

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ  
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО»**

**Безродна Олександра Вікторівна**

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

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

14.01.13 – інфекційні хвороби

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

**Київ – 2015**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Голубовська Ольга Анатоліївна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «інфекційні хвороби».

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, с.н.с. **Федорченко Сергій Валерійович**, завідувач відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»;

доктор медичних наук, професор **Прип'як Олександра Ярославівна**, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, завідувач кафедри

Захист відбудеться «30» жовтня 2015 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Автореферат розісланий « 25 » вересня 2015 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук**



**Л.В. Березіна**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогодні вірусний гепатит С є однією з найбільш серйозних та актуальних проблем охорони здоров'я як в Україні, так і у світі в цілому. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я більше 175 мільйонів мешканців нашої планети (3% населення) інфіковано вірусом гепатиту С (ВГС), що дозволяє віднести цей вірус за поширеністю до розряду глобальних та, навіть, пандемічних (Інформаційний бюлетень ВООЗ № 164, 2014). Щороку кількість людей, що страждають ВГС-інфекцією, зростає на 3-4 мільйони, а у структурі хронічних уражень печінки частка вірусного гепатиту С досягає майже 40%. Україна за рівнем інфікованості посідає одне з перших місць в Європі, і спостерігається постійне зростання показника захворюваності на хронічний гепатит С (Голубовська О.А., 2013, Припляк О.Я., 2014).

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 (ЦП), а в подальшому у 8% формується гепатоцелюлярна карцинома (Toyoda H. та співавт., 2010, Rounard T. та спіавт, 2003). Так при катанестичному 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 (Федорченко С.В., 2010). Такий високий відсоток персистенції вірусу обумовлений тим, що, незважаючи на розпізнавання вірусу факторами природного та адаптивного імунітету, він уникає елімінації, при цьому ВГС-індуковане ураження печінки здебільшого опосередковане імунними механізмами, ніж прямим цитопатичним впливом самого вірусу (Hanafiah K. та співавт., 2013, Hoofnagle J., 2002). За результатами досліджень, що проводились в різних гепатологічних центрах світу, HCV-інфекція виявлялась на стадії ЦП приблизно у 17-46% хворих при первинному обстеженні.

Існує кілька точок зору щодо того, що визначає прогресування ХГС у 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 ХГС в цироз. Деякі автори вважають визначальним чинником, що призводить до розвитку цирозу печінки, наявність Ів генотипу ВГС. Згідно останніх досліджень, на перший план в процесі трансформації ХГС в цироз печінки виступає поєднання як факторів зовнішнього середовища, так і чинників 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 (МС) та/або цукрового діабету другого типу. Частка цих факторів, навіть за умови їх комбінації, в середньому обумовлює тільки близько 30% прогностичної цінності (Leandro G. Та співавт., 2007, Toyoda H. та співавт., 2010, Rounard T. та спіавт, 1997).

Цироз печінки, особливо на пізніх стадіях, є значною проблемою щодо можливості проведення етіотропної протівірусної терапії (ПВТ), досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і можливості зворотнього розвитку фібротичних

змін. Як наслідок, у хворих цієї категорії лікування 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.

Перебіг ХГС з виходом у 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 етіотропної протівірусної терапії залишається недостатньо вивченим, а отже актуальним на теперішній час.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№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:* загальноклінічні, 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 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 протівірусної 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 фіброезофагогастродуоденоскопії (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 декомпенованого 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 полягала в аналітичному огляді світової наукової літератури з даного питання, розробці основних завдань дослідження, самостійному веденні та обстеженні хворих, проведенні клінічних досліджень, інтерпретації загальнолабораторних та біохімічних аналізів. Здобувачем здійснено статистичні підрахунки 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.

### **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.**

Дисертаційна робота викладена на 108 сторінках основного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Бібліографічний показник містить 134 літературних джерел, з яких 27 – кирилицею, 107 – латиницею. Дисертацію ілюстровано 24 таблицями та 10 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Методи дослідження та загальна характеристика обстежених хворих.**

Дослідження проводилося 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.

В дослідження увійшло 139 хворих на ХГС, які пройшли обстеження, лікування та спостереження на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб. Серед всіх обстежених пацієнтів чоловіків було 89 (64,02%), жінок 50 (35,9%). Хворі поступали в стаціонар як в плановому порядку для поглибленого обстеження, так і за невідкладними показаннями при розвитку загострення, декомпенсації захворювання. Вік усіх обстежених хворих коливався від 23 до 68 років, середній вік склав  $45,8 \pm 1,8$  роки.

Всім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось повне клініко-лабораторне обстеження з проведенням ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини з метою оцінки вираженості фіброзу та наявності цирозу

печінки, що базувалась на оцінці стандартного двохвимірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних, отриманих при скануванні в тривимірному режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD).

Оцінка наявності у хворих метаболічного синдрому включала 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:  $ІМТ = \text{вага, кг} / \text{ріст в см}^2$ . Надмірна маса тіла визначалась при показниках ІМТ 25,0-29,9  $\text{кг/м}^2$ , ожиріння діагностувалось при  $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ .

При постановці діагнозу ХГС користувались класифікацією вірусних гепатитів, яка запропонована Ж.І. Возіановою та пристосована до клінічної практики, а також класифікацією хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994р.) Етіологічно діагноз ХГС підтверджувався виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV IgG +) в реакції імуноферментного аналізу, а також виявленням в крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Генотипування (з визначенням 1, 2 та 3 генотипів) 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 використовувалась класифікація Чайлд-П'ю, яка ґрунтується на даних біохімічних досліджень (загальний білірубін, альбумін, протромбіновий індекс) і клінічних проявах – наявність асцити та енцефалопатії.

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. Серед них було 26 (68,4%) чоловіків та 12 (31,6%) жінок. Вік пацієнтів в цій 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 групі становив від 27 до 68 років. Медіана віку в групі становила 41 рік (НК = 31,3 років, ВК = 50,8 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 групі становив від 31 до 64 років. Медіана віку в групі становила 43 роки (НК = 34,4 років, ВК = 52,4 роки). Відмінності за віком між групами були неістотними ( $p = 0,202$ ).

Контрольну групу склали 35 пацієнтів з ХГС без ознак ЦП. Серед пацієнтів даної групи було 22 (62,9%) чоловіки та 13 (37,1%) жінок. Вік пацієнтів становив від 24 до 52 років. Медіана віку в групі становила 31 рік (НК = 34,8 років, ВК = 45,3 роки). І генотип вірусу визначався у 19 (54,3%) пацієнтів, 3 генотип – у 16 (45,7%).

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

Вік хворих всіх обстежених груп коливався від 23 до 68 років, середній вік склав  $45,8 \pm 1,8$  роки (НК = 34, ВК = 43 роки). Як видно із наведених даних, найбільший відсоток хворих припадає на вік від 31 до 50 років – 74 (66,4%). Це свідчить про те, що основна група хворих припадає на найбільш працездатний вік.

Тривалість захворювання коливалась від 5 до 20 років та в середньому становила  $12,0 \pm 1,3$  років (НК=6 років, ВК=10 років).

Специфічну комбіновану ПВТ хронічного гепатиту С препаратами пегільованого інтерферону альфа-2в та рибавіріну пацієнти отримували згідно міжнародних рекомендацій стосовно лікування ХГС. Тривалість терапії визначалась генотипом ВГС та складала щонайменше 24 тижні при інфікуванні 3 генотипом та 48 тижнів при інфікуванні 1 генотипом. Доза пегільованого інтерферону альфа-2в визначалась з розрахунку  $1,5 \text{ мкг/кг}$  1 раз на тиждень. Необхідна доза рибавіріну для комбінованої терапії розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта і здійснювалось наступним чином: при 1 генотипі – 1000 мг при масі тіла  $\leq 75$  кг, 1200 мг при масі тіла  $\geq 75$  кг, при 3 генотипі вірусу – 800 мг. В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій з ведення хворих на ХГС (EASL, 2012). Також паралельно з оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді.

Статистичний аналіз отриманих 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 Тьюкі, 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.

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 та SPSS 13.0.

## Результати дослідження та їх обговорення.

### Клініко-лабораторна характеристик хворих на HCV-асоційований цироз печінки в залежності від його стадії.

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  $12,0 \pm 1,3$  роки.

Розподіл пацієнтів за статтю показав, що в усіх групах переважали чоловіки (дані представлені в табл. 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 – RR склав 1,017 (95% ДІ, 0,830 – 1,264).

Таблиця 1

Розподіл хворих за статтю та генотипом

Розподіл		Група А (n=38)	група В (n= 51)	Група С (n=15)	Контрольна група (n=35)
Розподіл за статтю	Чоловіки	26 (68,4%)	32 (62,7%)	9 (60%)	22 (62,9%)
	Жінки	12 (31,6%)	19 (37,2%)	6 (40%)	13 (37,1%)
Розподіл за генотипом	1 генотип	27 (71,05%)	40 (84,3%)	9 (60%)	19 (54,3%)
	3 генотип	11 (28,94%)	11 (15,7%)	6 (40%)	16 (45,7%)

При розрахунку ризику розвитку ЦП, 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 інтерлейкіну 28В отримано наступні результати: частка генотипу СС склала 33,8%, СТ – 50,7%, ТТ – 15,5%. В контрольній групі відзначалася тотожна тенденція: генотип СС – 31,5%, СТ – 47,1%, ТТ – 21,1%.

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 групи В та С ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,01$ ).

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 фіброзу та початковими проявами цирозу печінки. Слід зазначити, що тотожна тенденція відмічалася і при зіставленні показників хворих з суб- та декомпенсованим перебігом НСV-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. Лейкопенія, як прояв гіперспленізму, також зустрічалася у пацієнтів всіх груп, проте частіше у групі В порівняно з групою А. Зниження частоти виявлення лейкопенії 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 перевищували верхню межу норми. 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 зі 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%). Із 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 ЦПІ. Так, у групі А дана ознака визначалася у 55,2% пацієнтів, у групі В – у 66,6%, в групі С – у 73,0% обстежених. Середні значення показників гемограми представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

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)
Еритроцити ( $10^{12}/л$ )	4,17±0,8	3,81±0,6	3,3±1,1*	4,6±1,3*
Гемоглобін (г/л)	138,7±28,3*	115,4±18,9	96,1±28,4*#	141,6±17,4#
Тромбоцити ( $10^9/л$ )	193,4±43,5*	155,5±36,1	135±32,1*#	201,3±32,4#
Лейкоцити ( $10^9/л$ )	4,6±0,9*	7,1±1,2	8,1±2,6*#	4,5±0,7#
Паличкоядерні (%)	5,5±1,6	5,7±6,3	5,9±2,2	5,3±1,3
Сегментоядерні (%)	59,2±16,8	64,2±14,9	70,9±15,3	58,4±9,1
Еозинофіли (%)	2,3±0,7	2,1±0,5	2,2±0,8	2,2±0,3
Моноцити (%)	4,6±1,3	3,7±0,9	2,4±0,8	4,8±1,1
Лімфоцити(%)	28,2±8,1	24,6±5,7	19,4±7,4	30,1±4,3
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 (табл. 3) в групах хворих встановлено, що вираженість цитолітичного синдрому, який оцінювався по зміні активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), зростала у групі В ( $174,5 \pm 45,2$  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 В ( $131,3 \pm 16,7$  ОД / л і  $148,3 \pm 50,7$  ОД / л відповідно). Тим не менше, виявлена різниця в середніх величинах активності амінотрансфераз виявилася статистично незначущою при подальшому аналізі ( $p > 0,05$ ). Аналіз зміни коефіцієнта де Рітиса (співвідношення АсАТ / АлАТ) 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 АРРІ (відношення АСТ до кількості тромбоцитів), який достовірно відрізнявся при порівнянні груп з суб- та декомпенсованим цирозом печінки з контрольною групою та групою хворих із компенсованим перебігом ЦП:  $3,4 \pm 0,7$  та  $2,8 \pm 0,6$  проти  $0,8 \pm 0,1$  та  $1,7 \pm 0,4$  відповідно.

Показники загального білірубину виявилися вищими у пацієнтів групи С ( $115,1 \pm 18,3$  мкмоль / л) в порівнянні з групою В ( $91,5 \pm 14,6$  мкмоль / л), а в групі В значно превалювали над показниками групи А ( $31,9 \pm 7,3$  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 ПТТ, які достовірно знижувалися у пацієнтів з цирозом печінки класу С ( $62,1 \pm 2,7\%$ ) в порівнянні з групами В та А ( $69,9 \pm 2,3\%$  і  $77,0 \pm 2,4\%$ ).

Таблиця 3

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)
АлАТ, ОД/л (N-до 41 ОД/л)	85,8±34,3	174,5±45,2	131,3±16,7	63,5±18,3
АсАТ, ОД\л (N-до 38 ОД/л)	78,8±24,3	161,8±28,5	148,3±50,7	59,4±14,8
Коефіцієнт де Рітиса, (N- 0,9-1,7)	0,92±0,1	0,98±0,3	1,3±0,1	0,94±0,1
Лужна фосфатаза (64-306 ОД/л)	201,02±51,4*	343,3±74,6	390,7±75,4*#	185±56,7#
Гамаглутамілтрансфе птідаза (10-45 ОД/л)	157,4±17,8*	237,5±23,1	218,7±24,7*#	89,6±19,8#
Загальний білірубін, мкмоль/л (N-до 20,5мкмоль/л)	21,3±4,3*	91,5±14,6	115,1±18,3*	15,4±5,6
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
Альбумін, г/л (N-35-52 г/л)	38,4±1,2*	33,6±1,3	28,1±1,7*#	42,1±1,3#
ПТТ, % (N- 85-110%)	77,0±2,4#	69,9±2,3	62,1±2,7*#	87,7±2,8*
Креатинін (53-112 мкмоль/л)	78,5±21,2	68,4±18	80,6±24,8	73,5±14,5
Сечовина (1,7-8,3 ммоль/л)	5,3±1,4	4,2±1,1	6,4±2,5	5,2±1,2
Індекс APRI	1,7±0,4#	3,4±0,7*#	2,8±0,6	0,8±0,1*

#, \*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. MC у хворих з хронічним гепатитом С може бути з одного боку обумовлений власне впливом вірусу (доведена роль 1v генотипу в розвитку інсулінорезистентності (IP) – основної складової метаболічного синдрому), з іншого – порушенням процесів обміну глюкози при циротичній трансформації печінки, що також призводить до розвитку IP.

Метаболічний синдром був діагностований у 13 (34,2%) пацієнтів з компенсованим перебігом захворювання та у 26 (39,4%) – з суб- та декомпенсованим перебігом, відповідно 20 (39,2%) та 6 (40%). В контрольній групі частота виявлення MC складала – 22,9% (8 з 35). Результати представлені на рис. 1.

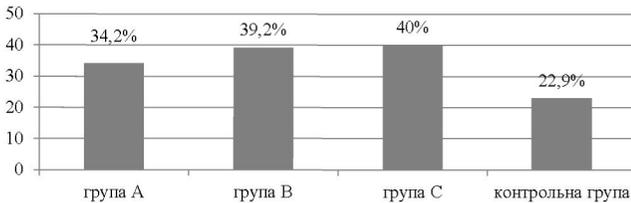


Рис. 1. Частота виявлення супутнього метаболічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С з виходом в цироз печінки в залежності від його стадії.

Розрахунок ризику розвитку супутнього метаболічного синдрому при розвитку цирозу печінки виявив, що вірогідність його розвитку з переходом хронічного гепатиту С 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 із супутнім MC виявилися незначно вищими в порівнянні з хворими без супутнього MC 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 метаболічним синдромом в групі С складала незначну частку, було вирішено при оцінці впливу MC на перебіг ЦП об'єднати пацієнтів груп В та С.

При порівнянні показників на третьому році спостереження виявилось, що ступінь наростання балів за шкалою Чайлд-П'ю достовірно збільшується у пацієнтів із супутнім метаболічним синдромом 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 метаболічного синдрому, але достовірної різниці отриманих результатів виявлено не було. Дані представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Динаміка середніх показників кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю у хворих на НСV-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±0,6	6,2±0,3
	Наявний супутній метаболічний синдром	5,9±0,6*	6,8±0,4*
Клас В-С	Без супутнього метаболічного синдрому	9,5±0,3	10,1±0,7
	Наявний супутній метаболічний синдром	9,8±0,7*	11,3±0,5*

\* $p < 0,05$

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

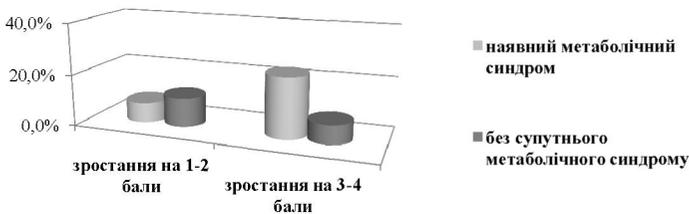


Рис. 2. Ступінь прогресування компенсованого цирозу печінки в залежності від наявності метаболічного синдрому за період трирічного спостереження.

Нами також було проаналізовано вплив наявності/відсутності метаболічного синдрому на розвиток епізодів декомпенсації у хворих на НСV-асоційований цироз печінки класу В-С. Середні показники кількості епізодів декомпенсації за три роки спостереження склали:  $2,3 \pm 0,3$  у хворих із супутнім метаболічним синдром проти

2,1±0,1 у хворих без супутнього метаболічного синдрому за перший рік спостереження, 1,8±0,1 проти 2,0±0,4 відповідно за другий рік спостереження та 2,8±0,4 проти 3,1±0,2 за третій рік спостереження. Дані представлені на рис.3.

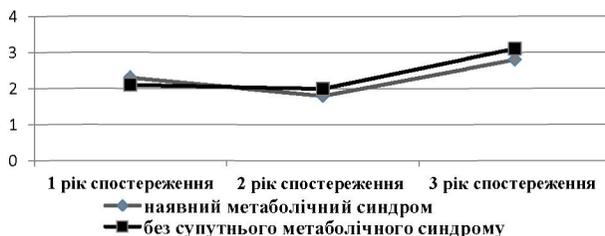


Рис. 3. Частота розвитку декомпенсації захворювання у хворих на HCV-асоційований цирроз печінки (клас В-С за Чайлд-П'ю) в залежності від наявності/відсутності метаболічного синдрому.

Виявилось, що на стадії ЦП класу В-С за Чайлд-П'ю вплив метаболічного синдрому вже не відіграє першочергової ролі в особливостях перебігу захворювання. Більш вагомим значення набувають такі фактори, як порушення дієтичних рекомендацій, вживання гепатотоксичних препаратів (яскравим прикладом є зловживання парацетамолом при гострих респіраторних вірусних інфекціях) тощо. Обумовлено це тим, що при більш тяжкому та глибокому ураженні структури 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.

#### **Характеристика даних УЗД та ФЕГДС хворих на HCV-асоційований цирроз печінки в залежності від його стадії.**

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

У ході дослідження було проаналізовано частоту виникнення окремих змін при проведенні ультразвукового дослідження в режимі «сірої шкали» у хворих на HCV-асоційований ЦП в залежності від його стадії (табл. 5). 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 і ФЕГДС, доступних для використання в умовах первинної ланки медичної допомоги, коли немає можливості застосовувати доплерографію судин портальної системи для ранньої діагностики портальної гіпертензії.

Таблиця 5

Частота виявлення змін окремих показників при УЗД хворих на HCV-асоційований цироз печінки в залежності від ступеню прогресування процесу.

Показник	Група А (n=38)	Група В (n= 51)	Група С (n=15)	Контрольна група (n=35)
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%)*	-

#,\* -  $p < 0,05$

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 ( $t=3,89$ ,  $p < 0,05$ ). 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%, 81,6% проти 45,7% відповідно,  $p < 0,05$ ), 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 групою (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, враховувалися ті, які свідчили про наявність синдрому портальної гіпертензії, а саме портальна гастропатія та варикозне розширення вен стравоходу (ВРВС). 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 декомпенованим ЦП та компенсованим ЦП (100% проти 47,4% для варикозного розширення вен стравоходу та 100% проти 31,4% для портальної гастропатії, відповідно,  $p < 0,05$ ) та результатів пацієнтів з субкомпенованим та компенсованим ЦП (76,4% проти 47,4% для варикозного розширення вен стравоходу та 64,7% проти 31,4% для портальної гастропатії, відповідно,  $p < 0,05$ ). Статистично достовірної різниці між показниками груп В (субкомпенований ЦП) та С (декомпенований ЦП) виявлено не було.

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

Зростання класу цирозу печінки відповідно до критеріїв Чайлд-П'ю у хворих на хронічний гепатит С характеризується змінами, які 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 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 декомпенованим НСВ-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%,  $p < 0,05$ ), 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 підтверджує 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.

### **Ефективність специфічної ПВТ у хворих на компенсований НСВ-асоційований цироз печінки.**

Специфічну комбіновану ПВТ препаратами пегильованого інтерферону альфа-2 та рибавірину 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 ПБТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС (EASL, 2012) на наступних етапах:

- 4 тиждень лікування – оцінювалось 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 із оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді у відповідних часових точках спостереження.

Серед пацієнтів, яким була призначена ПБТ, у 28 захворювання перебувало на стадії компенсованого цирозу печінки (група І), у 30 – діагностований ХГС без ознак ЦП (контрольна група). В І групі переважав 1 генотип ВГС – виявлений у 20 (71,4%) пацієнтів. В контрольній групі також відмічалось переважання 1 генотипу 16 (53,3%). Відповідно 3 генотип ВГС виявлений у 8 (28,6%) пацієнтів основної групи та у 14 (46,7%) контрольної.

Проведений аналіз ефективності стандартної ПБТ 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 (50,0%).

Метаболічний синдром був 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 вірогідною ( $p > 0,05$ ,  $t = 0,48$ ), 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 ПБТ у хворих на компенсований перебіг HCV-асоційованого ЦП з супутнім метаболічним синдромом, зростає при наявності останнього і складає: OR – 1,071 (95% ДІ, 0,717-1,602). Біохімічна відповідь 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 метаболічним синдромом.

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 ПБТ, що може сприяти попередженню прогресування патологічного процесу і розвитку несприятливих наслідків хвороби.

При оцінці ефективності проведеної ПБТ 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 I групи. В той час, серед пацієнтів, інфікованих 1 генотипом, частота досягнення СВВ становила 68,7% (у 11 з 16 пацієнтів) у контрольній групі та 25,0% (5 з 20 пацієнтів) I групи ( $p < 0,05$ ,  $t = 2,81$ ).

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, в порівнянні з контрольною групою.

При проведенні аналізу ефективності ПВТ серед 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, 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.

Враховуючи невелику кількість хворих при розподілі 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, спостерігається досить високі показники біохімічної відповіді, не дивлячись на низький рівень СВВ. Нормалізація показників активності 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.

Отримані результати дають змогу стверджувати, що у хворих на компенсований HCV-асоційований цироз печінки при наявності супутніх метаболічних факторів як при інфікуванні 1, так і 3 генотипом ВГС, значно нижчі показники досягнення СВВ. В той же час, в цілому відмічається зниження частоти досягнення СВВ у хворих з компенсованим ЦП в порівнянні з пацієнтами з ХГС без

ЦП. Однак звертає увагу той факт, що навіть, незалежно від генотипу вірусу, у хворих з цирозом печінки вдається досягти показників біохімічної відповіді наприкінці лікування, які наближаються до тих, що отримані у хворих без ЦП.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичні узагальнення та пове 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 ПЛТ.

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 білірубину ( $21,3 \pm 4,3$  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 ППІ ( $62,1 \pm 2,7\%$  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 білірубину ( $21,3 \pm 4,3$  мкмоль/л проти  $115,1 \pm 18,3$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Виявлене достовірне зростання індексу АРРІ 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 аспиту (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 B та IV ступеню (80%) при класі C на противагу I ступеня (78,9%) при класі A.

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 B та C.
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 A 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 ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

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
2. 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
3. Кондратюк Л.О., Безродна О.В., Сукач М.М. Етіологічна структура цирозів печінки // «Медична наука та практика ХХІ століття»: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції – 2013. – с. 73-74
4. 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
5. 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). – ст. 33-39
6. Кондратюк Л.О., Безродна О.В., Кулеш О.В. Вплив кріоглобулінемічного синдрому та інсулінорезистентності на прогресування цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит С. // Лікарська справа – 2014. - №1-2. – ст. 91-98
7. 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.
8. 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.
9. Голубовська О.А., Корчинський М.Ч., Безродна О.В. Динаміка змін при УЗД та ФГДС у хворих на HCV-асоційований компенсований цироз печінки залежно від його стадії // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії – випуск №42 (том 2). – 2014. – с. 120-126

10. 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>
11. 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

## АНОТАЦІЯ

**Безродна Олександра Вікторівна.** *Особливості перебігу HCV-асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії.* – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Київ, 2015.

Робота присвячена вивченню проблеми перебігу HCV-асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії. У дослідження увійшло 139 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та спостереження на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб – гепатологічному центрі клінічної лікарні №15 м. Києва. 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.

На підставі аналізу результатів клінічного спостереження вивчено клініко-лабораторні особливості перебігу HCV-асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії. При прогресуванні декомпенсації процесу відзначається наростання симптоматичної картини. Наявність супутніх метаболічних факторів у хворих прискорює перехід одного класу цирозу в інший.

Особлива увага приділяється оцінці стану печінки у хворих на HCV-асоційований цироз печінки в залежності від його стадії за допомогою змін в біохімічних показниках та використання 2D- та 3D+PD - режимів при ультразвуковому дослідженні.

Проаналізовано ефективність комбінованої противірусної терапії HCV-асоційованого компенсованого цирозу печінки у хворих в залежності від генотипу вірусу, наявності супутніх метаболічних факторів.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, цироз печінки, стадія за Чайлд-П'ю, противірусна терапія.

## АННОТАЦИЯ

**Безродная Александра Викторовна.** *Особенности течения HCV-ассоциированного цирроза печени в зависимости от его стадии. – Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев, 2015.

Работа посвящена изучению проблемы течения HCV-ассоциированного цирроза печени в зависимости от его стадии. В исследование были включены 139 больных ХГС, которые проходили обследование, лечение и наблюдение на клинической базе кафедры инфекционных болезней - гепатологическом центре клинической больницы №15 г. Киева. В зависимости от стадии цирроза печени все пациенты с ХГС были разделены на группы следующим образом: группа А – 38 пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, класс А по Чайлд-Пью; группа В – 51 пациент с HCV-ассоциированным циррозом печени, класс В по Чайлд-Пью; группа С – 15 пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, класс С по Чайлд-Пью. Контрольную группу составили 35 пациентов с ХГС без признаков ЦП.

На основании анализа результатов клинического наблюдения изучены клинико-лабораторные особенности течения HCV-ассоциированного цирроза печени в зависимости от его стадии. При прогрессировании декомпенсации процесса отмечается нарастание симптоматической картины. Наличие сопутствующих метаболических факторов у больных ускоряет переход одного класса цирроза в другой.

Особое внимание уделяется оценке состояния печени у больных HCV-ассоциированным циррозом печени в зависимости от его стадии с помощью изменений в биохимических показателях и использование 2D- и 3D + PD - режимов при ультразвуковом исследовании.

Проанализирована эффективность комбинированной противовирусной терапии HCV-ассоциированного компенсированного цирроза печени у больных в зависимости от генотипа вируса, наличия сопутствующих метаболических факторов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, стадия по Чайлд-Пью, противовирусная терапия.

## ANNOTATION

**Bezrodna O.V.** *Peculiarities of HCV-related liver cirrhosis, depending on its stage. – Manuscript.*

Dissertation for confirmation of the scientific degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.13 – infectious diseases. – State Institution "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. LV Gromashevskiy, NAMS of Ukraine", Kyiv, 2015.

The work is devoted to the problem of the course of HCV-related liver cirrhosis, depending on its stage. Study included 139 patients with chronic hepatitis C who were examined, treated and observed on the clinical base of the Department of Infectious Diseases at Hepatological Center, Hospital №15, Kyiv. Depending on the stage of cirrhosis, all patients with chronic hepatitis C were divided into groups as follows: group A – 38 patients with HCV-associated cirrhosis class A by Child-Pugh; Group B – 51 patients with HCV-associated liver cirrhosis, class B by Child-Pugh; Group C – 15 patients with HCV-associated liver cirrhosis, class C by Child-Pugh. The control group consisted of 35 patients with chronic hepatitis C with no evidence of liver cirrhosis.

Clinical and laboratory features of the course HCV-associated liver cirrhosis, depending on its stage were analyzed. The progression of decompensation process marks an increase of symptoms' manifestation. Presence of concomitant metabolic factors in patients accelerates the transition from one class of the cirrhosis to another.

Particular attention is paid to assessing the state of the liver in patients with HCV-associated liver cirrhosis depending on the stage with the help of changes in biochemical indicators and the use of 2D- and 3D + PD - ultrasound mode.

The effectiveness of antiviral therapy of HCV-associated compensated liver cirrhosis was analyzed, depending on the genotype of the virus and presence of concomitant metabolic factors.

Keywords: chronic hepatitis C, cirrhosis, stages by Child-Pugh, antiviral therapy.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
ХГС	хронічний гепатит С
ВГС	вірус гепатиту С
ЦП	цироз печінки
ПВТ	протівірусна терапія
ІР	інсулінорезистентність
ІМТ	індекс маси тіла
МС	метаболичний синдром
УЗД	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	фіброезофагогастроуденоскопія
ВРВС	варикозне розширення вен стравоходу
ШВВ	швидка вірусологічна відповідь
СВВ	стійка вірусологічна відповідь

---

Підписано до друку 22.09.2015 р. Формат 60x90 1/16.  
Папір офсетний. Умовн. др. арк. 0,9  
Друк різнограф. Тираж 100 прим. Зам. № 2109/01.

---

Підприємство «УВОІ «Допомога» УСІ»  
Свідоцтво про державну реєстрацію №31245580  
03056, м. Київ, пров. Політехнічний, 6, корп. 5 (КПІ)  
Тел.: 277-80-08.