав, що частота досягнення СВВ значно нижче порівняно з пацієнтами, перебіг захворювання яких не ускладнений МС (33,3% проти 42,9%, відповідно). Відносний ризик невідповіді на стандартну ПВТ достовірно зростає при наявності супутнього метаболічного синдрому. Останній виявив вплив не тільки на зниження частоти СВВ, але й частоти досягнення біохімічної відповіді – 90,5% проти 66,7% ( $p < 0,05$ ).

За результатами наших спостережень нейтропенія відзначалась у 9 (32,1%) пацієнтів основної групи та 7 (23,3%) контрольної. Звертав увагу той факт, що у хворих на ХГС з виходом в компенсований цироз печінки зниження абсолютного числа нейтрофілів відбувалося раніше, як правило, вже на 1 місяці лікування. У хворих контрольної групи розвиток нейтропенії припадав на 12-15 тиждень лікування. Тривалість корекції препаратами ГКФ також характеризувалась більш тривалим періодом –  $20 \pm 1,8$  тижні проти  $11 \pm 2,1$ .

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлень про особливості перебігу HCV-асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії завдяки комплексному вивченню клініко-лабораторних та інструментальних даних. Отримані дані дали змогу удосконалити оцінку перебігу, діагностики та тактику ведення хворих на HCV-асоційований цироз печінки, а також оцінити фактори, що впливають на прогресування захворювання та прогноз ефективності специфічної ПВТ.

1. Клініко-лабораторний перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки в стадії компенсації достовірно не відрізняється від перебігу ХГС без ЦП і характеризується переважанням в клінічній картині астеновегетативного та диспептичного синдромів (63,2% та 42,1% проти 42,9% та 37,1% відповідно), в більшості випадків показниками загального аналізу крові в межах норми, помірним зростанням активності амінотрансфераз (АлАТ –  $85,8 \pm 34,3$  ОД/л проти  $63,5 \pm 18,3$  ОД/л та АсАТ -  $78,8 \pm 24,3$  ОД/л проти  $59,4 \pm 14,8$  ОД/л,  $p < 0,05$ ) та показників рівня загального білірубіну ( $21,3 \pm 4,3$  мкмоль/л проти  $15,4 \pm 5,6$  мкмоль/л). При порівнянні різних класів HCV-асоційованого цирозу печінки виявлена тенденція до зростання частоти виявлення печінкових знаків, набряково-асцитичного синдрому, геморагічного синдрому та періодичного субфебрилітету при зростанні класу ЦП, з достовірною різницею отриманих результатів при порівнянні класу А та С. Лабораторні дані характеризуються тенденцією до зменшення кількості еритроцитів та тромбоцитів при зростанні класу ЦП при збільшенні площі селезінки. Відмічена статистично вірогідна різниця зменшення показників білоксинтетичної функції печінки при порівнянні хворих на HCV-асоційований ЦП клас А з класом С: показники альбуміну ( $38,4 \pm 1,2$  г/л проти  $28,1 \pm 1,7$  г/л,  $p < 0,05$ ) та ПТІ



( $62,1 \pm 2,7\%$  проти  $77,0 \pm 2,4\%$ ,  $p < 0,05$ ); зростання показників лужної фосфатази ( $201,02 \pm 51,4$  ОД/л проти  $390,7 \pm 75,4$  ОД/л,  $p < 0,05$ ) та рівня загального білірубіну ( $21,3 \pm 4,3$  мкмоль/л проти  $115,1 \pm 18,3$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Виявлене достовірне зростання індексу APRI при зростанні класу ЦП ( $1,7 \pm 0,4$  при класі А проти  $3,4 \pm 0,7$  при класі В та  $2,8 \pm 0,6$  при класі С,  $p < 0,05$ ).

2. При УЗД хворих на компенсований HCV-асоційований цироз печінки розширення *v. portae* та *v. lienalis* спостерігається в 60,5% та 55,3% випадках відповідно, що достовірно не відрізняється від групи з ХГС без ЦП (57,1% та 54,3% відповідно). Достовірно частіше в порівнянні з контрольною групою відмічено збільшення розмірів печінки (78,9% проти 54,1%,  $p < 0,05$ ) та площі селезінки (81,6% проти 45,7%,  $p < 0,05$ ). При порівнянні субкомпенсованого та компенсованого перебігу захворювання встановлено достовірне більш часте виявлення розширення *v. lienalis* (84,3% проти 55,3%,  $p < 0,05$ ) та асцити (62,7% проти 7,9%,  $p < 0,01$ ). Декомпенсований перебіг ЦП характеризується достовірно вищою частотою збільшення розмірів печінки (93,3% проти 78,9%,  $p < 0,05$ ), розширенням портальної (100% проти 60,5%,  $p < 0,05$ ) та селезінкової (100% проти 55,3%,  $p < 0,05$ ) вени в порівнянні з компенсованим перебігом. За даними ФЕГДС зростання класу HCV-асоційованого ЦП характеризувалось достовірно частішим визначенням варикозного розширення вен стравоходу (100% та 76,4% проти 46,4%,  $p < 0,05$ ) та портальної гастропатії (100% та 64,7% проти 31,4%,  $p < 0,05$ ). Характерним в порівнянні з компенсованим перебігом є переважання варикозного розширення вен стравоходу III ступеню (76,5%) при класі В та IV ступеню (80%) при класі С на противагу I ступеня (78,9%) при класі А.
3. Встановлено, що серед хворих на HCV-асоційований цироз печінки переважили чоловіки (77,8%), середній вік хворих склав  $45,8 \pm 1,8$  років. Відзначалось переважання 1 генотипу вірусу (73,01%). Серед факторів,

що модифікуються, спостерігається зростання частоти виявлення метаболічного синдрому при зростанні класу ЦП (34,2% проти 39,2% проти 40%,  $p > 0,05$ ). При динамічному спостереженні протягом трирічного періоду встановлено, що супутній метаболічний синдром прискорює прогресування захворювання при оцінці балів за шкалою Чайлд-П'ю у хворих на компенсований ЦП, але не впливає на частоту розвитку епізодів декомпенсації у хворих з класом В та С.

4. Частота досягнення СВВ серед пацієнтів із компенсованим HCV-асоційованим ЦП була достовірно нижчою в порівнянні із хворими на ХГС без ЦП і становила: 25,0 % проти 68,7% для 1 генотипу та 62,5% проти 92,6% для 3 генотипу ( $p < 0,05$ ). В той же час, не дивлячись на низькі показники СВВ, у хворих із ЦП класу А отримана висока частота досягнення біохімічної відповіді, що незначно поступається показникам контрольної групи: 80,0% та 92,9% при 1 генотипі та 87,5% та 93,8% при 3 генотипі, відповідно. Оцінка впливу супутнього метаболічного синдрому на ПВТ у хворих на компенсований HCV-асоційований ЦП виявила зниження досягнення як СВВ, так і біохімічної відповіді (33,3% проти 66,7% та 42,9% проти 90,5%, відповідно,  $p < 0,05$ ), що вказує на несприятливий прогноз наявності метаболічного синдрому при проведенні противірусної терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Показана висока прогностична цінність індексу APRI, що повинно використовуватись при первинному обстеженні хворих на ХГС: при встановленні значення показника більше 2,0 з найбільшою ймовірністю можна запідозрити суб-, декомпенсований перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки, показник в межах 1,0 – 2,0 більш характерний для стадії компенсації, менше 1,0 – для ХГС без ознак ЦП.

2. Діагноз компенсованого HCV-асоційованого цирозу печінки повинен встановлюватись лише на підставі комплексної оцінки клінічних, лабораторних та інструментальних даних при динамічному спостереженні хворих.

3. Враховуючи вплив супутнього метаболічного синдрому на прогресування захворювання та ефективність специфічної противірусної терапії у хворих з компенсованим перебігом ЦП рекомендовано обстеження на наявність супутніх метаболічних розладів, що включає визначення наступних показників: рівень глікемії натще, індекс НОМА, рівень триацилгліцеридів.

4. Доцільним є госпіталізація в стаціонар хворих на HCV-асоційований цироз печінки з суб-, декомпенсованим перебігом двічі на рік незалежно від наявності епізодів декомпенсації.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Hwang S. J. Hepatitis C virus infection: an overview / Hwang S. J. // *J. Clin. Microbiol. Immunol. Infect.* - 2001. – V. 34. – p. 227–234.
2. Viral hepatitis C / [Poynard T., Yuen M.F., Ratziu V. та ін.] // *Lancet.* – 2003. – V. 362. – P. 2095–2100.
3. Long-term follow-up of patients with hepatitis C with a normal alanine aminotransferase / Toyoda H., Kiriyaama S., Sone Y., Tanikawa M. et al. // *J Med Virol.* – 2009. – Vol. 81. – p. 446–451.
4. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet N. 164. Revised July, 2012 [електронний ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
5. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монографія / Федорченко С.В. – К. : Медицина, 2010. – С. 272.
6. Gordon S. C. Clinical outcome of hepatitis C as a function; of mode of transmission / S. C. Gordon, N. Bayati, A. Silverman // *Hepatology.* — 1998. – V. 28. – p. 562-567
7. Poynard T. Natural history of liver Fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet.* 1997. – V. 349. – p. 825-832.
8. Doyle J. S. The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. / J. S. Doyle, M. E. Hellard, A. J. Thompson. // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2012. – V. 26. – p. 413–427.
9. Bochud P. Y. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C / P. Y. Bochud, T. Cai, K. Overbeck. // *J Hepatol.* – 2009. – V. 51. – p. 655–666.
10. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression-a systematic review and meta-analysis. / [A. Probst, T. Dang, M. Bochud та ін.]. // *Journal of Viral Hepatitis.* – 2011. – V.18. – p. 745–759.

11. Association between histological findings, aminotransferase levels and viral genotype in chronic hepatitis C infection / [A. A. Fecury, M. K. Almeida, K. N. Santos та ін.]. // *Rev Soc Bras Med Trop.* – 2014. – №47. – С. 90–92.
12. Missiha S. B. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. / S. B. Missiha, M. Ostrowski, E. J. Heathcote. // *Gastroenterology.* – 2008. – V. 134. – p. 1699–1714.
13. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. / [G. L. Davis, M. J. Alter, H. El-Serag та ін.]. // *Gastroenterology.* – 2010. – V.128. – p. 513–521.
14. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data / [Leandro G., Mangia A., Hui J. та ін.] // *Gastroenterology.* - 2006. – V. 130. – p. 1636–1642.
15. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. / [Wright M., Goldin R., Fabre A. та ін.] // *Gut.* – 2003. – V. 52. – p.574–579.
16. Seeff L. B. Natural history of chronic hepatitis C / Seeff. // *Hepatology.* – 2002. – V. 36. – p. 35–46.
17. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C / M. J. Tong, N. S. el-Farra, A. R. Reikes, R. L. Co. // *N Engl J Med.* – 1995. – V. 332. – p. 1463–1466.
18. Hoofnagle J.H. Course and outcome of hepatitis C. // *Hepatology.* – 2002. – V.36. – p. 21 – 29.
19. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – V. 10. – p. 553–562.
20. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? / [B. Goodgame, N. J. Shaheen, J. Galanko, H. B. El-Serag та ін.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – V. 98. – p. 2535–2542.
21. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. /

- [K. Kiyosawa, T. Sodeyama, E. Tanaka та ін.]. // *Hepatology*. – 1990. – V. 12. – p. 671–675.
22. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States / [Armstrong G. L., Alter M. J., McQuillan G. M., Margolis H. S. та ін.] // *Hepatology*. – 2000. – V. 31. – p. 777 – 782.
23. Harris H. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study / H. Harris // *Brit. Med. J.* – 2002. – V. 324. – p. 450–453.
24. Recurrent HCV after liver transplantation-mechanisms, assessment and therapy / D.Joshi, M. Pinzani, I. Carey, K. Agarwal. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – V.11. – p. 710–721.
25. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K.Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, S. T. Wiersma. // *Mohd. Hepatology*. – 2013. – V.57. – p. 1333–1342.
26. Мальков П. Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (Обзор) / П. Г.Мальков, Н. В.Данилова, Л. В.Москвина. // *Успехи современного естествознания*. – 2008. – № 11. – С. 22–28.
27. Якобсон И. М. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / И. М. Якобсон. // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол.* – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 55-68.
28. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. / [I. M. Jacobson, P. Sacoub, L. Dal Maso та ін.]. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – V.8. – p. 1017–1029.
29. Возіанова Ж. І. Хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // *Журнал практичного лікаря*. – 2002. – №6. – С. 7-14.
30. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002) // *Gastroenterology*. – 2002. – V. 123. – p. 2082–2099.
31. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби / Возіанова Ж. І. // *К.*, 2001. – Т. 1. – С. 566-625.

32. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. // *Nat. Med.* – 2013. – V.19. – p. 859-868.
33. In vitro assay for neutralizing antibody to hepatitis C virus: evidence for broadly conserved neutralization epitopes. / [B. Bartosch, J. Bukh, J. C. Meunier та ін.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – V.100. – p. 14199–14204.
34. Farci P. New insights into the HCV quasispecies and compartmentalization. // *Semin. Liver. Dis.* – 2011. – V. 31. – p. 356–374.
35. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. / [D. L. Thomas, J. Astemborski, R. M. Rai та ін.]. // *JAMA.* – 2000. – V. 284. – p. 450–456.
36. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process / [P. Pradat, N. Voirin, H. Tillmann et al.]. // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27. – P. 335–339.
37. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients / [F. Rou- dot-Thoraval, A. Bastie, J. M. Pawlotsky et al. // *Hepatology.* - 1997. - Vol. 26. – P. 485-494
38. Epidemiology of HCV genotypes and risk of cirrhosis in Apulia; a population-based case control study / [A. R. Osella, L. Sonzoni, A.Cavallini et al.] // *J. of Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. – P. 134.
39. Powel E. E. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C/E. E. Powel, C. J. Edwards-Smith, J. L. Hay // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31 – P. 882-833.
40. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / [H. Huang, M. L. Shiffman, S. Friedman et al.]. // *Hepatology.* – 2007. –Vol. 46. – P. 297–306.
41. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C / [M. Marcolongo, B. Young, F. Dal Pero et al.]. // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1038–1044.
42. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease / [E. Trépo, A. Potthoff, P. Pradat et al.]. // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 38–44.

43. Bataller R. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal / R. Bataller, K. E. North, D. A. Brenner. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 493–503.
44. Gene expression and hepatitis C virus infection / [T. Asselah, I. Bieche, A. Sabbagh et al.]. // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 846–858.
45. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection / [H. Rao, D. Sun, D. Jiang et al.]. // *J. Viral. Hepat.* – 2012. – Vol. 19. – P. 173–181.
46. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross-sectional and longitudinal study / [M. Wright, R. Goldin, A. Fabre et al.]. // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 574–579.
47. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase / C. K.Hui, T. Belaye, K. Montegrande, T. L. Wright. // *J Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 511–517.
48. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis / [Hourigan L. F., Macdonald G. A., Purdie D. et al.] // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29, N 4. – P. 1215–1219.
49. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter study / [M. Wiese, K. Grungreiff, W. Guthoff et al.]. // *J Hepatol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 590–598.
50. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. / [B. J. Veldt, W. D. Chen, E. J. Heathcote et al.]. // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 1856–1862.
51. Chen Y. I. Prevention and management of gastroesophageal varices in cirrhosis. [Электронный ресурс] / Y. I. Chen, P. Ghali // *Int J Hepatol.* – 2012. – Режим доступа до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/750150>.
52. Heidelbaugh J. J. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment / J. J. Heidelbaugh, M. Sherbondy. // *Am Fam Physician*. – 2006. – Vol. 74. – P. 767–776.



53. Management of critically ill cirrhotic patients / P.Ginès, J. Fernández, F. Durand, F. Saliba. // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 13–24.
54. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина.* – 2-е изд. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
55. Чесноков Е. В. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии: Руководство для практических врачей / Е. В. Чесноков, Э. А. Кашуба. – Тюмень, 2000. — 358 с.
56. Chen S. L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S. L. Chen, T. R. Morgan // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 47–52.
57. Poynard T. Natural history of liver Fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 825-832.
58. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance [Review] / [T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benmanov et al.]. // *Semin Liver Dis.* – 2000. – Vol. 20. – P. 47–55.
59. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 825–832.
60. Richardson R. Progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C (a prospective paired liver biopsy study ) / R. Richardson, W. Irwing, et al. // *J. of Hepatology.* – 1999. – Vol. 30, N 1. – P. 137.
61. Pinzani M. G. Progression of Fibrosis in chronic liver diseases: time to tally the score / M. G. Pinzani, R. Romanelli, S. Magli // *J. of Hepatology.* – 2001. – Vol. 34. – P. 764-767.
62. Choi J. Mechanisms of liver injury. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus / Choi J., Ou J. H. // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290, suppl 5. – P. 847-851.
63. Левитан Б. Н., Дедов А. В. 50-летний опыт клинического изучения цирроза печени / Б. Н. Левитан, А. В. Дедов // *Российский журнал гаст-*

роэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 1. – С. 76–80.

64. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis / [G. Fede, A. Arvaniti, V. D'arnico та ін.]. // *Hepatology*. – 2012. – V. 56. – p. 810–818.

65. Байжанова Ж. Ж. Метаболический синдром у больных хроническим гепатитом С / Байжанова Ж. Ж., Игнатова Т. М., Некрасова Т. П. // *Клиническая гематология*. – 2010. № 1. – С. 17-23.

66. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients / [F. Cholet, J. B. Noursbaum, M. Richecoeur, et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2004. – Vol. 28, N 3. – P. 272-278.

67. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome / [Sheikh M. Y., Choi J., Qadri I., et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 6. – P. 2127-2133.

68. Kazuhiko Koike. Hepatitis C Virus Infection Can Present with Metabolic Disease by Inducing Insulin Resistance / Kazuhiko Koike // *Intervirolology*. – 2006. – Vol. 49, N. 1-2. – P. 51–57.

69. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome / [Sheikh M. Y., Choi J., Qadri I., et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 6. – P. 2127-2133

70. McCaughan G. W. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection / G. W. McCaughan, J. George. // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 318–321.

71. Grammaticos A. P. Hepatitis C virus infection / A. P. Grammaticos // *Scr. sci. med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 25–32.

72. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety / [J. Santos, R. Planas, A. Pardo et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 187–192.

73. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis / M. Bernardi. // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – P. 10–11.

74. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / [F. Salerno, A. Gerbes, P. Ginès et al.]. // *Postgrad Med J.* – 2008. – Vol. 84. – P. 662–670.
75. Fernández J. Management of bacterial infection in cirrhosis / J. Fernández, T. Gustot. // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56, suppl. 1. – P. 1–12.
76. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications / [P. Pradat, H. L. Tillmann, S. Sauleda et al.]. // *J. Viral. Hepat.* – 2007. – Vol. 14. – P. 556–563.
77. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити та цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика та лікування. – К.: ЗАТ «Віпол», 2010. – 319 с.
78. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Теза, 1998. – 330 с.
79. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 423 с.
80. Игнатова Т. М. Естественное течение хронической HCV-инфекции / Игнатова Т. М. // *Рос. журн. гастроэнтерология, гепатол., колопроктол.* – 2002. – № 2. – С. 20-30.
81. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy // [P. Rossi, T. Bertani, P. Baio et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 63. – P. 2236–2241.
82. Шерлок Ш. Заболевание печени и желчных путей: Практик. Руководство: Шерлок Ш., Дули Дж.; пер. с англ.; под. ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина.- М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с
83. Harris H. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study / H. Harris // *Brit. Med. J.* – 2002. – Vol. 324. - P. 450–453.
84. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / [F. Salerno, A. Gerbes, P. Ginès et al.]. // *Postgrad Med J.* – 2008. – Vol. 84. – P. 662–670.

85. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. / [H. M. Wadei, M. L. Mai, N. Ahsan et al.]. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – V 1 (5). – p. 1066–1079.
86. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) / [R. Rodríguez-Roisin, M. J. Krowka, P. Hervé et al.]. // *Eur Respir J.* – 2004. – V. 24. – p. 861–880.
87. Павлов Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* – 2008. – №4. – С. 43–52.
88. Бурневич Э.З. Современный взгляд на противовирусную терапию цирроза печени в исходе хронического гепатита С // *Гепатологический форум.* – 2010. – №1. – С.13-18.
89. Huang W. Diagnostic value of serum biochemical markers for liver fibrosis in patients with hepatitis B virus / Huang W., Gong F.Y. // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* — 2002. — № 11(22). — P. 1034-1036.
90. Study on the influence factors of the serum fibrosis markers / [Cai W.M., Tao J., Weng H.L. et al.]. // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* — 2003. — № 1(11). — P. 23-25.
91. Бессонова Е.А. Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции // *РЖГГК.* – 2011. – Т.21. – №4. – С.43-51.
92. Соотношение результатов FIBROSpect II с гистологической и морфометрической оценкой фиброза печени при хроническом гепатите С./ [Keyur Patel, David R. Nelson, Don C. Rockey et al.]. // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* — 2008. — № 8. — С. 117-123.
93. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / [Rosenberg W.M., Voelker M., Thiel R. et al.]. // *Gastroenterology.* — 2004. — № 127. — P. 1704-1713.

94. APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C/ [Snyder N., Gajula L., Xiao S.Y. et al.]. // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — № 6(40). — P. 535-542.
95. The importance of aminotransferases and platelets count in non-invasive evaluation stages of chronic hepatitis C / [Pavec S., Svirtlih N., Simonovic J. et al.]. // *Srp. Arh. Celok Lek.* — 2005. — № 5–6(133). — P. 262-265.
96. Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: the role of AST to the platelet ratio index/ [Fabris C., Smirne C., Toniutto P. et al.]. // *Clin. Biochem.* — 2006. — №4(39). — P. 339-343.
97. Evaluating liver fibrosis progression and the impact of antiretroviral therapy in HIV and hepatitis C coinfection using a noninvasive marker / [Al-Mohri H., Murphy T., Lu Y. et al.]. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2007. — № 4(44). — P. 463.
98. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection / [Schiavon L.L., Schiavon J.L., Filho R.J. et al.]. // *Hepatology.* — 2007. — № 2(46). — P. 307-314.
99. Heathcote J. Treatment of hepatitis C / Heathcote J., Main J. // *J. Viral Hepatitis.* — 2005. — Vol. 12, N 3. — P. 223–235.
100. Бессонова Е.А. Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции // *РЖГГК.* — 2011. — Т.21. — №4. — С.43-51.
101. Di Marco V., Almasio P.L., Ferraro D. et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47. — P.484-491
102. Predictive value of on-treatment response during full-dose antiviral therapy of patients with hepatitis C virus cirrhosis and portal hypertension / E. G.Giannini, M. Basso, V. Savarino, A. Picciotto. // *J. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 266. — P. 537–546.

103. Iacobellis A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition / A. Iacobellis, A. Ippolito, A. Andriulli. // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 6467–6472.
104. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study / [J. A. Carrión, E. Martínez-Bauer, G. Crespo et al.]. // *J Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 719–728.
105. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver Fibrosis in patients with chronic hepatitis C / [T. Poynard, J. McHutchison, G. L. Davis et al.] // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 1131-1137.
106. Reversibility of hepatitis C virus related cirrhosis / [Pol X., Carnot F., Nalpas B. et al.]. // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol.35. – P.107-112.
107. Brief communication: the relation ship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. / [Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al.]. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol.149. – P. 399-403.
108. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / Fried M.W., Shiftman M.L., Reddy K.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 347. – P. 975-982.
109. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / [Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al.]. // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P.958-965.
110. Di Marco V., Almasio P.L., Ferraro D. et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P.484-491
111. Forns X. Treating hepatitis C in patients with cirrhosis, the effort is worth it / Forns X., Brui J. // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52. – P.624-626.
112. Peginterferon alfa-2h and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study / [Iacobellis A., Siciliano M, Perri F. et al.]. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 206-212.

113. Эффективная противовирусная терапия больного циррозом печени в исходе хронического гепатита С /Н. Мухин, Т. Лопаткина, Э. Бурневич // Врач. – 2006. – №7. – С. 20-25
114. Бурневич Э.З. Современный взгляд на противовирусную терапию цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Гепатологический форум. – 2010. – №1. – С.13-18.
115. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis / Gramenzi A., Andreone P., Fiorino S. et al.// Gut. – 2001. – Vol. 48 – P. 843-848.
116. Vezali E. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis / Vezali E, Aghemo A, Colombo M.// Clin. Ther. – 2010. – Vol. 32 – P. 2117–2138.
117. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment / [Valla D.C., Chevallier M., Marcellin P., et al.]. // Hepatology. – 1999. – Vol. 29 – P. 1870–1975.
118. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin / [Helbling B., Jochum W., Stamenic I. et al.]. // J. Viral. Hepat. – 2006. – Vol. 13. – P. 762–769.
119. Peginterferon alpha- 2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. / [Abergel A, Hezode C, Leroy V, et al.].// J. Viral. Hepat. – 2006. – Vol. 13 – P. 811–820.
120. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / Desmet V., Gerser M., Hoofnagle J. H. [et al.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 2. – С. 38–45.
121. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment / Prepared by the Safty Group of the British Medical Ultrasound Society // Ultrasound. – 2010. – Vol. 18, N 2. – P. 52-59.

122. Возианова Ж. И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследований печени у больных вирусным гепатитом С / Возианова Ж. И., Голубовская О. А. // Журнал академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 484-495.
123. Пат. №32829 України, (51) МПК А 61 В 8/00. Спосіб діагностики порушень васкуляризації печінкової паренхіми у хворих на хронічний гепатит С / Голубовская О. А. ; заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. - u200803500 ; заявл. 19.03.08 ; опубл. 26.05.08, Бюл. №10.
124. Short Guide to Hepatitis C / [S. Maus, T. Berg, J. Rockstroh et al.], 2011. – 207 с.
125. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55, N 2. – P. 245-264.
126. Short Guide to Hepatitis C. / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.]. – Flying Publisher, 2012. – 150 p.
127. Conover W. J. Analysis of covariance using the rank transformation / Conover W. J., Iman R. L. // Biometrics. – 1982. – Vol. 38, N 3. – P. 715-724.
128. Helsel D. R. Statistical Methods in Water Resources [Електронний ресурс] / Helsel D. R., Hirsch R. M. // U.S. Geological Survey, Techniques of Water Resources Investigations – 2002. - Book 4, chapter A3. – P. 522. – Режим доступу до книги: <http://pubs.water.usgs.gov/twri4a3>
129. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. - К. : МОРИОН, 2002. - 640 с.
130. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. - К. : МОРИОН, 2002. — 160 с.
131. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств : метод. рек. / Чубенко А. В., Бабич П. Н., Лапач С. Н., [и др.] - К. : Издательский дом «Авиценна», 2003. - 60 с.



132. Шахгильдян И. В. Парентеральные вирусные гепатиты. (Эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко - М.: ГОУ ВУНМЦ, МЗ РФ, 2003. – 384 с.
133. Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha-induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy / [J. Koilara, S. D. Gandotra, S. Rao та ін.]. // *J. Viral Hepatology*. – 2007. – V. 14. – p. 782–787.
134. Incidence of neutropenia and infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin. / [M. J. Antonini, S. Babudieri, I. Maida та ін.]. // *Infection*. – 2008. – №36. – С. 250–255.