

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

ШЕВЧЕНКО-МАКАРЕНКО ОЛЬГА ПЕТРІВНА

УДК 616.36–002:616.98]–07–05–036.22:57.088.7:579.258

**СТРАТИФІКАЦІЯ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА
ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ ДЛЯ ПЕРСОНАЛІЗАЦІЇ
МЕНЕДЖМЕНТУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Харків-2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті,
м. Дніпро

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Шостакович-Корецька Людмила Романівна,
Дніпровський державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних
хвороб

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Козько Володимир Миколайович,**
Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор
кафедри дитячих інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор **Рябокоть Юрій Юрійович,**
Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри
дитячих інфекційних хвороб

Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор **Пришляк
Олександра Ярославівна,** Івано-Франківський національний медичний
університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Захист дисертації відбудеться 14 травня 2021 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.609.05 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Автореферат розісланий 13 квітня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Т.І. Навет

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем в багатьох країнах світу, в тому числі й в Україні (М.А. Андрейчин, 2017; Т.А. Сергеева, 2020). За даними ВООЗ, епідемія, яка викликана гепатитом С (ГС), охоплює всі регіони, при цьому відзначаються вагомі відмінності між країнами і всередині країн. Найбільша поширеність ГС відзначається в Регіоні Східного Середземномор'я та в Європейському регіоні (WHO, 2017; Maistat L., 2017; Botheju W., 2019). Захворюваність на ХВГС є суттєвим тягарем для населення усіх регіонів світу, проте, на думку ВООЗ, цій проблемі дотепер не приділялось достатньо уваги, а тому було розроблено стратегію з елімінації вірусних гепатитів до 2030 року, до якої доєдналась Україна (І.А. Зайцев, 2017; WHO, 2016; A.L. Cox, 2020). Так, за оціночними даними ВООЗ, поширеність ХВГС в Україні перевищує 5 % (Т.А. Сергеева, 2018; GBD, 2016). В кожній країні підходи до каскаду допомоги хворим, доступу до діагностики та лікування хворих відрізняються (D.M. Nachev, 2020; D.P. Blanding, 2021).

Вивчення та визначення ролі ко-факторів патогенезу та прогнозування перебігу захворювання печінки, обумовленого вірусом гепатиту С (HCV), залишаються актуальною проблемою. Одними з вагомих факторів, що впливають на прогноз, є наявність фіброзу печінки, коморбідна патологія. У патогенезі ураження печінки велике значення має порушення метаболізму ліпідів, обміну холестерину, утворення вільних радикалів і перекисів тощо (В.М. Козько, 2015; Л.В. Мороз, 2019). Провідним методом, здатним зупинити прогресування захворювання, розвиток цирозу печінки (ЦП), гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) і смерті, вважається протівірусна терапія (ПВТ) (О.А. Голубовская, 2016; Т.И. Коваль, 2017). Дуже важливим є не тільки подальше вивчення біомаркерів патогенезу HCV-інфекції, але й їх стратифікація, що дозволить прогнозувати ефективність ПВТ у хворих з комбінацією як позитивних, так і негативних предикторів (Ю.Ю. Рябоконт, 2014; М.Д. Чемич, 2020).

Метою протівірусної терапії ХВГС є досягнення клінічної ремісії (клінічне одужання), біохімічної ремісії (нормалізація АЛАТ), гістологічне покращення (зниження ступеню фіброзу печінки), вірусологічна ремісія (припинення реплікації вірусу) та досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), а саме, елімінації вірусу та відсутності РНК HCV через 24 тижні по завершенні ПВТ (СВВ24), а також профілактика розвитку ГЦК та ЦП (WHO, 2015, 2018; AASLD, 2017, 2019; EACS, 2015, 2017, 2019; EASL, 2015-2020).

В Україні, згідно з протоколами лікування хворих на ХВГС, як і у світі в цілому, з 2013 до 2021 рр. змінювались стандарти лікування та схеми ПВТ. На початку, як стандарт, застосовувалась схема у комбінації пегельованого інтерферону- α з рибавірином (Пег-ІФН + РБВ). Після чого була стрімка еволюція зміни парадигми лікування. Зараз застосовуються схеми з використанням препаратів прямої протівірусної дії (ПППД) (Л.В. Мороз, 2017; О.В. Рябоконт, 2019; E. Lawitz, 2014; J. Mayberry, 2019). Залежно від генотипу HCV, попереднього досвіду терапії та наявності ЦП терапія призначалась до 48 тижнів та зараз скоротилась до 12 тижнів. Але в контексті вищесказаного не

завжди вдавалось досягти СВВ24 при лікуванні HCV-інфекції інтерферон-вмісними схемами. Крім цього, застосування ІФН у хворих часто супроводжувалось розвитком побічних ефектів, що потребувало додаткової корекції терапії. ПППД мають високий відсоток розвитку СВВ та низьку питому вагу побічних ефектів. Проте, ще не всі питання, пов'язані з елімінацією вірусу, до кінця вивчено та вирішено (Т.В. Чабан, 2015; О.Я. Пришляк, 2018; Б.А. Герасун, 2019).

Гетерогенність відповіді на ПВТ у хворих на ХВГС свідчить про необхідність пошуку прогностичних (позитивних / негативних) чинників щодо відповіді на лікування. При 1b генотипі HCV та лікуванні із застосуванням ІФН таким маркером виступав поліморфізм гену інтерлейкіну 28В (IL28В) (Д.Г. Живиця, 2018; Ю.Ю. Рябоконт, 2019). Є поодинокі роботи про те, що некодуєчий білок молекули мікроРНК-122 функціонують у клітині та моделюють експресію генів на різних рівнях. МікроРНК-122 вкрай необхідна для життєдіяльності вірусу ГС і якщо її подавити, то можна призупинити реплікацію вірусу. Вона може бути мішенню для дії препаратів (С. Atri, 2019; G. Musaddaq, 2019). Зараз обговорюється зв'язок між рівнем мікроРНК-122, мікроРНК-29, мікроРНК-196 (Liu B, 2015) і показниками рівня фіброзу печінки у хворих (Z. Deng, 2019; A. Kozomara, 2019), прогнозом відповіді на ПВТ (N. El-Guendy, 2016; F.M. Awan, 2020; N. Hussain, 2021).

Одним з недостатньо вивчених аспектів є якість життя (ЯЖ) та прояви тривоги і депресії у хворих на ХВГС, у тому числі під дією специфічної ПВТ. Для визначення ЯЖ у хворих у світі застосовують загальний опитувальник SF-36 та пропонуються різні анкети та опитувальники для пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, у тому числі Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), який перекладений різними мовами (Ю.Ю. Рябоконт, 2011; І.А. Зайцев, 2013; J.E. Ware, 2001; O. Marynchak, 2016; Z.M. Younossi, 2016).

Отже, ГС залишається нерозв'язаною проблемою, що зумовлює необхідність опрацювання епідеміологічної складової гострого гепатиту С (ГГС) і ХВГС у кожному регіоні для ефективного виконання та імплементації програми ВООЗ з елімінації вірусних гепатитів (ВГ), вивчення клініко-патогенетичних закономірностей перебігу, ЯЖ та пошуку допоміжних епігенетичних факторів для удосконалення методів діагностики ХВГС та менеджменту хворих, які б дозволили говорити про найбільшу вірогідність інфікування HCV, зв'язок зі стадією фіброзу печінки та ін.. Спираючись на це, пошук шляхів оптимізації лікування та каскаду допомоги хворим, вивчення предикторів відповіді на ПВТ та швидкості прогресування фіброзу печінки з подальшою їх стратифікацією для оптимізації та індивідуального підходу до терапії означених хворих є актуальним, що обумовило обраний напрямок дослідження.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дисертаційне дослідження виконувалося в рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»: ініціативної теми «Імуногенетичні предиктори розвитку хвороб асоційованих з латентними інфекціями у дорослих та дітей», державний реєстраційний номер 0115U001214, термін виконання 2015-2017 рр.; ініціативної теми «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з

персистуючими інфекціями у дітей та дорослих», державний реєстраційний номер 0117U004785, термін виконання 2018-2021 рр.. Дисертант був співвиконавцем роботи та відповідав за розділ, присвячений вивченню ХВГС та епігенетичних факторів.

Мета дослідження: підвищити ефективність менеджменту хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом встановлення нових інформативних предикторів прогнозування перебігу захворювання та ефективності противірусного лікування на підставі вивчення епідеміологічних, соціо-демографічних, клініко-лабораторних та епігенетичних факторів.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати основні епідеміологічні та соціо-демографічні особливості епідемічного процесу ГС у Дніпропетровській області з урахуванням рівня захворюваності, поширеності, кумулятивних показників для ГС (2001-2017 рр.), ХВГС (2010-2017 рр.), ГС (2010-2017 рр.) та розробити прогноз розвитку епідемічного процесу ГС.
2. Визначити найбільш інформативні клініко-лабораторні предиктори розвитку ГЦК та смертності від HCV-асоційованих ЦП та ГЦК, з урахуванням індексу коморбідності.
3. Вивчити рівень експресії мікроРНК-29а, мікроРНК-196а та мікроРНК-122 у хворих на ХВГС порівняно зі здоровими особами та виділити найбільш інформативний показник щодо прогнозування ймовірного інфікування HCV.
4. З'ясувати взаємозв'язки експресії мікроРНК-29а, мікроРНК-196а та мікроРНК-122 зі ступенем фіброзу печінки у хворих на ХВГС та виділити найбільш інформативні критерії щодо прогнозування стадій фіброзу печінки F1 та F4.
5. Порівняти ефективність використання калькуляторів для неінвазійного визначення ступеня фіброзу печінки (APRI, FIB4, GUCI, LOC, MELD, Forns, MDA) та епігенетичних маркерів для діагностики фіброзу печінки F4 з результатами фіброеластометрії печінки.
6. Провести стратифікацію визначених маркерів прогресування захворювання у хворих на ХВГС з урахуванням ступеня фіброзу печінки, епігенетичних маркерів та результатів однофакторного аналізу за позитивним та негативним впливом на перебіг хвороби.
7. Оцінити якість життя хворих на ХВГС за шкалою SF-36 та «Опитувальником оцінки якості життя при хронічних захворюваннях печінки» українською мовою (ЯЖХЗП – CLDQ-U) і рівень тривоги та депресії за шкалою HADS, а також визначити фактори, які мають найбільш негативний вплив на ці параметри, оцінити їх динаміку при лікуванні різними схемами ПВТ, встановити умови погіршення означених показників на тлі лікування.
8. Визначити клініко-епігенетичні предиктори відповіді на лікування та розробити прогностичну модель успішності терапії хворих на ХВГС для інтерферон-вмісних схем лікування з урахуванням найбільш інформативного показника рівня експресії мікроРНК та попереднього досвіду ПВТ, на основі аналізу ефективності різних схем ПВТ та оцінки каскаду допомоги хворим на ХВГС за період 2013-2020 років у Дніпропетровській області.

Об'єкт дослідження: хронічний вірусний гепатит С.

Предмет дослідження: епідемічний процес гепатиту С, генетичні, вірусологічні, біохімічні, клінічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С; епігенетичні фактори у хворих (рівень експресії циркулюючих мікроРНК-122, мікроРНК-29а, мікроРНК-196а); показники рівня фіброзу печінки у хворих; якість життя, рівень тривоги і депресії у хворих; фактори ризику, характер відповіді на ПВТ, індивідуальні підходи до лікування та прогноз перебігу захворювання.

Методи дослідження: епідеміологічні; загально-клінічні; серологічні та молекулярно-генетичні; біохімічні; специфічні медичні калькулятори та шкали – неінвазійні тести для оцінки ступеню фіброзу – лабораторні (Фібротест™, APRI, FIB4, GUCI, LOC, MELD, Forns, MDA); шкала коморбідності за Чарлсон; психометричні тести – опитувальники SF-36 та адаптований українською мовою «Опитувальник оцінки якості життя при хронічних захворюваннях печінки» (ЯЖХЗП – CLDQ-U), госпітальна шкала депресії (HADS); інструментальні (УЗД, КТ, фіброеластометрія печінки); спеціальні методи: визначення рівня експресії мікроРНК-29а, мікроРНК-196а, мікроРНК-122 методом кількісної ПЛР у реальному часі; статистичні (параметрична та непараметрична статистика).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримані нові наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі епігенетичних факторів у розвитку та перебігу ХВГС. Встановлено, що рівні експресії мікроРНК-122 $\geq 1,085$ ум. од. та мікроРНК-29а $\geq 22,96$ ум. од. достовірно асоціюються з ймовірним інфікуванням HCV ($p < 0,001$). Доведено, що рівень експресії циркулюючої мікроРНК-29а достовірно асоціюється зі ступенем фіброзу печінки від F1 до F4 у хворих на ХВГС ($p=0,002$, H), а саме: при F1 відмічено суттєве збільшення медіанних значень рівня експресії miR-29а, що в 52 рази перевищує показники здорових осіб ($p < 0,001$), а при прогресуванні фіброзу печінки поступово знижується ($p < 0,05$) та за наявності стадії фіброзу печінки F4 статистично не відрізняється від показника здорових людей ($p > 0,05$).

Доповнено наукові дані щодо клініко-лабораторних предикторів розвитку ГЦК та смертності від HCV-асоційованих ЦП та ГЦК. Доведено, що прогностично несприятливими предикторами розвитку HCV-асоційованої ГЦК є ступінь фіброзу печінки $> F2$ ($p < 0,001$), індекс коморбідності Чарлсон (CCI) > 5 балів ($p < 0,001$) та рівень АФП $> 94,3$ МО/мл ($p < 0,001$). У хворих на ХВГС прогностично несприятливими чинниками летальності від ЦП та ГЦК є CCI > 3 балів ($p < 0,001$) (для ЦП – CCI > 2 балів; $p < 0,001$), рівень гаптоглобіну $\leq 0,3$ г/л ($p < 0,001$) та АФП $> 11,21$ МО/мл ($p=0,003$).

Поглиблено наукові дані щодо інформативності калькуляторів для неінвазійного визначення рівня фіброзу печінки (APRI, FIB4, GUCI, LOC, MELD, Forns, MDA) та епігенетичних маркерів в діагностиці фіброзу печінки F4 стадії у хворих на ХВГС при порівнянні з результатами фіброеластометрії печінки. Доведено, що в діагностиці фіброзу печінки F4 стадії, при співставленні з даними еластометрії, відмінну інформативність мають калькулятори FIB4, LOC та GUCI ($p < 0,001$), дуже добру – APRI та Forns ($p < 0,001$), добру – MDA ($p < 0,001$). Критерії АФП $\geq 8,73$ МО/мл ($p < 0,001$) та ІМТ $> 25,6$ кг/м² ($p = 0,002$) добре диференціюють хворих зі стадію фіброзу печінки F4. Циркулююча мікроРНК-29а при рівні експресії $\leq 22,397$ ум. од.

дозволяє стратифікувати хворих на ХВГС і діагностувати фіброз печінки F4 з ознаками ПГ ($p < 0,001$).

Уточнено прогностичну інформативність клініко-лабораторних маркерів швидкості прогресування фіброзу печінки у хворих на ХВГС. На підставі однофакторного аналізу доведено, що при рівні ІМТ $> 24,4$ кг/м² ($p=0,002$) прогнозується висока імовірність ($\geq 50\%$) швидкого прогресування фіброзу печінки. Показано, що такі епігенетичні маркери як мікроРНК-122, мікроРНК-196а та мікроРНК-29а є неінформативними ($p > 0,05$) щодо оцінки прогресування захворювання.

Доповнено наукові дані щодо впливу різних факторів на показники якості життя, тривоги та депресії у хворих на ХВГС. Доведено, що прогресування ступеню фіброзу печінки, незалежно від ВІЛ-статусу пацієнтів з ХВГС, негативно впливає на показники якості життя ($p < 0,05$), а за наявності коінфекції ВІЛ / ХВГС прогресування ВІЛ-інфекції призводить до зниження ЯЖ за всіма показниками життєдіяльності людини, як фізичними, так і психологічними ($p < 0,05$). Основним фактором ризику виникнення тривоги та депресії у хворих з ХВГС при проведенні ПВТ є застосування інтерферон-вмісних схем лікування ($p < 0,05$).

Набуло подальшого розвитку з'ясування основних епідеміологічних та соціо-демографічних особливостей епідемічного процесу ГС в Дніпропетровській області. Доведено, що епідемічний процес ГС в області зберігає хвилеподібний характер, а захворюваність у містах області в 1,34 рази перевищує її рівень у м. Дніпро ($p < 0,01$) та в 1,55 рази – у сільських районах ($p < 0,001$). Прогнозний рівень захворюваності на ГС в області становить $(1,68 \pm 0,01)$ ‰ проти $(1,20 \pm 0,02)$ ‰ випадків в Україні щорічно. Захворюваність на ХВГС в області перевищує національний показник ($p < 0,05$). Прогнозний рівень захворюваності на ГС в Україні у 2018-2021 рр. становить $6715,2 \pm 36,0$ випадків на рік. У Дніпропетровській області статистично значимих тенденцій щодо прогнозування розвитку епідемічного процесу ГС не виявляється ($p > 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Рекомендовано визначати рівень експресії мікроРНК-29а у хворих на ХВГС для оцінки ступеня виразності фіброзу печінки ($p=0,002$, Н). Суттєве підвищення медіанного рівня експресії miR-29a за показник здорових людей дозволяє діагностувати стадію з фіброзу печінки F1 ($p < 0,001$), причому експресія достовірно зменшується при фіброзі від F1 до F4 ($p < 0,05$), а для стадії фіброзу печінки F4 з ознаками ПГ показник достовірно не відрізняється від контролю ($p=0,247$). Рівень експресії мікроРНК-29а у хворих на ХВГС дозволяє відокремлювати хворих з ознаками ПГ та без ПГ ($p = 0,025$, Н).

Для стратифікації хворих на ХВГС з високим ризиком розвитку ГЦК та смертності від НСV-асоційованих ЦП та ГЦК рекомендовано визначати ступінь фіброзу печінки, індекс коморбідності, рівень АФП та гаптоглобіну. Прогностично несприятливими предикторами розвитку ГЦК слід вважати ступінь фіброзу печінки $> F2$ ($p < 0,001$), ССІ > 5 балів ($p < 0,001$) і рівень АФП $> 94,3$ МО/мл ($p < 0,001$). Прогностично несприятливими чинниками перебігу НСV-асоційованих ЦП та ГЦК є ССІ > 3 балів ($p < 0,001$) (для ЦП – ССІ > 2 балів), рівні гаптоглобіну $\leq 0,3$ г/л ($p < 0,001$) та АФП $> 11,21$ МО/мл ($p=0,003$).

Для прогнозування успішності інтерферон-вмісних схем ПВТ у хворих на ХВГС рекомендовано визначати рівень експресії мікроРНК-196a. Рівень експресії мікроРНК-196a $\leq 0,0017$ ум. од. ($\leq -2,78$ lg ум. од.) дозволяє прогнозувати у хворих на ХВГС, інфікованих 1 генотипом HCV, неуспішність лікування інтерферон-вмісними схемами ($p=0,017$) (Пат. № UA.144053. № u 202002410; заявл. 15.04.2020; опубл. 25.08.2020. Бюл. № 16.).

При оцінці якості життя хворих на ХВГС слід враховувати фактори, які мають негативний вплив, а саме, ступінь фіброзу печінки та коінфікування ВІЛ / ХВГС, при прогресуванні яких ЯЖ знижується за всіма показниками життєдіяльності людини, як фізичними, так і психологічними ($p < 0,05$) (Інформ. Лист №70-2019. Укрпатентінформ, 2020).

При призначенні інтерферон-вмісних схем лікування слід враховувати ризик розвитку тривоги у хворих на ХВГС, частота якої збільшується на 24-му тижні лікування до 61,7 % при лікуванні за схемою Пег-ІФН + РБВ та до 21,4 % на 12-му тижні при лікуванні СОФ + Пег-ІФН + РБВ ($p=0,054$).

З'ясування основних епідеміологічних та соціо-демографічних особливостей епідемічного процесу ГС у Дніпропетровській області дало змогу обґрунтувати створення Реєстру хворих на ХВГС.

Результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичний процес профільних відділень КНП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради, КНП «Міська клінічна лікарня № 21 імені проф. Є.Г. Попкової» Дніпровської міської ради, Університетської клініки СумДУ, КНП «Криворізька інфекційна лікарня № 1» Криворізької міської ради, Запорізької Університетської клініки, Закарпатської клінічної лікарні імені Андрія Новака, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» м. Харкова, КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради».

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я», Української медичної стоматологічної академії, Сумського державного університету, Запорізького державного медичного університету, Ужгородського національного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Буковинського державного медичного Університету, Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Автором самостійно здійснено розробку основних положень роботи, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел відповідно до теми дослідження, сформульовані мета та поставлені завдання дослідження. Дисертантом здійснено набір та обробка фактичного матеріалу, власно проведено статистичний та науковий аналіз отриманих результатів та даних, що ґрунтувались на матеріалах звітних статистичних форм. Здобувачем здійснено анкетування хворих та подальший аналіз отриманих відповідей. Дисертантом самостійно узагальнено матеріали та підготовлено публікації отриманих даних, написано усі розділи та автореферат дисертації. Матеріали кандидатської дисертації у написанні докторської дисертації не використовувались.

Апробація матеріалів дисертації. Основні результати дослідження оприлюднено на: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби, ВІЛ-інфекція / СНІД» (Алушта, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2013); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2014); науково-практичній Інтернет-конференції «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Харків, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці і сімейній медицині» (Чернігів, 2014); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю з сімейної медицини «Від науки до практики» (Дніпропетровськ, 2014); ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Тернопіль, 2015); 1st Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-Infection with HIV (Варшава, Польща, 2015); Шостій національній конференції з МІО «Зміцнення єдиної системи моніторингу та оцінки заходів протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні: нові моделі та кращі практики» (Львів, 2015); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування. Профілактика» (Київ, 2015); 14th European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance (Рим, Італія, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції з сімейної медицини «Від науки до практики», яка присвячується 100-річчю заснування Дніпропетровської медичної академії і 20-річчю впровадження сімейної медицини в Дніпропетровській області (Дніпропетровськ, 2016); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2016); ІІІ національній конференції «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90» (Київ, 2016); 2nd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV (Бухарест, Румунія, 2016); Міжнародній конференції «2nd European Workshop on Healthy Living with HIV» (Барселона, Іспанія, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання інфекційної патології і тропічної медицини» (присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвійовича) (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2017); науково-практичній конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (Житомир, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична допомога інфекційним хворим в умовах реформування галузі охорони здоров'я» (Умань, 2017); науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (Харків, 2017); Міжнародній конференції «3d Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV» (Любляна, Словенія, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Кров'яні інфекції як загальнодержавна проблема» (Луцьк, 2018); Третьому щорічному регіональному науковому Симпозіуму в рамках концепції "Єдине здоров'я" в рамках Програми з написання наукових робіт за підтримки «Програми залучення до спільної біологічної діяльності» в Україні (Київ, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2018); 16th European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance (Рим, Італія, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в профілактичній та клінічній медицині», присвяченій засновнику західної епідеміології Джону Сноу (Харків, 2018); 4th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV (Прага, Чеська Республіка, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (Київ, 2019); Четвертому щорічному регіональному науковому Симпозіуму в рамках концепції "Єдине здоров'я" в рамках Програми з написання наукових робіт за підтримки «Програми залучення до спільної біологічної діяльності» в Україні (Київ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2019); 5th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV (Вільнюс, Литва, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (Кропивницький, 2019); International Viral Hepatitis Elimination Meeting 2019 (IVHEM) (Амстердам, Нідерланди, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2019); Virtual Conference on Liver Disease in Africa (COLDA) 2020 (Africa, 2020); науково-практичній On-line конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2020» (Харків, 2020); онлайн науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2020).

Публікації. Основні наукові положення, висновки, і практичні рекомендації викладені в 51 опублікованій праці, із них 22 статі у фахових та наукометричних виданнях, рекомендованих ДАК України, включені до профільних міжнародних наукометричних баз даних, із них: 5 - без співавторів; 27 тез доповідей матеріалів конференцій і з'їздів (у тому числі, 2 – одноосібних,

10 - закордонних), 1 інформаційний лист. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 405 сторінках машинописного тексту, з них, основний обсяг становить 308 сторінок, і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, шости розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, всього 323 найменувань (169 з яких викладено латиницею, 154 – кирилицею), додатків (у т.ч. анкета «Опитувальник оцінки якості життя при хронічних захворюваннях печінки»). Роботу проілюстровано 110 рисунками та 24 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилось у декілька етапів. На I-му етапі було вивчено епідеміологічну характеристику ГС у Дніпропетровській області. Захворюваність на ГГС за 2001 - 2017 рр., на ХВГС – за 2010 - 2017 роки, на ГС (кумулятивні показники гострих і хронічних форм HCV-інфекції) за 2010 - 2017 рр. з розробкою прогнозу розвитку епідемічного процесу ГС на 2018 - 2021 рр. і оцінкою прогнозних та фактичних даних для ХВГС до 2020 р., поширеність HCV-інфекції серед різних верств населення в Дніпропетровській області за період з 2015 - 2017 рр., рівень коінфекції ВІЛ / ГС та поширеності ВІЛ-інфекції у Дніпропетровській області за 2013 - 2017 рр. Стан захворюваності на ГС у Дніпропетровській області порівняно з національними показниками вивчали епідеміологічним методом за даними офіційної статистичної звітності, а саме, статистичними даними регіону та МОЗ України згідно форми №1 (місячна) та №2 (річна) «Звіт про окремі інфекції і паразитарні захворювання». Рівень поширеності HCV-інфекції серед різних верств населення в Дніпропетровській області вивчали згідно з формою 40 «Звіт про Скринінгові обстеження хворих та осіб з груп ризику на серологічні маркери вірусного гепатиту С» (річна). Для вивчення факторів передачі ГС аналізували «карти епідрозслідування» (форма 357/о) вперше встановлених випадків ГГС та ХВГС у регіоні за 2015 та 2017 роки.

В рамках цього етапу для вивчення рівня поширеності уражень печінки у хворих на ВІЛ-інфекцію був проведений ретроспективний аналіз нозологічних форм у пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в діагностичному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 21 імені професора Є.Г. Попкової» ДМР», м. Дніпро (інфекційна лікарня) (далі МКЛ №21) у 2013-2014 роках з діагнозом ВІЛ-інфекція з різними патологічними станами та нозологічними формами. Було проаналізовано дані 1114 хворих. Також був проведений ретроспективний аналіз нозологічних форм серед 250 хворих, що померли в МКЛ №21 за 2011 - 2013 рр. з діагнозом ВІЛ-інфекція.

На II-му етапі об'єктом дослідження стали 4169 осіб з ХВГС у віці від 18 років та старше, які перебували під динамічним наглядом у Дніпропетровському обласному гепатологічному центрі на базі МКЛ № 21. Середній вік хворих склав $49,56 \pm 0,18$ років, жінок було 1867 (44,8 %), чоловіків – 2302 (55,2 %), співвідношення як 1 : 1,23. У хворих вивчали коморбідний фон у балах (за допомогою ССІ) та прогнозували ризик розвитку

та перебігу ЦП і ГЦК. Оцінено каскад допомоги хворим на ХВГС в області з 2013 до 2020 рр.

На III-му етапі дослідження було проведено поглиблене комплексне обстеження 841 хворих на ХВГС, яким було призначено різні схеми ПВТ та оцінено СВВ24. Чоловіків – 387 (46,0 %), жінок – 454 (54,0 %). Хворі знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні на базі МКЛ № 21 та / або обласного і міського центру з боротьби та профілактики СНІДу. У хворих вивчали різні клініко-лабораторні показники (ІМТ, АФП, аполіпопротеїн А1, альфа-2 макроглобулін, феритин, гаптоглобін) та ін..

Для вирішення окремих завдань використовували стратифіковані вибірки та були сформовані групи з цієї когорти. Вивчали ефективність різних схем ПВТ, розвиток побічної дії та небажаних явищ, прогнозували розвиток просунутого фіброзу печінки у хворих.

Для реалізації окремих завдань дисертаційної роботи дизайн проведеного дослідження передбачав формування окремих виборок з числа пацієнтів основної групи:

- вивчення ЯЖ за допомогою анкет було проведено у 126 осіб (77 чоловіків, 49 жінок), які були поділені на три групи: 1-ша група - 57 хворих на ХВГС (середній вік – $41,75 \pm 1,08$ років), 2-га група – 39 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ / ХВГС (середній вік – $39,6 \pm 0,96$ років), група 3 – контрольна, до складу якої входили 30 здорових людей (20 чоловіків та 10 жінок, середній вік – $22,03 \pm 0,4$ роки). Були обрані опитувальники SF-36 та CLDQ. CLDQ не мав адаптованої україномовної версії, який після подвійного перекладу з англійської мови на українську та адаптування на українській когорті був застосований на практиці для підвищення точності оцінки ЯЖ у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, у тому числі ХВГС (ЯЖХЗП-CLDQ-U). CLDQ-U містить 29 питань, згрупованих у 6 доменах, які відображають фізичне здоров'я та психологічні аспекти. А саме, абдомінальні симптоми (abdominal symptoms, AS): пункти 1, 5, 17; втома (fatigue, FA): пункти 2, 4, 8, 11, 13; загальні симптоми (systemic symptoms, SS): пункти 3, 6, 21, 23, 27; діяльність (activity, AC): пункти 7, 9, 14; емоційна функція (emotional function, EF): пункти 10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26; тривога (worry, WO): пункти 18, 22, 25, 28, 29. Відповіді на всі питання мають однакову форму та оцінюються за бальною шкалою, де: 1 бал – «завжди», 2 бали – «дуже часто», 3 бали – «часто», 4 бали – «інколи», 5 балів – «рідко», 6 балів – «майже ніколи», 7 балів – «ніколи». Усі показники оцінюються за шкалою Лікерта від 1 до 7;

- вивчення рівня тривоги та депресії за допомогою шкали HADS та оцінку небажаних явищ і побічної дії препаратів проводили під час проведення ПВТ за різними схемами у 643 хворих на ХВГС. Залучено до дослідження чоловіків – 319 (49,6 %), жінок – 324 (50,4 %), віком від 18 до 76 років;

- дослідження та прогнозування розвитку і перебігу ЦП та ГЦК, швидкості прогресування фіброзу печінки за допомогою альфафетопротеїну (АФП) здійснювали серед 349 хворих;

- вивчення рівня експресії мікроРНК-29а, мікроРНК-196а, мікроРНК-122 проводили у 74 хворих на ХВГС (етнічних українців) віком від 18 до 70 років, середній вік – $47,5 \pm 1,4$ років. З них чоловіків – 38 (51,4 %), жінок – 36 (48,6 %). Контрольну групу склали 11 здорових людей, середнім віком $38,5 \pm 5,5$ років

(діапазон від 18 до 65 років), з негативними маркерами до вірусних гепатитів, з них чоловіків – 5 (45,5 %), жінок – 6 (54,5 %).

- з метою визначення інформативних критеріїв для прогнозування розвитку і перебігу ХВГС, фіброзу печінки та ЦП проводили порівняльний однофакторний аналіз за даними клініко-лабораторних досліджень у 74 хворих, у тому числі з урахуванням рівнів циркулюючих мікроРНК-29а, мікроРНК-196а, мікроРНК-122, коморбідних станів, ІМТ, попереднього досвіду ПБТ, та різних неінвазивних шкал, тестів та калькуляторів (APRI, FIB4, GUCI, LOC, Forns, MDA, MELD).

Для вивчення рівня експресії циркулюючих мікроРНК-29а, мікроРНК-196а, мікроРНК-122 (синоніми: miR-29a, hsa-miRNA-29a, miR-196a, hsa-miRNA-196a, miR-122, hsa-miRNA-122) використовувалося двоетапне дослідження згідно з протоколом виробника на базі відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ (директор – академік Кришталь О.О., завідувач відділу – професор Досенко В.Є.).

Спочатку у хворого з плазми крові проводили виділення тотальної РНК методом фенол-хлороформної екстракції. Визначення концентрації РНК проводили з використанням спектрофотометру (NanoDrop ND1000, NanoDrop Technologies Inc., США). Далі для оцінки рівня зрілих мікроРНК виконували зворотну транскрипцію з використанням набору для зворотної транскрипції мікроРНК TaqMan® (Applied Biosystems, США), специфічних петльових праймерів до досягнення зрілої мікроРНК, snRNA U6 (як ендogenous контрольного гену) і 10 нг загальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням набору для аналізу мікроРНК TaqMan® (Applied Biosystems, США): miR-29a, miR-196a, miR-122 та snRNA U6. Термічні цикли ампліфікації ПЛР були ідентичні виявленню pri-miRNA. Рівень miRNA розраховували за формулою $(2^{-\Delta Ct})$, де Ct – пороговий цикл ампліфікації), нормалізували до гену домашнього господарства (англ. housekeeping gene) U6 snRNA і представляли в умовних одиницях (ум. од.) Отримані результати аналізували за допомогою програми ампліфікації.

Обробка та аналіз даних проводилися методами параметричної та непараметричної статистики за допомогою програмних продуктів Statistica v.6.1® (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) і MedCalc v.19.7® (free trial; режим доступу: <https://www.medcalc.org/>). Критичний рівень статистичної значущості приймався $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений аналіз захворюваності на ГГС у багаторічній динаміці показав, що у перші роки впровадження реєстрації ГС мали місце розбіжності реєстрації нових випадків та її рівень був нерівномірним. Поглиблений аналіз, що був проведений з 2004 до 2017 рр., демонструє хвилеподібний характер захворюваності як в Дніпропетровській області, так і загалом по Україні. Середній показник захворюваності в області перевищує національні показники та становить $2,04 \pm 0,11$ ‰, з незначною тенденцією до зниження показника в останні роки (середній темп зростання (ТЗ) – $98,48 \pm 4,70\%$). Середній показник захворюваності на ГГС по Україні становить $1,72 \pm 0,12$ ‰ з більш чіткою, ніж в регіоні, тенденцією до зниження показника (середній ТЗ – $95,18 \pm 3,25\%$).

Питома вага ХВГС у структурі захворюваності на всі ХВГ у регіоні в середньому за 8 років спостереження (2010-2017 рр.) склала $82,83 \pm 1,15 \%$, в Україні – $75,76 \pm 0,79 \%$. Так, середні показники захворюваності на ХВГС у Дніпропетровській області за останні роки становили $16,31 \pm 0,91 \text{‰}$ і перевищували національні показники ($12,94 \pm 0,31 \text{‰}$). Щорічні ТЗ захворюваності на ХВГС в усіх регіонах Дніпропетровської області мали більш суттєві коливання і тенденцію до збільшення. На національному рівні простежена чітка тенденція до збільшення рівня захворюваності на ХВГС і ХВГ в цілому. За прогнозними даними в 2018-2021 р.р. можна очікувати рівень захворюваності на ХВГС в Україні в середньому $6215,7 \pm 43,4$ випадків на рік або $13,87 \pm 0,06 \text{‰}$, захворюваність на ХВГ – $7976,5 \pm 44,4$ випадків на рік.

За прогнозними даними в 2018-2021 рр. розраховано очікувані рівні щорічної захворюваності на ГС, які у середньому становили: захворюваність на ГС в області – $1,68 \pm 0,01 \text{‰}$ випадків, в Україні – $1,20 \pm 0,02 \text{‰}$; захворюваність на ХВГС в Україні – $13,87 \pm 0,06 \text{‰}$ випадків, захворюваність на гострий і хронічний ГС в Україні – $6715,2 \pm 36,0$ випадків на рік.

Насамкінець оцінено прогнозні і фактичні дані захворюваності на ХВГС до 2020 року. З'ясовано, що після початку пандемії COVID-19 рівень захворюваності на ХВГС у 2020 р. знизився в 2,25 рази у Дніпропетровській області та в 1,7 рази по Україні порівняно з 2019 роком, причому на початок року був відзначений підйом захворюваності порівняно з прогнозованими даними, а потім - поступове зниження до $7,63 \text{‰}$ і $8,12 \text{‰}$ відповідно (рис. 1).

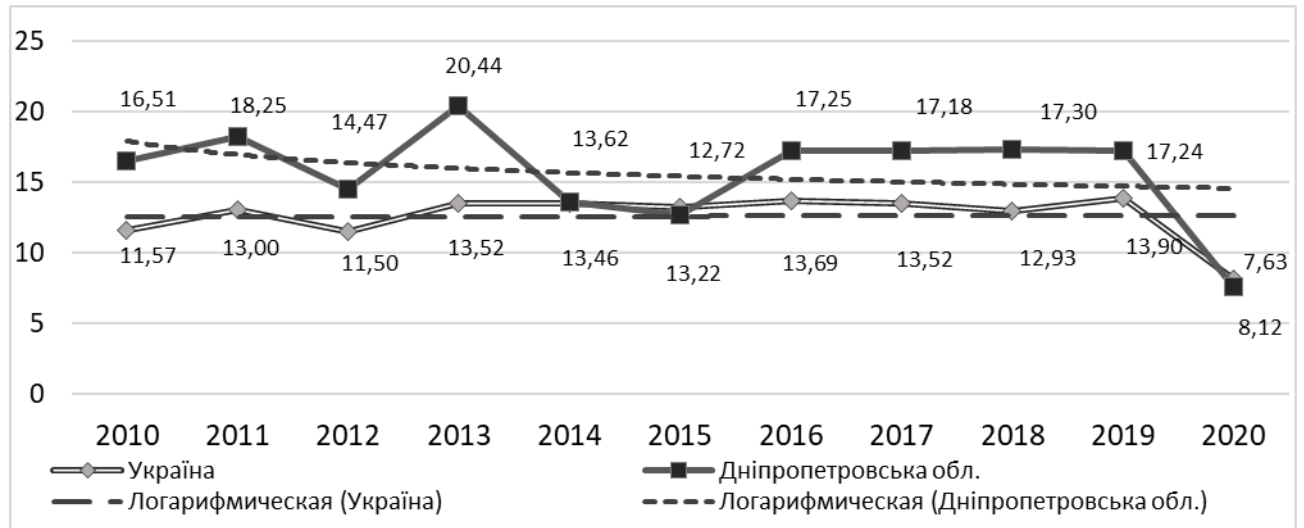


Рис. 1. Щорічні показники захворюваності на ХВГС в Україні і Дніпропетровській області, за 2010-2020 рр., ‰

Отже, щорічні ТЗ захворюваності на ВГС, ХВГС та ГС в Дніпропетровській області та в Україні демонструють напружену епідемічну ситуацію та мають хвилеподібний характер. Крім того, в загальних формах звітності не враховуються мікст-гепатити В+С, а тому дані про хворих у звітності потрапляють в інші категорії, що також не відповідає дійсності.

Таким чином, поширеність ХВГ значно вище, ніж фіксується офіційною статистикою. Тому створення електронного Реєстру хворих на ХВГ на національному рівні допоможе оцінити проблему захворюваності та поширеності ХВГ у повному обсязі.

За скринінговою програмою в Дніпропетровській області у 2016 році анти-HCV виявлено у 8 659 осіб. Рівень поширеності HCV-інфекції загалом у популяції виявився 0,27 % і становив 268,32 ‰, що значно нижче оціночних даних ВООЗ щодо поширеності гепатиту С в Україні, але він у 13,66 рази перевищує рівень захворюваності в регіоні. Поширеність HCV-інфекції серед окремих контингентів обстежених була зависокою. В Україні середня щорічна поширеність HCV-інфекції складає 114,0 ‰.

Основними шляхами трансмісії ГС у 2015 р. та 2017 р. виявились: вживання ін'єкційних наркотиків та незахищений секс, причому роль статевого шляху передачі ХВГС значно зросла з 4 випадків (0,95 %) у 2015 р. до 81 випадку (14,21 %) у 2017 р., що потребує зміни вектору профілактичних заходів.

Захворюваність на ВІЛ у Дніпропетровській області продовжує зростати. Поступово спостерігалось зростання статевого шляху передачі ВІЛ. Так, у 2015 році серед усіх хворих з уперше встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції він становив 66,9 %, у 2016 р. – 68,1 %, у 2017 р. – 69,0 %. Кумулятивні показники шляхів передачі на 01.01.18 р. становлять: статевого шляху – до 55,1 %, парентерального – 41,7 %.

Рівень коінфекції ВІЛ/ ГС в області залишається високим та у 2013 р. становив 133,3 ‰ (4265 осіб), що склало 38,7 % від інфікованих ін'єкційним шляхом. У м. Дніпро у 2014 р. коінфекція ВІЛ / ГС зареєстрована у 1451 осіб (145,1 ‰), а в 2018 р. мали коінфекцію ВІЛ/ гепатити близько 1650 осіб, у тому числі ВІЛ/ гепатит В + С – 132 особи (19 % з усієї когорти), ВІЛ / ГС – 1201 (73 % з усієї когорти та 120,1 ‰) осіб.

Для запровадження глобальної стратегії ВООЗ з елімінації ВГ і уточнення офіційних статистичних даних щодо рівня захворюваності на ГС та поширеності ВГ, необхідно охопити всі прошарки населення скринінговою програмою для своєчасного виявлення хворих на ГС та підсилення протиепідемічних заходів у суспільстві. Для вирішення проблеми біобезпеки країни потрібне дійове функціонування систем моніторингу, контролю та прогнозування розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, ВІЛ / гепатиту та інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, що вимагає адекватного інформаційного забезпечення профілактичних і протиепідемічних заходів на національному рівні та з урахуванням регіональних особливостей.

З метою поглибленого аналізу розвитку і перебігу ХВГС у дослідження було включено 4169 хворих на ХВГС, які знаходились під динамічним наглядом в обласному гепатологічному центрі у період 2013 - 2020 рр.. Розподіл хворих за віком і статтю у досліджуваній когорті показав переважання осіб працездатного віку (18-59 років) – 3347 (80,4 %) пацієнтів, та осіб жіночої статі – 1965 (58,7 %), співвідношення жінки : чоловіки = 1,42:1. З урахуванням каскаду допомоги хворим, генотипування було виконано 2967 (71,2 %) пацієнтам, визначення ступеня фіброзу – 2432 (58,3 %) хворим. За ступенем фіброзу за шкалою METAVIR хворі розподілилися наступним чином: F0 – 263

(10,8 %), F1 – 490 (20,2 %), F2 – 769 (31,6 %), F3 – 516 (21,2 %), F4 – 394 (16,2 %) осіб. За ступенем фіброзу групи достовірно відрізнялись за статтю ($p = 0,003$ за критерієм χ^2) та віком пацієнтів ($p < 0,001$, χ^2). Причому, серед хворих з фіброзом F4 стадії 300 (76,1 %) пацієнтів мали клініко-лабораторні ознаки хронічного гепатиту без системних проявів цирозу печінки (синдромів портальної гіпертензії (ПГ) і печінково-клітинної недостатності), а клініко-лабораторні ознаки ЦП з ПГ мали 94 (23,9 %) пацієнта (жінки : чоловіки, як 1 : 2,13). ЦП класу А за класифікацією Чайлд-П'ю (Child-Pugh) діагностовано у 74 пацієнтів (жінки : чоловіки, як 1 : 2,08). ЦП клас В – у 20 хворих (жінки : чоловіки, як 1:2,33).

Було оцінено виживаність та смертність від ГЦК та ЦП, асоційованих з HCV. У групі хворих з ЦП не було виявлено достовірних відмінностей серед тих, що вижили, ($n=87$) і померлих ($n=7$) за статтю ($p = 0,662$, U), віком ($p = 0,667$, U), генотипом HCV ($p = 0,199$, U), тривалістю динамічного спостереження за пацієнтом ($p = 0,056$, U); проте, відзначено відмінності в групах в залежності від термінів установлення і уточнення остаточного діагнозу ($p = 0,014$, U). Скоригований за віком ССІ склав від 3 до 5 балів і достовірно відрізнявся в групах пацієнтів, які вижили, чи з летальним кінцем ($p = 0,0002$, U).

Обтяжений коморбідний фон і позапечінкові прояви гепатиту виявлялись у 2484 (59,6 %) хворих, з них у працездатному віці – у 1662 (66,9 %) пацієнтів (відношення шансів OR=0,67; 95 % CI 0,61-0,73), з коінфекцією ХВГВ + С – у 31 хворого. Коморбідні стани частіше реєструвались у жінок ($p < 0,001$ χ^2). З коінфекцією ВІЛ / ХВГС було під наглядом 220 осіб, з них жінок – 85 (38,6 %), чоловіків – 135 (61,4 %). Середня тривалість спостереження за пацієнтами з ХВГС (Me) становила 4,0 роки (IQR: 2,0; 5,0). Найчастішими коморбідними станами, що обліковуються за шкалою Чарлсон, у пацієнтів з ХВГС були: цукровий діабет – у 32 хворих (жінки : чоловіки, як 2,56:1), туберкульоз в анамнезі – у 15 осіб (жінки : чоловіки, як 1:3,25), термінальна стадія хронічної хвороби нирок у 11 хворих, які проходили лікування методом гемодіалізу (жінки : чоловіки, як 1:1,75), різноманітна онкопатологія – у 42 пацієнтів (жінки : чоловіки, як 1:1,8), ГЦК розвинулася у 14 хворих, 12 з яких мали несприятливий перебіг та закінчились летально (жінки : чоловіки, як 1:3,67).

При детальному вивченні групи хворих з ГЦК ($n = 14$) не було виявлено достовірних відмінностей серед тих, що вижили, ($n = 2$) і померлих ($n = 12$) за статтю ($p = 0,523$, U), віком ($p = 0,083$, U), генотипом HCV ($p = 0,171$, U), ступенем фіброзу печінки ($p = 0,235$, U), який відзначався на рівні F2-F4; за термінами динамічного спостереження за пацієнтом ($p = 0,648$, U), індексом ССІ ($p = 0,171$, U), де він коливався від 6 до 12 балів. Водночас, відзначені відмінності в групах в залежності від термінів уточнення остаточного діагнозу ($p = 0,035$, U). 1-й генотип HCV мали – 7 (50,0 %) хворих, 2-й генотип – 1 (7,1 %), 3-й – 6 (42,9 %) хворих. За ступенем фіброзу печінки хворі з ГЦК розподілились: F4 – 7 (50,0 %), F3 – 5 (35,7 %), F2 – 2 (14,3 %) хворих. ЦП мали 5 хворих (35,7 %). ПВТ отримували 7 хворих, з них СВВ24 досягли 5 (71,4 %) хворих, регрес фіброзу після проведеної терапії схемою Пег-ІНФ + РБВ з F4 до F3 стадії відзначено у 2 (28,6 %) хворих. Серед коморбідних станів відзначався цукровий діабет – 2 (14,3 %), кісти печінки – 1 (7,1 %), гіпертонічна хвороба – 1

(7,1 %). Рівень АФП в крові коливався від 70 МО до 10000 МО. Дані УЗД дали можливість запідозрити ГЦК тільки у 3 хворих (21,4 %), КТ – у 12 випадках (85,7 %).

Функція виживання, вивчена методом Каплана-Мейера серед пацієнтів з ЦП і ГЦК, показала, що чотирирічна виживаність при ЦП, асоційованому з НСВ, склала 83 %; 7-річна кумулятивна частка тих, хто вижив, склала 74,3 %. Серед хворих з підтвердженим діагнозом ГЦК річна кумулятивна частка тих, хто вижив, склала 14 %. Поріг 50 % виживаності при ГЦК склав 7 місяців, медіана виживаності – 7 (IQR: 5-10) місяців.

З нечастих коморбідних станів у хворих на ХВГС реєструвалися такі, як виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, хронічний панкреатит, хронічний холецистит, алкогольна хвороба печінки, в анамнезі відзначався інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, гіпотиреоз, бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, тромбофлебіт вен нижніх кінцівок, алопеція, псоріаз, поліноз, синдром Жильбера, гемофілія А та інші. ССІ реєструвався від 0 до 12 балів.

Виходячи з результатів однофакторного аналізу із використанням ROC-кривих, можна зазначити, що прогноз розвитку летальних наслідків від НСВ-асоційованих ЦП та ГЦК за даними рівня АФП (n=349) показав дуже добру якість класифікатора моделі (p=0,003): AUC=0,843 (95% CI = 0,801-0,880), при індексі Юдена (J) рівному 0,743, пов'язаний критерій АФП > 11,21 МО/мл забезпечує чутливість методу (Se) – 85,7 %, специфічність (Sp) – 88,6 %, діагностичну ефективність (ДЕ) – 88,5 %. Визначено достовірну значущість критерію (p < 0,001) для стратифікації хворих на ХВГС і діагностики ГЦК при АФП > 94,3 МО/мл з високою (відмінною) якістю даного класифікатора - площа під кривою ROC (AUC) = 0,998 (95% CI = 0,985 - 1,000), при J=0,994, Se=100 %, Sp=99,4 %, ДЕ= 99,4 %.

АФП виявився як допоміжний критерій діагностики просунутого фіброзу печінки (F4): у порівнянні з групою хворих без F4 дискримінаційним рівнем визначено АФП > 11,21 МО/мл, де ROC аналіз демонструє добру якість класифікатора (p < 0,001) (n=369), J=0,354, але при низькій чутливості методу - 45,8 % та високої специфічності – 89,5 %, ДЕ = 86,5 %. Рівень АФП > 3,38 МО/мл стратифікує хворих на ХВГС з наявністю прогресії фіброзу печінки після проведеної ПВТ з середньою якістю даного класифікатора (p < 0,05), при J=0,308, Se=81,3 %, Sp=49,6 %.

При фіброзі > F2 у хворих достовірно підвищувався ризик розвитку ГЦК – площа під ROC - кривою AUC=0,789 (95% CI = 0,773 - 0,805), що показує добру якість моделі для даного бінарного класифікатора (p < 0,001), Se=85,7 %, Sp=62,9 %, ДЕ=63,0 %. Визначено високий ризик розвитку ГЦК у хворих на ХВГС залежно від індексу коморбідності. При сумі балів ССІ > 5 балів, площа під кривою ROC AUC=0,988 (95% CI = 0,984 - 0,991), що показує відмінну якість методу (p < 0,001), при Se=100 %, Sp=94,1 %, ДЕ=94,1 %.

Виявлена суттєва залежність летального наслідку у хворих на ХВГС з НСВ-асоційованими ГЦК та ЦП з високою якістю класифікаторів, від рівня гаптоглобіну крові $\leq 0,3$ г/л (p < 0,001), площа під кривою ROC AUC=0,907 (95% CI = 0,846 - 0,950), Se=100 %, Sp=85,9 %, ДЕ=86,2 %, та ССІ > 3 балів,

AUC=0,958 (95% CI = 0,951 - 0,964), J=0,846, Se=94,7 %, Sp=89,9 %, DE=89,9 % (p < 0,001). Ризик смерті від ЦП у хворих також залежав від ССІ (p < 0,001). Так, при ССІ > 2 балів, Se=100 %, Sp=82,5 %, DE=82,5 %, з високою якістю даного бінарного класифікатора (площа під кривою ROC AUC=0,909 (95% CI = 0,900-0,918)).

Отже, загальна смертність від наслідків ХВГС склала 0,46 % від загальної когорти хворих, ЦП асоційований з HCV реєструвався у чоловіків в 2,13 рази частіше. Найбільш важка коморбідна патологія також частіше реєструвалась у чоловіків (від 1,3 до 1,75 разів). Смертність від ЦП, асоційованого з HCV, склала 0,02 на 10 тис. населення (‰), а смертність від ГЦК склала 0,04 ‰. Застосування ССІ як простого інструмента бальної оцінки збільшує вірогідність прогнозу смертності (p < 0,001), завдяки його високій специфічності і чутливості.

Далі, нами вивчалась питома вага уражень печінки серед госпіталізованих хворих на ВІЛ-інфекцію з 2013 до 2014 рр. та хворих з коінфекцію ВІЛ / гепатит у структурі летальності в інфекційному стаціонарі з 2011 по 2013 рр. З 1114 хворих на ВІЛ-інфекцію середнім віком 36,2±3,1 років вірусні ураження печінки спостерігались у 215 хворих (19,3 %) та у 117 (10,5 %) діагностовані ураження печінки іншої етіології (OR=2,04; 95% CI 1,60 - 2,60), p < 0,001; χ^2 . ХВГС у 2014 році становив 51,1 % (n=47) проти 48,8 % (n=60) у 2013 р.. З вищезазначеної групи пацієнтів з вірусними ураженнями печінки антиретровірусну терапію отримували 80 хворих (37,2 %).

Із 250 померлих у 2011-2013 рр. в інфекційному стаціонарі, середнім віком 42,3±4,7 років, 187 (75 %) осіб мали діагноз ВІЛ-інфекція. З них супутнє ураження печінки (ХВГВ, ХВГС, ХВГ В+С чи токсичний гепатит) мали 90 осіб (48,1 %), вірусні ураження – 70 осіб (37,4 %). Токсичний гепатит мали хворі на тлі споживання ін'єкційних наркотиків або вживання алкоголю. Співвідношення чоловіків і жінок у померлих з коінфекцію ВІЛ / гепатит склало 1:1,9. Отже, ризик мати вірусне ураження печінки серед інших уражень печінки порівняно з усією когортою померлих ВІЛ-позитивних хворих зростає у 9 разів (OR=9,00; 95% CI 5,10 - 15,89), p<0,001; χ^2 .

Супутнє ураження печінки у хворих на ВІЛ-інфекцію негативно впливало на загальний перебіг ВІЛ-інфекції та смертність. Питома вага коінфекції ВІЛ / гепатит у загальній структурі летальності хворих на ВІЛ-інфекцію трималася на достатньо високому рівні і становила у середньому 37,4 % (70 з 187 випадків), причому 91,4 % з них були особами працездатного віку (18-50 років). Серед 90 померлих хворих з ураженням печінки переважали пацієнти з ХГВС – 40 осіб (44,4 %) (OR=1,67; 95% CI 0,88-3,13) та ХВГ В+С – 24 особи (26,7 %), а ХВГ з мінімальною та помірною активністю був у 74 осіб (82,2 %), що являє собою певну медико-соціальну проблему. Поміж інших причин смерті серед хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням печінки в 5 випадках (5,6 %) мала місце печінково-ниркова недостатність та кровотеча з вен стравоходу. ЦП мали 27 (38,6 %) хворих на ХВГС, причому переважно в стадії А та В за Чайлд-П'ю, що становило 92,6 % (n = 25) серед хворих цієї групи. Специфічну ПВТ ХВГС не отримували жоден пацієнт, оскільки хворі мали пізні звернення та / або отримували протитуберкульозну терапію.

Отже, є всі підстави вважати, що перебіг ВГ на тлі імунодефіциту є несприятливим моментом, що потребує своєчасної діагностики та раннього початку лікування. В свою чергу, своєчасна діагностика та специфічна ПВТ ХВГ сприятимуть поліпшенню ситуації, покращенню ЯЖ та зменшенню рівня летальності серед хворих на ВІЛ /гепатит.

Важливим етапом нашого дослідження було вивчення епігенетичних маркерів при ХВГС, а саме – вперше на українській когорті досліджено рівень експресії мікроРНК-29а, мікроРНК-196а та мікроРНК-122 у хворих на ХВГС ($n = 74$) з першим генотипом HCV. Було виявлено аберрантну гіперекспресію мікроРНК-29а порівняно із здоровими особами: середній рівень експресії мікроРНК-29а (Me) в загальній групі пацієнтів з ХВГС склав 44,59 (IQR: 12,50 – 188,68) ум. од. і в 20,6 рази перевищував такий показник у здорових осіб – 2,16 (IQR: 0,71; 21,54) ум. од. при $p < 0,001$ або становив – 1,65 (IQR: 1,10; 2,28) lg ум. од. і 0,34 (IQR: -0,15; 1,33) lg ум. од., що демонструє суттєве перевищення показника у хворих порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$, U).

Виявлено пряму достовірну (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$) кореляцію рівня експресії мікроРНК-29 при ХВГС з показниками крові (рівнем лейкоцитів, тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів, креатиніну) і зворотній взаємозв'язок зі ступенем ожиріння ($r_s = -0,318$; $p = 0,006$), наявністю ЦП ($r_s = -0,337$; $p = 0,003$) і спленомегалією ($r_s = -0,334$; $p = 0,008$).

Більшість загальних та клініко-лабораторних даних не впливало на рівень експресії циркулюючої мікроРНК-29а у хворих на ХВГС, зокрема не залежало від статі ($p = 0,940$), віку ($p = 0,473$), терміну хвороби від моменту детекції HCV ($p = 0,771$) та вірусного навантаження HCV ($p = 0,505$).

Середній рівень експресії мікроРНК-196а у хворих на ХВГС склав 0,28 (IQR: 0,01; 0,98) ум. од., що статистично значимо не відрізнялось від рівня у здорових осіб – 0,44 (IQR: 0,16; 3,38) ум. од. при $p = 0,128$ (U; H). Експресія в lg miR-196а у хворих у середньому становила (-0,56 (IQR: -1,94; -0,008)) lg ум. од. і у здорових осіб – (-0,35 (IQR: -0,80; 0,52)) lg ум. од.. Виявлено достовірний (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$) зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між рівнем експресії мікроРНК-196а при ХВГС та наявністю ЦП з ознаками ПГ; спленомегалією; невдалим попереднім досвідом ПВТ схемами, що містять ІФН; з рівнем загального білірубіну крові. Прямий зв'язок експресії мікроРНК-196а встановлено з основними загальними лабораторними показниками крові, що може віддзеркалювати участь miR-196а у патогенетичному процесі при ГС. Регресійний аналіз показав на можливу супресивну дію miR-196а на вірусну реплікацію РНК HCV ($p=0,06$).

Наступним кроком вивчали рівень експресії циркулюючої мікроРНК-122. Проведене дослідження показало, що середній рівень експресії мікроРНК-122 (Me) у хворих на ХВГС з першим генотипом HCV склав 8,771 (IQR: 1,110; 121,652) ум. од., і у здорових осіб – 0,299 (IQR: 0,006; 0,788) ум. од. при $p = 0,001$ (U). Логарифмовані показники у хворих становили 0,939 (IQR: 0,045; 2,085) lg ум. од. і у здорових осіб – (-0,525 (IQR: -2,194; -0,104)) lg ум. од. при $p = 0,001$ (U). Причому рівень експресії мікроРНК-122 у хворих на ХВГС у 29 разів перевищував середні показники у здорових осіб, що може бути додатковим біомаркером як індикатор наявності ХВГС та, у подальшому, може бути застосований на практиці.

Кореляційний аналіз між зазначеними епігенетичними біомаркерами показав наявність прямого щільного зв'язку між рівнем експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-29а ($rs=0,701$; $p < 0,001$) і помірного зв'язку між рівнем експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-196а ($rs=0,502$; $p < 0,001$).

За допомогою ROC-аналізу визначено інформативність показників експресії мікроРНК-29а, мікроРНК-196а та мікроРНК-122 у хворих на ХВГС з першим генотипом HCV для прогнозу наявності ХВГС у досліджуваної особи (рис. 2). Встановлено, що наявність ХВГС з високим рівнем імовірності прогнозують, якщо рівень експресії мікроРНК-122 $\geq 1,085$ ум. од. або $\geq 0,036$ lg ум. од. відповідно (AUC=0,860; 95% CI 0,768 - 0,926; $p < 0,001$) при чутливості методу – Se=77,1 %, специфічності – Sp=90,9 %, діагностичної ефективності – DE=78,8 %, що може бути підґрунтям для подальшого обстеження пацієнтів на HCV-інфекцію.

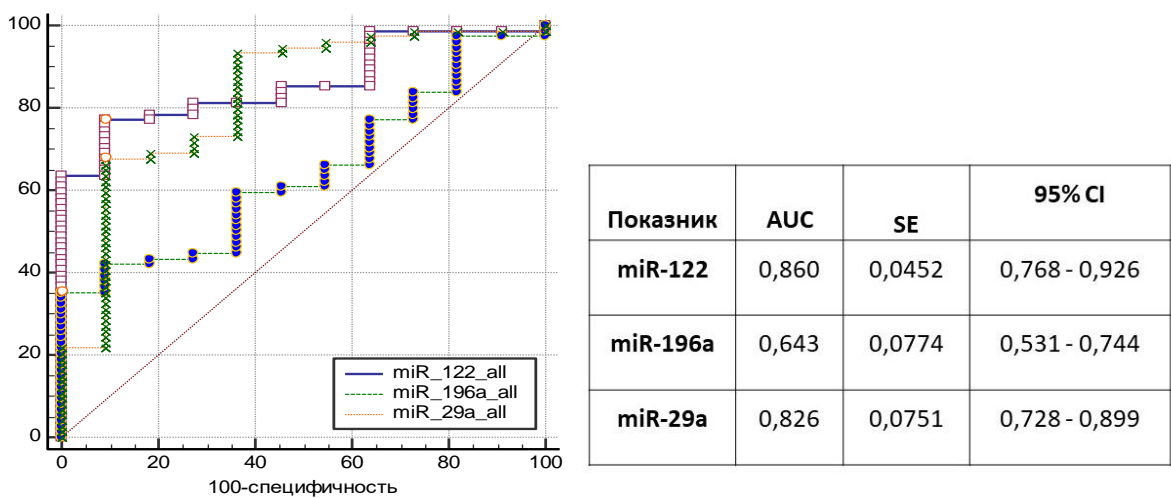


Рис. 2. Порівняння ROC-кривих для визначення оптимального критерію прогнозування імовірності наявності ХВГС у досліджуваної особи

МікроРНК-29а може диференціювати пацієнтів з наявністю/ відсутністю ХВГС за критеріями $\geq 22,96$ ум. од. або $\geq 1,36$ lg ум. од. – площа під ROC-кривою AUC=0,826 (95% CI 0,728 - 0,899), J=0,58. що показує дуже добру якість моделі для даного бінарного класифікатора ($p < 0,001$), при чутливості – 67,6 %, специфічності – 90,9 %, діагностичної ефективності – 70,6 %.

Проведений ROC-аналіз не показав достовірних відмінностей між групою хворих на ХВГС і контролем за рівнем експресії мікроРНК-196а, а лише тенденцію ($p=0,066$), з середньою якістю класифікатора з пов'язаним критерієм для мікроРНК-196а $\leq 0,054$ ум. од., AUC = 0,643 (95% CI 0,531 - 0,744), J=0,351.

Отже, для диференціювання хронічної HCV-інфекції від здорового контролю у досліджуваної особи найбільш інформативним виявився епігенетичний біомаркер - циркулююча мікроРНК-122, який показує високий рівень класифікатора ($p < 0,001$). Далі, за рівнем інформативності йде циркулююча мікроРНК-29а, яка за операційними характеристиками була статистично співставною з мікроРНК-122 ($p > 0,05$). Рівень експресії мікроРНК-196а демонструє низьку інформативність ($p=0,066$) і не показав статистичної значущості для стратифікації хворих від здорових осіб.

Подальший аналіз показав, що рівень експресії мікроРНК-29а дозволяє диференціювати прогресування фіброзу та ЦП у хворих на хронічну HCV-інфекцію з фіброзом F4, визначеним іншими неінвазивними методами та тестами, і надає можливість швидко і чітко відокремлювати хворих з ознаками ПГ та без ПГ ($p = 0,025$, H), що має значення для подальшого ефективного менеджменту хворих і призначення відповідних схем ПВТ.

Виявлена достовірна різниця ($p=0,002$, H) рівня експресії мікроРНК-29а між хворими на ХВГС з різним ступенем фіброзу та у контрольній групі. Середній рівень (Me) експресії miR-29a у хворих на ХВГС з фіброзом F1 перевищував показники здорових осіб в 52 рази - 112,84 (IQR: 38,78; 259,81) ум. од. проти 2,16 (IQR: 0,71; 21,54) ум. од. ($p < 0,001$). Доведено, що експресія достовірно зменшується при фіброзі від F1 до F4: так, при F2 медіанний рівень підвищується в 22,3 рази ($p=0,007$), при F3 – в 17,7 рази ($p < 0,001$), при F4 – у 10,3 рази ($p=0,027$), а для фіброзу F4 з ознаками ПГ показники достовірно не відрізняються від контролю ($p=0,247$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Рівень експресії мікроРНК-29а у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від рівня фіброзу печінки та наявності ПГ і контрольною групою (F0)

Групи (за рівнем фіброзу печінки)	Кількість хворих (n)	miR-29a, ум. од.		miR-29a, lg ум. од.		Різниця з контрольного групою (p)
		Me (Q25; Q75)	мінімум - максимум	Me (Q25; Q75)	мінімум - максимум	
F0 (контрольна група)	11	2,16 (0,71; 21,54)	0,48-226,52	0,34 (-0,15; 1,33)	-0,32-2,36	–
F1	25	112,84 (38,78; 259,81)	2,47-441,56	2,05 (1,59; 2,41)	0,39-2,64	<0,001
F2	21	48,20 (10,31; 188, 61)	0,41-666,68	1,68 (0,98; 2,28)	-0,38-2,82	0,007
F3	11	38,31 (34,90; 422,98)	10,25-827,35	1,58 (1,54; 2,60)	1,01-2,92	<0,001
F4, у т.ч.	17	22,40 (10,40; 83,27)	1,50-326,89	1,35 (1,02; 1,91)	0,18-2,51	0,027
- F4-a	7	92,33 (34,30; 297,00)	3,74-326,89	1,97 (1,54; 2,47)	0,57-2,51	0,002
- F4-b	10	10,91 (5,13; 22,40)	1,50-56,08	1,04 (0,71; 1,35)	0,18-1,75	0,247

Примітки: рівень значимості різниці з контрольною групою (p) розраховано за критерієм Даннета (D); F4-a – хворі на ХВГС з фіброзом печінки F4, без ознак ПГ; F4-b – хворі на ХВГС з фіброзом печінки F4, з ознаками ПГ.

Отже, рівень експресії miR-29a дозволяє достовірно ($p < 0,001$) виключити початкові стадії фіброзу печінки у хворих на хронічну HCV-інфекцію та може стати додатковим високоінформативним неінвазивним біомаркером при диференціюванні стадій фіброзу печінки.

Проведений аналіз показав, що більшість клініко-лабораторних даних не впливала на рівень експресії мікроРНК-29а у хворих на ХВГС. Водночас, рівень експресії мікроРНК-29а відрізнявся в групах хворих залежно від попереднього досвіду ПВТ, а саме, у наївних пацієнтів та у хворих на ХВГС з невдачею ПВТ на ІФН-вмісні схеми порівняно з контролем ($p = 0,002$, N), що може відображати потенційний механізм персистенції HCV-інфекції.

Показники рівня експресії мікроРНК-196а у хворих на ХВГС з урахуванням ступеню фіброзу печінки виявили значну варіабельність показників у кожній підгрупі ($p=0,05$ за N) та корелювали з основними клініко-лабораторними даними у контексті діагностичних коефіцієнтів.

Проте, слід наголосити, що рівень експресії miR-122 достовірно не відрізнявся між різними групами хворих на ХВГС залежно від статі ($p=0,159$, U), схеми призначеної ПВТ ($p=0,110$, U), вірусного навантаження HCV ($p=0,750$, U), наявності деяких коморбідних станів ($p=0,523$, U) чи цукрового діабету ($p=0,211$, U) та ступеню фіброзу печінки ($p>0,05$).

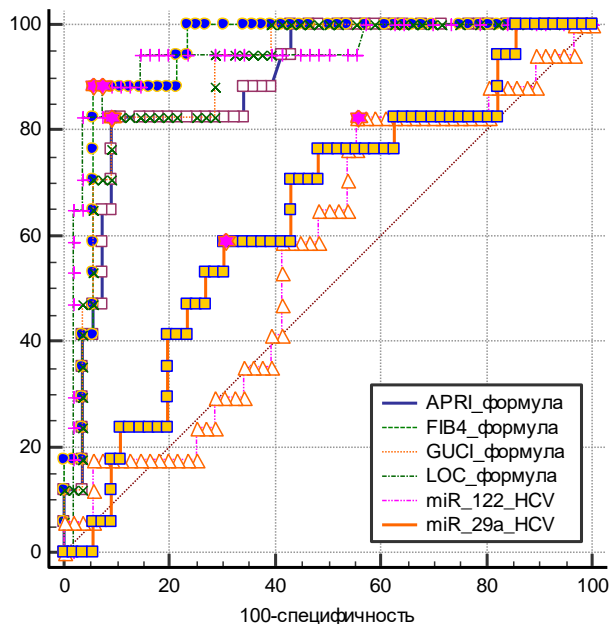
Далі було вивчено інформаційну цінність різних показників та неінвазивних тестів, медичних калькуляторів для визначення ступеню фіброзу печінки (APRI, FIB4, LOC, GUCI та ін.) і порівняно показники за допомогою однофакторного аналізу між собою та з епігенетичними факторами – молекулами мікроРНК-29а, мікроРНК-196а та мікроРНК-122.

Досліджували діагностичну цінність показників для стратифікації хворих з просунутим фіброзом F4 ($n=17$) та без нього ($n=57$). Проведений ROC-аналіз показав низьку якість класифікатора для мікроРНК-196а, тому вона була виключена з подальшого аналізу стратифікації хворих за ступенем фіброзу. МікроРНК-122 також показала незадовільну якість класифікатора ($p=0,452$).

Порівняння ROC-кривих для визначення оптимального критерію прогнозування імовірності розвитку фіброзу печінки F4 у пацієнтів з ХВГС показано на рис. 3. Аналіз виявив, що шкали стратифікації хворих на хронічну HCV-інфекцію з фіброзом печінки F4 за ROC-кривими показали різну якість моделі бінарного класифікатора.

Так, тести FIB4, LOC та GUCI для діагностики та прогнозування імовірності розвитку фіброзу печінки F4 у пацієнтів з ХВГС показують високу (відмінну) якість моделі класифікаторів ($p < 0,001$), тести APRI та Forns – дуже добру якість бінарного класифікатора ($p < 0,001$), шкала MDA – добру якість класифікатора ($p < 0,001$). Проте вимірювання рівня експресії мікроРНК-29а демонструють середню якість класифікатора з тенденцією до достовірності показника ($p=0,07$), а рівень експресії мікроРНК-122 – незадовільну якість класифікатора ($p=0,452$).

Проведений ROC-аналіз показав добру якість даного бінарного класифікатора при $AUC=0,702\pm 0,067$ ($p = 0,002$) для стратифікації фіброзу печінки F4 у пацієнтів з ХВГС за величиною $IMT > 25,6$ $кг/м^2$, $J=0,426$, з показниками $Se=88,2$ %, $Sp=54,4$ %, $DE=80,4$ %.



Показник	AUC	SE	95% CI
APRI	0,889	0,0423	0,794 - 0,951
FIB4	0,940	0,0278	0,859 - 0,982
GUCI	0,908	0,0371	0,817 - 0,963
LOC	0,936	0,0373	0,854 - 0,980
miR-122	0,566	0,0789	0,445 - 0,682
miR-29a	0,636	0,0769	0,515 - 0,745

Рис. 3. Порівняння ROC-кривих для прогнозування імовірності розвитку фіброзу печінки F4 у хворих на ХВГС (n=74)

За результатами ROC-аналізу було визначено, що імовірність розвитку фіброзу печінки F4 з ознаками ПГ у пацієнтів з ХВГС прогнозується з доброю якістю класифікатора за рівнем експресії мікроРНК-29а у крові при 22,397 ум. од. і нижче (95% CI 2,2-10,83) – площа під ROC-кривою $AUC=0,784\pm 0,059$ ($p < 0,001$), $J=0,550$, з показниками $Se=80,0\%$, $Sr=75,0\%$, $DE=79,3\%$. Проте рівень експресії мікроРНК-122 показав низьку ($AUC=0,592\pm 0,085$) та статистично незначиму якість класифікатора ($p=0,280$).

Швидке прогресування фіброзу печінки серед 74 хворих на ХВГС було діагностовано у 55 пацієнтів (74,3%). За результатами ROC-аналізу було визначено, що середня імовірність швидкого прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з ХВГС прогнозується за рівнем ІМТ $> 24,4$ кг/м² (95% CI 20,35-28,41) – площа під ROC-кривою $AUC=0,705\pm 0,068$ ($p=0,002$), $J=0,395$, $Se=76,4\%$, $Sr=63,2\%$, $DE=73,0\%$. При рівні ІМТ $> 25,2$ кг/м², $Se=67,3\%$, $Sr=68,4\%$.

Серед інших показників для стратифікації хворих за швидкістю прогресування фіброзу печінки середню якість класифікатора виявили тести APRI, FIB4, LOC та GUCI, а шкала MELD та рівень експресії мікроРНК-122 ($p=0,545$), мікроРНК-29а ($p=0,274$) та мікроРНК-196а ($p=0,297$) показали незадовільну якість класифікатора.

Враховуючи наявність достовірного зв'язку між рівнем експресії мікроРНК-196а і невдалим попереднім досвідом ПВТ у хворих на ХВГС схемами, що містять ІФН, проведено порівняльний аналіз. Встановлено, що середній рівень експресії (Me) мікроРНК-196а у цих хворих (n=21) склав 0,011 (IQR: 0,002; 0,310) ум. од. і був вірогідно ($p < 0,05$) нижче показника у наївних (n=53) пацієнтів – 0,35 (IQR: 0,05; 1,24) ум. од., що може бути додатковим біомаркером у патогенезі ХВГС і визначати ефективність терапії. За допомогою ROC-аналізу визначено критичні рівні експресії мікроРНК-196а $\leq 0,0178$ ум. од. та $\leq -1,75$ lg ум. од., які забезпечують можливість диференціації пацієнтів з ХВГС залежно від попереднього досвіду ПВТ з показниками ефективності

тесту $Se=57,1\%$, $Sp=83,1\%$, $DE=75,7\%$, $AUC = 0,688$ (95% CI 0,570 - 0,791; $p=0,017$), $J=0,40$, що може бути використано для скринінгу і дає додаткові можливості для корекції лікувальної тактики хворим. Оптимальний високоспецифічний критерій класифікатора при низькому рівні експресії мікроРНК-196а, а саме $\leq 0,0017$ ум. од. ($\leq -2,78$ lg ум. од.), може бути підґрунтям для призначення наївним хворим більш ефективних схем терапії з застосуванням ПППД та дозволить персоніфікувати лікувальну тактику у хворих на ХВГС, $Se=98,1\%$, $Sp=81,0\%$, $DE=93,2\%$.

Таким чином, на засаді проведених досліджень встановлено, що при діагностиці та лікуванні хворих на ХВГС поряд з основними клініко-лабораторними показниками та відомими критеріями діагнозу, мають враховуватись епігенетичні маркери, такі як мікроРНК-29а, мікроРНК-196а та мікроРНК-122, що, в свою чергу, буде сприяти втіленню глобальної стратегії ВООЗ з елімінації ВГ та дозволить персоніфікувати лікувальну тактику для хворих на ХВГС.

Одним із напрямків глобальної стратегії ВООЗ з елімінації ВГ є виліковування хворих на ХВГС. З початку впровадження Державної цільової програми з лікування хворих на ХВГ і дотепер, в нашій країні застосовувались різні схеми ПВТ хворих, залежно від генотипу вірусу HCV та наявності ЦП.

Враховуючи актуальні клінічні протоколи, починаючи з 2013 року для лікування хворих на ХВГС призначали прості ІФН та Пег-ІФН + РБВ. Лікування призначалось протягом 24 або 48 тижнів, тому оцінка ефективності схем проводилась в деяких випадках через 1,5 роки після призначення ПВТ. Починаючи з 2017 року застосовували схеми з ПППД (СОФ + Пег-ІФН ± РБВ), та з 2018 року – безінтерферонові режими - 3D ± РБВ = ОМБ /ПТВ /р + ДАС ± РБВ, СОФ / ЛЕД ± РБВ. У 2019 році з'явилися нові препарати та схеми – СОФ + ДАК або СОФ / ВЕЛ. Станом на кінець 2020 року означені схеми з ПППД продовжують застосовуватись. Безінтерферонові схеми терапії призначались як наївним пацієнтам, хворим з реінфекцією HCV, так і хворим, що мали невдачі попередньої терапії.

Нами не виявлено впливу основних факторів, таких як вік і стать пацієнта, термін хвороби, поліморфізм гену IL28, вірусне навантаження HCV, клініко-біохімічні показники, ступень фіброзу печінки, рівень експресії мікроРНК, що вивчались, негативного попереднього досвіду лікування схемами, що містять ІФН, чи інших чинників на ефективність ПВТ схемами СОФ + ЛЕД ± РБВ та ОМБ /ПТВ /р + ДАС ± РБВ у хворих на ХВГС.

На наступному етапі дослідження було вивчено каскад допомоги хворим на ХВГС в Дніпропетровській області та з'ясовано доступ хворих до повного континуума лікування, починаючи з поглибленої діагностики на початку втілення Державної програми до сьогодні при призначенні новітніх схем лікування ГС з 2013 до 2020 року. Обґрунтовано необхідність створення спостережної програми (Реєстру) за хворими на ХВГ на національному рівні, як одного з шляхів імплементації та кроків реалізації програми ВООЗ з елімінації ВГ, у тому числі, ГС.

При оцінці каскаду послуг пацієнтам з'ясовано, що детекцію РНК було проведено 3040 (72,9 %) хворим, співвідношення чоловіки : жінки як 1,13: 1. На генотипи HCV було обстежено 2967 хворих (71,2 %). Можливостями

розробленого нами Реєстру хворих на ХВГС, для створення якого були вивчені кращі практики як світового, так і національного рівня, є не тільки визначення рівнів та структури захворюваності, а й вивчення поширення серед хворих різних стадій фіброзу печінки. Так, фіброз визначався у 2432 (58,3 %) хворих, призначено ПВТ – 1732 хворим (41,5 %), оцінено СВВ24 – 1594 пацієнтам (38,8 % з тих, хто знаходиться у Реєстрі).

Аналіз показав, що результатом спостережної програми виявилось те, що станом на 01.09.2020 р., за обома програмами, як Державною, так і місцевою - ПВТ було призначено 1732 хворим на ХВГС (41,5 % від потреби), у тому числі 93 хворим з коінфекцією ВІЛ / ХВГС (що становило 5,4 % від усієї когорти хворих, та 42,3 % від хворих на коінфекцією ВІЛ / ХВГС, що в свою чергу сприяє стратегії ВООЗ з впровадження мікроелімінації гепатиту в окремих групах).

Якщо оцінити каскад послуг хворим та проаналізувати скільки пацієнтів було проліковано щороку, залежно від потреби, то можна бачити, що спочатку охоплено було близько 5 % хворих від загальної потреби, потім 8 %, 10 % та відсоток призначених схем збільшувався з року в рік. В 2017 році він становив – 21,8 %, в 2018 році – 35,8 %, в 2020 році – 41,5 %. Реєстр виявився зручним інструментом для планування проведення ПВТ, нагляду за хворими, моніторингу і лікування хворих на ХВГ під час проведення терапії, після ПВТ та увесь період нагляду. Частина хворих вже завершила терапію та частка пацієнтів ще знаходяться на терапії.

Виявлений рівень охоплення лікуванням за даними реєстру хворих перевищує рекомендовану ВООЗ для країн питому вагу пролікованих хворих на ХВГС у 2020 році – на 31,5 %, але цей рівень може виявитись недостатнім при проведенні масового скринінгу на гепатити та виявлення прихованих форм HCV-інфекції серед різних верств населення.

З огляду на те, що СВВ24 по закінченні лікування була оцінена у 1594 хворих (2013-2020 рр.), на кінець 2020 року, за нашими даними, ефективність різних схем ПВТ становила: Пег-ІФН + РБВ – 93,3 %, СОФ + Пег-ІФН ± РБВ – 98,3 %, СОФ / ЛЕД ± РБВ – 96,0 %, СОФ / ВЕЛ – 99,0 %, ОМБ /ПТВ /р + ДАС ± РБВ – 100 %, СОФ + ДАК – 100 %. Ефективність різних застосованих схем залежала від різних причин та потребує подальшого поглибленого аналізу.

Поглиблений аналіз когорти хворих, що отримували ПВТ, проводили у 841 хворого, які закінчили курс ПВТ до 2018 р., з оцінкою СВВ24 та інших віддалених результатів. Хворі спостерігались за допомогою розробленого нами Реєстру хворих на ХВГС. Для окремих завдань дослідження проводилось в окремих вибірках.

За допомогою реєстру можна не тільки оцінити каскад допомоги хворим, а легко відслідковувати кожний окремий випадок та тримати його на контролі, мати інформацію про перебіг хвороби та її тривалість, наявність супутньої патології та при розгорнутому варіанті реєстру – мати результати клінічних та лабораторних досліджень. Також при аналізі даних є можливість мати результати терапії в окремих вікових чи гендерних групах, що в свою чергу сприяє персоналізованому підходу до кожного пацієнта.

Рівень ЯЖ у хворих на ХВГ в українській популяції мало досліджений. За допомогою анкет було опитано 126 осіб. Першим етапом у хворих вивчали ЯЖ

за допомогою неспецифічного опитувальника SF-36. Результати оцінювали в балах або %. Встановлено, що ЯЖ у хворих всіх груп у всіх доменах була нижче ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Сумарний показник фізичного компонента здоров'я у хворих з коінфекцією ВІЛ / ХВГС склав $53,11 \pm 3,27$ %, у хворих на ХВГС – $54,90 \pm 2,70$ %. Проте, в порівнянні з контрольною групою ($80,03 \pm 1,65$ %) ЯЖ у хворих була значно знижена ($p < 0,05$). Аналогічні результати були отримані і при порівнянні сумарної психологічної шкали здоров'я: відповідно $48,79 \pm 3,35$ проти $54,05 \pm 2,60$ % у хворих на ХВГС з коінфекцією і без неї, в контролі – $74,22 \pm 1,98$ % ($p < 0,05$). Ступінь порушення психологічного здоров'я у хворих з моноінфекцією ГС та коінфекцією ВІЛ / ХВГС був більш значним, ніж фізичного здоров'я.

Ми також виявили, що ЯЖ різко знижується в усіх групах хворих при прогресуванні стадії фіброзу. ВІЛ-інфекція впливає не тільки на фізіологічні показники, а й на інші показники здоров'я. Причому, показник емоційного функціонування у хворих на ХВГС та з коінфекцією ВІЛ / ХВГС значно нижче, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$)

При аналізі окремих шкал найнижчі показники ЯЖ були у хворих на ХВГС за шкалою «Ролеве функціонування», які були вдвічі нижчими, ніж в контрольній групі ($84,2 \pm 3,9$ %). Також заниженими були показники «Життєздатності» – нижче в 1,4-1,5 рази у хворих з моноінфекцією ХВГС та коінфекцією ВІЛ / ХВГС. Проте показники ЯЖ достовірно не відрізнялись в обох групах. Утім ЯЖ у всіх доменах була нижче у пацієнтів, котрі мали коінфекцію ВІЛ / ХВГС (рис. 4а).

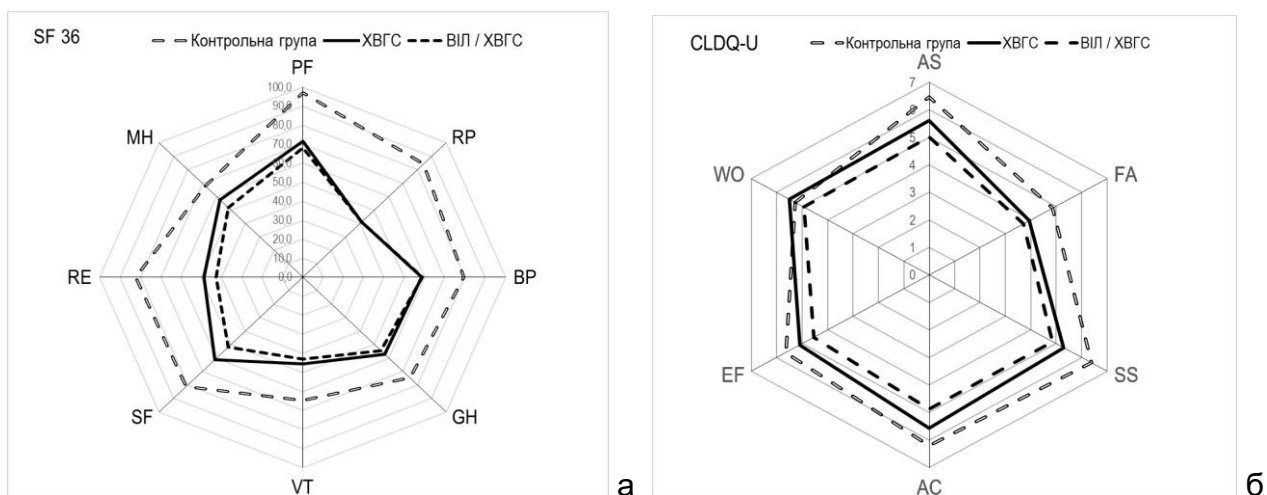


Рис. 4. Середні показники ЯЖ у дослідних групах, де:

а – за SF-36; PF – фізичне функціонування; RP – Ролеве функціонування; BP – біль; GH – загальний стан здоров'я; VT – життєздатність; SF – соціальне функціонування; RE - емоційне функціонування; MH - психологічне здоров'я, ХВГС – хворі на ХВГС, ВІЛ / ХВГС – хворі з коінфекцією ВІЛ / ХВГС, (М, %)

б – за ЯЖХЗП – CLDQ-U; AS – абдомінальні симптоми (abdominal symptoms), FA – втома (fatigue), SS – загальні симптоми (systemic symptoms), AC – діяльність (activity), EF – емоційна функція (emotional function), WO – тривога (worry), бали

Порівняльний аналіз відповідей за шкалою CLDQ-U у групах дослідження виявив суттєві відмінності залежно від наявності хронічних захворювань печінки та у контрольній групі ($p < 0,05$) (рис. 4б). Крім того, низький рівень ЯЖ відповідно до показників шкали CLDQ-U був у пацієнтів з ХВГС з більш вираженим ступенем тяжкості захворювання та прогресуванням ступеню фіброзу печінки незалежно від ВІЛ- статусу. Індекс ЯЖ значно був знижений у пацієнтів з фіброзом F4 (порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$).

Загальна оцінка ЯЖ у пацієнтів 1-ї групи (хворі на ХВГС) становила $5,09 \pm 1,04$ балів, 2-ї групи (хворі з коінфекцією ВІЛ/ ХВГС) – $4,60 \pm 1,13$ бали, в контрольній групі - $5,92 \pm 0,52$ балів ($p < 0,05$). Більше того, коливання у всіх діапазонах відповідей у пацієнтів 1-ї групи складали від $3,94 \pm 1,37$ до $5,6 \pm 1,34$ балів; 2-ї групи – від $3,72 \pm 1,40$ до $5,02 \pm 1,56$ балів (контрольна група – від $4,86 \pm 0,99$ до $6,47 \pm 0,69$ балів ($p < 0,05$)) (рис. 4б).

Порівняльні результати статистичної обробки відповідей пацієнтів переконливо свідчать, що в групі хворих на ХВГС ЯЖ супроводжується певними змінами в усіх аспектах життєдіяльності людини, як фізичних, так і психологічних. Індекс ЯЖПЗ був значно знижений у пацієнтів з фіброзом F4 (порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$).

Отже, при визначенні загальної оцінки опитувальника вище $5,92 \pm 0,52$ ($p < 0,05$) балів, ЯЖ пацієнтів вважається задовільною. Показник від $5,09 \pm 1,04$ та нижче вказує на зниження ЯЖ у хворих та потребує корегування схеми терапії та призначення терапії супроводу хворим, а також є додатковим критерієм при виборі схеми специфічної ПВТ хворим в рамках обмеженого доступу до лікування між схемами, що містять ІФН або ПППД.

Результати проведеного аналізу показують, що коінфекція ВІЛ / ХВГС є серйозною проблемою для пацієнтів і істотно впливає на ЯЖ. Використання опитувальника CLDQ-U при хронічних захворюваннях печінки є чутливим інструментом для вимірювання ЯЖ у пацієнтів з ХВГС і коінфекцією ВІЛ / ХВГС. Підтримання ЯЖ на прийнятному рівні є важливим клінічним завданням при лікуванні хворих з ХВГС, а також для визначення стратегії та подальших лікувальних заходів при динамічному спостереженні хворих. Це інформативний і економічний метод може бути реалізований для оцінки здоров'я пацієнта як на груповому, так і індивідуальному рівнях у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки серед населення України.

Покращення ЯЖ за рахунок лікування різних нозологій та корекції коморбідних станів у людей, що живуть з ВІЛ, у пацієнтів з ХВГС і коінфекцією ВІЛ / ХВГС стає додатковою ціллю лікування. В комплексному лікуванні хворих дослідження вагомих функцій пацієнтів можуть бути виявлені та виміряні за допомогою адекватного методу оцінки показників ЯЖ у пацієнтів і включені в додаткові критерії оцінки ефективності лікування.

Враховуючи вищесказане, ми під час моніторингу стану хворих, окрім досліджень, які регулюються локальним протоколом, на старті ПВТ, а потім на 4-му, 12-му тижні лікування (а в 1-й групі + 24-му тижні) оцінювали ЯЖ хворих за допомогою опитувальників SF-36 і CLDQ-U та рівень тривоги (Т) та депресії (Д) за допомогою HADS. Визначали побічну дію різних схем ПВТ. Для цього з 841 хворих сформували окрему вибірку – 643 хворих на ХВГС,

чоловіків – 319 (49,6 %), жінок – 324 (50,4 %), віком від 18 до 76 років, які знаходились на лікуванні у МКЛ № 21. Діагноз встановлювали згідно з наказом МОЗУ № 729 та локальними протоколами. Хворих було розподілено на 4 групи залежно від призначеної схеми терапії:

1-ша група включала 248 хворих на ХВГС, які отримували ПВТ за схемами Пег-ІФН + РБВ протягом 24 тижнів або 48 тижнів залежно від генотипу HCV. З них, чоловіків - 146 (58,9 %), жінок - 102 (41,1 %), віком від 19 до 65 років, 1-й генотип HCV мали 144 (58,1 %) пацієнта, 2-й - 17 (6,8 %), 3-й – 87 (35,1 %) пацієнтів.

2-га група включала 177 хворих на ХВГС, ПВТ за схемою СОФ + Пег-ІФН + РБВ 12 тижнів. З них, чоловіків - 75 (42,4 %), жінок - 102 (57,6 %), віком від 24 до 69 років, 1-й генотип HCV мали 44 (24,9 %), 2-й - 23 (13,0 %), 3-й – 110 (62,1 %) пацієнтів.

3-тя група – 68 хворих з 1-м генотипом HCV, чоловіків – 33 (48,5 %), жінок – 35 (51,5 %), віком 18 – 70 років, ПВТ за схемою СОФ / ЛЕД ± РБВ 12 тижнів.

4-та група – 150 хворих з 1-м генотипом HCV, чоловіків – 65 (43,3 %), жінок – 85 (56,7 %), віком 24 - 76 років, які отримували схему ОМБ /ПТВ /р + ДАС± РБВ 12 тижнів.

Психоневрологічні розлади на старті терапії серед усіх хворих, а саме, субклінічне виражену Т було виявлено у 49 (7,6 %) хворих, що становило від 7,3 % до 8,8 % у кожній групі; на 12-му тижні лікування – у 125 з усіх хворих (19,4 %), з яких 79 – це хворі 1-ї групи (31,9 %) (рис. 5).

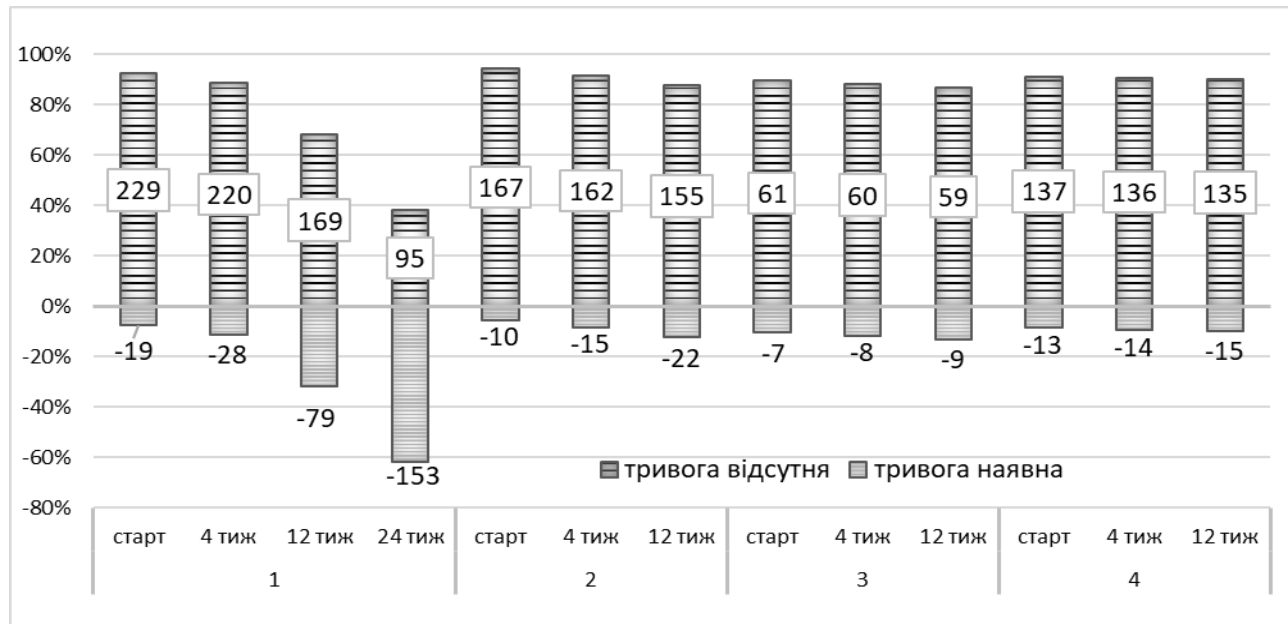


Рис. 5. Наявність тривоги у обстежених хворих по групах (1 - 4) терміном від початку ПВТ (старт) та на 4, 12, 24 тижні ПВТ під час терапії, абс., %, де: 1 – Пег-ІФН + РБВ; 2 - СОФ + Пег-ІФН + РБВ 12; 3 - СОФ / ЛЕД ± РБВ; 4 - ОМБ /ПТВ /р + ДАС± РБВ

На 24-му тижні лікування тривога спостерігалась в 1-й групі у 153 хворих (61,7 %). Рівень Т підвищувався у хворих 1-ї групи до 11,3 % на 4-му, 31,9% на 12-му та до 61,7 % на 24-му тижні лікування. В 2-й групі Т зросла з 7,3 % до

12,4 % на 12-му тижні ПВТ. У хворих 3-ї та 4-ї групі рівень Т не змінювався протягом терміну лікування та був в межах 6,7-8,8 %. Субклінічно виражена депресія спостерігалась тільки у хворих 1-ї групи: у 1 хворого (0,4 %) на 4-му, 5 (2,0 %) на 12-му та у 15 хворих (6,0 %) на 24-му тижні ПВТ. У разі необхідності проводилась корекція лікування та призначалась терапія супроводу хворим. Пацієнти були консультовані психіатром та отримували необхідне лікування, включаючи фітопрепарати або, за необхідністю, застосовано трициклічні антидепресанти на короткий час. Описані побічні ефекти були коректованими і не потребували припинення ПВТ.

В ході дослідження з'ясувалось, що хворі, які отримували інтерферон-вмісні схеми, мали високі шанси появи Т на 12-му тижні лікування порівняно з хворими на безінтерферонових режимах із застосуванням ПППД. Так, для хворих 1-ї групи шанси виникнення Т зростають порівняно із хворими 2-ї групи в 3,29 рази (OR=3,29; 95% CI 1,96-5,54) при $p < 0,001$ (χ^2); при порівнянні хворих 1-ї та 3-ї групи – в 3,06 рази, OR=3,06 (95% CI 1,45-6,49) при $p = 0,002$ (χ^2). Найбільший шанс виникнення Т у хворих 1-ї групи реєструється порівняно з хворими 4-ї групи (OR=4,21; 95% CI 2,32-7,64, при $p < 0,001$ (χ^2)).

Таким чином, Т частіше зустрічалась в 1-й та 2-й групах, була збільшена у 3-4 рази на 12-му тижні, але більш виражена (до 61,7 %) на 24-му тижні ПВТ у 1-й групі, що можливо пов'язане з більш тривалим терміном застосування ІФН у цій групі. Депресія виявилась нечастим (6,0 %) непсихотичним психічним розладом, який зустрічається у хворих на ХВГС на тлі ПВТ схемами, що містять ІФН. Ступінь Т не збільшувалась на безінтерферонових схемах ПВТ. Виявлення проявів інтерферон-індукованої депресії при ПВТ хворих на ХВГС дозволяє збільшити їх прихильність до лікування в результаті ранньої діагностики та адекватної корекції за допомогою антидепресантів, що забезпечує максимальну ймовірність СВВ.

Аналіз проявів побічної дії ПВТ у виділених групах хворих показав, що пацієнти в кожній групі мали різні небажані прояви чи побічні ефекти ПВТ. Так, серед обстежених хворих 1-ї групи (n=248) пацієнти мали наступні побічні ефекти ПВТ: грипоподібний синдром – 188 (86,7 %) хворих, зниження маси тіла – 130 (52,4 %), гастроентерологічні розлади – 147 (59,3 %), алергічні прояви – 14 (5,6 %), психоневрологічні – 153 (61,7 %), дифузна алопеція або витончення волосся – 49 (19,8 %) пацієнтів. З боку системи крові у більшості пацієнтів – 169 (68,1 %) хворих, спостерігалась тенденція до зниження рівня гемоглобіну до нижніх меж норми порівняно зі стартовими показниками, але набута анемія I ступеню відмічалась у 21 (8,5 %) хворих, що потребувало корекції доз РБВ, а 5 пацієнтам призначався еритропоетин за схемою. Лейкопенія реєструвалась у 129 (52,0 %) хворих 1-ї групи, тяжка нейтропенія – у 11 (4,4 %) хворих, тромбоцитопенія – у 86 (34,7 %), панцитопенія – у 15 (6,0 %), але корекції доз Пег-ІФН не проводилось, а в більшості випадків хворим призначали препарати кислоти рибонуклеїнової та в тяжких випадках – рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор за схемою 30-48 млн МО одноразово, раз на тиждень 1-2 рази.

В 2-й групі ураження з боку системи крові реєструвались меншою мірою, а в 3-й і 4-й групі побічні дії з боку системи крові були відсутні. Проте, у хворих 3-й і 4-й групи відзначались прояви гастроентерологічних розладів у 8 (11 %)

випадках та інших психоневрологічних симптомів, окрім Т, таких як безсоння та головний біль – 2 (3 %) випадки.

Всі описані побічні явища були коректованими і не потребували припинення ПВТ хворим, що в свою чергу позитивно вплинуло на забезпечення СВВ у пацієнтів, бо дозволило підтримати потрібну концентрацію противірусних засобів у крові хворих на ХВГС. Схеми із застосуванням ПППД майже не мають небажаних проявів і побічних реакцій з боку загальних симптомів, а гематологічні зміни відсутні у 100 % випадків.

Десятирічний досвід ведення Реєстру дозволив оцінити тягар ХВГС в Дніпропетровській області, здійснювати моніторинг населення ураженого ХВГС, проводити аналіз динаміки та прогностичну оцінку визначених показників ризику прогресування хвороби в різних клінічних групах хворих, контролювати якість та ефективність лікування, повноту та режим динамічного нагляду за хворими. Запропоновано імплементувати досвід для створення Реєстру та персоніфікованого автоматизованого обліку хворих на ХВГС в Україні, як економічного інструменту моніторингу стану здоров'я пацієнтів на груповому і на індивідуальному рівнях. Ведення реєстру хворих на ХВГС дозволить встановити дійсний рівень захворюваності та поширеності ХВГС та оцінити стан проблеми і реальну потребу у проведенні ПВТ хворим на державному рівні, а також може бути використано для визначення стратегії та подальших лікувальних заходів при динамічному нагляді за хворими на ХВГС.

Подальша імплементация Реєстру хворих на ХВГС в систему охорони здоров'я та e-Health на національному рівні допоможе виконати Стратегію ВООЗ з елімінації вірусних гепатитів та впровадити визначення подальших лікувальних заходів при динамічному нагляді за хворими на ХВГС. Використання Реєстру дає змогу планувати витрати на медичне забезпечення хворих, визначати потребу у підготовці спеціалістів. Впровадження Реєстру пацієнтів дозволить спростити пошук інформації і скоротити робочий час лікаря для більш доцільного використання на консультативному амбулаторному прийомі в практичній діяльності, у тому числі, спростить аналіз даних та дозволить зменшити лікарські помилки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення проблеми, що полягає у підвищенні ефективності менеджменту хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом встановлення нових інформативних предикторів перебігу захворювання та ефективності противірусного лікування на підставі вивчення епідеміологічних, соціо-демографічних, клініко-лабораторних та епігенетичних факторів.

1. Епідемічний процес гострого ГС в Дніпропетровській області за період 2001-2017 рр., зберігає хвилеподібний характер із показником захворюваності $(2,04 \pm 0,11) \text{‰‰‰}$ проти $(1,72 \pm 0,12) \text{‰‰‰}$ в Україні ($p < 0,05$). Захворюваність у містах області в 1,34 рази перевищує її рівень у м. Дніпро ($p < 0,01$) та в 1,55 рази – у сільських районах ($p < 0,001$). Прогнозний рівень захворюваності на гострий ГС у 2018-2021 рр. в області становить $(1,68 \pm 0,01) \text{‰‰‰}$ проти $(1,20 \pm 0,02) \text{‰‰‰}$ випадків в Україні щорічно. Захворюваність на ХВГС в

області становить $(16,31 \pm 0,91) \text{‰‰‰}$ і перевищує національний $(12,94 \pm 0,31) \text{‰‰‰}$ ($p < 0,05$). У містах області цей показник вдвічі вище, ніж у сільських районах ($p < 0,001$). Кумулятивний показник захворюваності на гострий та хронічний ГС за період 2010-2017 рр. становить в Дніпропетровській області – $599,0 \pm 29,6$ випадків на рік, в Україні – $6111,1 \pm 188,1$. Прогнозні рівні захворюваності на гострий та хронічний ГС в Україні у 2018-2021 рр. становлять $6715,2 \pm 36,0$ випадків на рік, зокрема на ХВГС – $13,87 \pm 0,06 \text{‰‰‰}$ випадків щорічно.

2. Прогностично несприятливими предикторами розвитку HCV-асоційованої ГЦК є ступінь фіброзу печінки $> F2$ ($p < 0,001$), CCI > 5 балів ($p < 0,001$) і рівень АФП $> 94,3$ МО/мл ($p < 0,001$). У хворих на ХВГС прогностично несприятливими чинниками перебігу HCV-асоційованих ЦП та ГЦК є індекс коморбідності – CCI > 3 балів ($p < 0,001$) (для ЦП – CCI > 2 балів), рівні гаптоглобіну $\leq 0,3$ г/л ($p < 0,001$) та АФП $> 11,21$ МО/мл ($p = 0,003$). Летальність від наслідків ХВГС протягом 2013-2020 років склала 0,46 %.
3. Показники експресії мікроРНК-29а ($44,59$ ум. од.) та мікроРНК-122 ($8,771$ ум. од.) у хворих на ХВГС перевищують медіанні значення здорових осіб в 29 разів та в 20,6 рази відповідно ($p < 0,001$). Найбільш інформативними щодо прогнозування ймовірного інфікування HCV є рівні експресії мікроРНК-122 $\geq 1,085$ ум. од. ($\geq 0,036$ lg ум. од., $p < 0,001$) або мікроРНК-29а $\geq 22,96$ ум. од. ($\geq 1,36$ lg ум. од., $p < 0,001$), що є підґрунтям для подальшого обстеження пацієнтів на HCV-інфекцію. Рівень експресії мікроРНК-196а не показав достовірних відмінностей порівняно з контролем ($p = 0,128$, U) і є неінформативним для прогнозу ($p = 0,066$).
4. Інформативним сироватковим маркером для діагностики стадій фіброзу печінки F1 та F4 у хворих на ХВГС є рівень експресії miR-29а ($p = 0,025$, H), який у пацієнтів з фіброзом печінки F1 в 52 рази перевищує медіанний показник здорових осіб ($p < 0,001$). При прогресуванні фіброзу печінки цей показник поступово знижується ($p < 0,05$) та при формуванні стадії фіброзу печінки F4 статистично не відрізняється від показника здорових людей ($p > 0,05$). Показники циркулюючих мікроРНК-196а та мікроРНК-122 не інформативні щодо визначення ступеня фіброзу печінки ($p > 0,05$).
5. В діагностиці фіброзу печінки F4 стадії у хворих на ХВГС калькулятори для неінвазійного визначення рівня фіброзу печінки та епігенетичні маркери мають різну ступінь інформаційної цінності, порівняно із результатами фіброеластометрії печінки, а саме: FIB4, LOC та GUCI – відмінну ($p < 0,001$), APRI та Forns – дуже добру ($p < 0,001$), MDA – добру ($p < 0,001$). АФП $\geq 8,73$ МО/мл ($p < 0,001$) та ІМТ $> 25,6$ кг/м² ($p = 0,002$) достовірно асоціюються зі стадією фіброзу печінки F4. Циркулююча мікроРНК-29а при рівні експресії $22,397$ ум. од. і нижче дозволяє стратифікувати хворих з доброю якістю класифікатора ($p < 0,001$) і діагностувати фіброз печінки F4 з ознаками ПГ.
6. У пацієнтів з ХВГС імовірність швидкого прогресування фіброзу печінки прогнозується при рівні ІМТ $> 24,4$ кг/м², AUC = $0,705 \pm 0,068$ ($p = 0,002$). Епігенетичні маркери, а саме мікроРНК-122 ($p = 0,545$), мікроРНК-196а ($p = 0,297$) та мікроРНК-29а ($p = 0,274$) є неінформативними щодо оцінки прогресування захворювання.
7. Загальна якість життя пацієнтів з ХВГС нижче у всіх діапазонах, порівняно

зі здоровими особами ($p < 0,05$). У хворих з коінфекцією ВІЛ / ХВГС при прогресуванні ВІЛ-інфекції ЯЖ знижується за всіма показниками життєдіяльності людини, як фізичними, так і психологічними ($p < 0,05$). З психоневрологічних розладів субклінічно виражена тривога має місце у 7,6 % хворих без ознак депресії. Основним фактором ризику щодо виникнення тривоги та депресії у хворих на ХВГС при проведенні ПВТ є застосування інтерферон-вмісних схем лікування. При застосуванні схем Пег-ІФН + РБВ та СОФ + Пег-ІФН + РБВ наприкінці лікування частота виникнення тривоги збільшується до 61,7 % та 12,4 % відповідно ($OR = 3,29$, $p < 0,001$; χ^2). Застосування безінтерферонових режимів ПВТ не призводить до збільшення частоти виникнення тривоги у хворих на ХВГС ($p > 0,05$), на відміну від лікування за схемою Пег-ІФН + РБВ, при застосуванні якої частота тривоги достовірно вища порівняно із хворими при лікуванні СОФ / ЛЕД ± РБВ ($OR = 3,06$, $p = 0,002$; χ^2) та ОМБ /ПТВ /р + ДАС ($OR = 4,21$, $p < 0,001$; χ^2). Депресія як несприятливий психічний розлад виникає у 6,0 % хворих на ХВГС лише за наявності в схемі ПВТ інтерферону.

8. Каскад допомоги хворим на ХВГС за 2013-2020 рр. в Дніпропетровській області охоплює лікуванням 1732 пацієнтів (41,5 % від визначеної потреби за даними Реєстру хворих). Ефективність різних схем ПВТ хворих на ХВГС складає: Пег-ІФН + РБВ – 93,3 %, СОФ + Пег-ІФН + РБВ – 98,3 %, СОФ /ЛЕД ± РБВ – 96,0 %, СОФ + ВЕЛ – 99,0 %, ОМБ /ПТВ /р + ДАС – 100 %, СОФ + ДАС – 100 %. В групі пацієнтів з невдачею ПВТ на інтерферон-вмісній схемі рівень експресії мікроРНК-196а нижче, ніж у групі наївних пацієнтів ($p=0,012$; U) та складає 0,011 (-1,94 lg) ум. од. проти 0,346 (-0,46 lg) ум. од.. МікроРНК-196а при рівні $\leq 0,0017$ (-2,78 lg) ум. од. стратифікує хворих на ХВГС, інфікованих 1 генотипом HCV, із наявністю негативного попереднього досвіду ПВТ ($p = 0,017$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ступеня фіброзу печінки F1 та F4 у хворих на ХВГС рекомендовано визначати рівень експресії мікроРНК-29а. За умов суттєвого підвищення експресії miR-29а (IQR: 38,78-259,81 ум. од.) порівняно зі здоровими особами, слід діагностувати стадію з фіброзу печінки F1, а за умов відсутності підвищення цього показника слід діагностувати стадію фіброзу печінки F4.
2. Для стратифікації хворих на ХВГС з високим ризиком розвитку ГЦК та смертності від HCV-асоційованих ЦП та ГЦК рекомендовано визначати ступінь фіброзу печінки, індекс коморбідності, рівень АФП та гаптоглобіну. За умов ступеню фіброзу печінки > F2, ССІ > 5 балів та рівню АФП > 94,3 МО/мл вважати ризик розвитку HCV-асоційованої ГЦК високим (≥ 50 %). За наявності ССІ > 3 балів, рівню гаптоглобіну $\leq 0,3$ г/л та АФП > 11,21 МО/мл вважати несприятливим прогноз щодо смертності від HCV-асоційованих ЦП та ГЦК. За умов ССІ > 2 балів вважати несприятливим прогноз щодо смертності від ЦП.

3. Для прогнозування успішності інтерферон-вмісних схем ПВТ у хворих з ХВГС рекомендовано визначати рівень експресії мікроРНК-196а. При встановленні у хворих на ХВГС інфікованих 1 генотипом HCV рівня експресії мікроРНК-196а $\leq 0,0017$ ум. од. слід прогнозувати неуспішність лікування інтерферон-вмісними схемами (Пат. № UA.144053. № u 202002410; заявл. 15.04.2020; опубл. 25.08.2020. Бюл. № 16).
4. При оцінці якості життя хворих на ХВГС слід враховувати фактори, які мають негативний вплив, а саме, ступінь фіброзу печінки та коінфікування ВІЛ / ХВГС, при прогресуванні яких ЯЖ знижується за всіма показниками життєдіяльності людини, як фізичними, так і психологічними (Інформ. Лист №70-2019. Укрпатентінформ, 2020).
5. При призначенні інтерферон-вмісних схем лікування слід враховувати ризик розвитку тривоги, частота якої збільшується на 24-му тижні лікування до 61,7 % при лікуванні за схемою Пег-ІФН + РБВ та до 12,4 % на 12-му тижні при лікуванні СОФ + Пег-ІФН + РБВ ($p=0,054$).
6. Встановлені основні епідеміологічні та соціо-демографічні особливості епідемічного процесу ГС в Дніпропетровській області свідчать про необхідність створення Реєстру хворих на ХВГС.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ **Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Ураження печінки у ВІЛ-інфікованих: поширеність ко-інфекції ВІЛ/гепатит у структурі летальності серед хворих на ВІЛ-інфекцію. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, Г.О. Ревенко, К.Ю. Литвин, О.О. Волікова, О.О. Лесніча, О.О. Савченко, Ф.Я. Витт. Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Вип. № 44. Т. 2. К.: Українська військово-медична академія, 2015. С. 393-398. *(Дисертанту належить ідея роботи, написання тексту, узагальнено результати та сформульовано висновки).*
2. Шевченко-Макаренко О.П. Моніторинг захворюваності та поширеності хронічних вірусних гепатитів, досвід виконання кроків державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів у Дніпропетровському регіоні. Гепатологія. 2015. № 3 (29). С. 18-29.
3. Поширеність ко-інфекції ВІЛ/гепатит у Дніпропетровську. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, О.В. Шевельова, К.Ю. Литвин, Г.О. Ревенко, О.О. Лесніча, О.І. Маштак, К.А. Носенко. Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Вип. № 45. Т. 2. К.: Українська військово-медична академія, 2016. С. 286-293. *(Дисертантом проведено огляд сучасної літератури, написання тексту, формулювання висновків).*
4. Місце статевого та парентерального шляхів передачі у розповсюдженні ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ гепатит. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.В. Шевельова, І.В. Чухалова, Г.А. Лопатенко, І.Г. Козіна. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2017. № 1-4. С. 136-144. *(Дисертантом проведено ретроспективний*

епідеміологічний аналіз, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків).

5. Вивчення якості життя хворих на хронічний вірусний гепатит С. О.П. Шевченко-Макаренко, Л. Р. Шостакович-Корецька, З.О. Чикаренко, В.Д. Ткаченко, О.О. Лісніча. Медичні перспективи. 2017. Т. 22. № 4. С. 81-86. *(Дисертантом виконано збір первинних даних, лікування та анкетування хворих, статистична обробка, аналіз даних, написання тексту).*
6. Моніторинг терапії у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які отримують противірусну терапію проти гепатиту С та антиретровірусну терапію. Л.Р. Шостакович-Корецькая, О.П. Шевченко-Макаренко, І.В. Чухалова, О.В. Носенко. Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Вип. № 49. Т. 1. К.: Українська військово-медична академія, 2017. С. 178-183. *(Дисертантом виконано клінічний аналіз, статистична обробка, узагальнення результатів, написання тексту).*
7. Каскад услуг пациентам с хроническим вирусным гепатитом С. Л.Р. Шостакович-Корецкая, О.П. Шевченко-Макаренко, В.Д. Ткаченко, А.П. Штепа, М.А. Бредихина. Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7. №1. С.107-117. *(Дисертантом виконано аналіз даних, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку).*
8. Досвід створення реєстру хворих на хронічні вірусні гепатити в Дніпропетровському регіоні для оптимізації реєстрації, спостереження і лікування хворих. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, О.В. Шевельова, В.Д. Ткаченко. Медичні перспективи. 2018. Т. 23. № 1. С. 101-107. *(Дисертантом проведено введення та аналіз даних, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку).*
9. Поширеність HCV-інфекції в Дніпропетровському регіоні. Л.Р.Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, О.П. Штепа, Д.А. Кисельов, О.В. Кузьменко. Гепатологія. 2018. № 1 (39). С. 21-28. *(Дисертантом проведено ретроспективний епідеміологічний аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка матеріалів до друку).*
10. Захворюваність на гострий вірусний гепатит С в Дніпропетровському регіоні та Україні. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, С.О. Величко, В.Г. Резвих, Д.А. Кисельов. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 1 (75). С.12-17. *(Дисертантом проведено ретроспективний епідеміологічний аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка матеріалів до друку).*
11. Захворюваність на хронічний гепатит С у структурі інших хронічних вірусних гепатитів у Дніпропетровському регіоні та Україні. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, С.О. Величко, О.П. Штепа, В.Г. Резвих. Вісник наукових досліджень. 2018. № 1. С.156-160. *(Дисертантом сформульовано ідею, проведено ретроспективний епідеміологічний аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків).*
12. Захворюваність на хронічний гепатит С Дніпропетровському регіоні та Україні. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, А.А. Дорошенко, Д.А. Кисельов. Здобутки клінічної і експериментальної

- медицини. 2018. № 2 (34). С. 211-217. *(Дисертантом проведено ретроспективний епідеміологічний аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено висновки та матеріалів до друку).*
13. Шевченко-Макаренко О.П. Прогноз епідемічного процесу гепатиту С на 2018-2020 рр. в Дніпропетровському регіоні та Україні. Інфекційні хвороби. 2018. № 2 (92). С.28-35.
 14. Проблемні питання ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С за Державною програмою та шляхи їх вирішення. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, Л.В. Тимофєєва, В.Д. Ткаченко. Медичні перспективи. 2018. Т. 23. № 3. С. 84-92. *(Дисертантом виконано огляд сучасної літератури, лікування пацієнтів та клінічний аналіз даних, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку).*
 15. Шевченко-Макаренко О.П. Уровень экспрессии микроРНК-29а у больных хроническим вирусным гепатитом С. Клиническая инфектология и паразитология. 2019. Т. 8. № 2. С. 229-235.
 16. Шостакович-Корецька Л.Р., Шевченко-Макаренко О.П., Лапикова-Бригинська Т.Ю. Базовий рівень експресії мікроРНК-196а у хворих на хронічний вірусний гепатит С з першим генотипом HCV. Гепатологія. 2019. № 2 (44). С. 35-44. *(Дисертантом виконано огляд сучасної літератури, відбір матеріалу у хворих та лікування пацієнтів, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків).*
 17. Порівняльний аналіз вмісту вітаміну D у хворих на хронічний вірусний гепатит С та здорових. Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, І.В. Будаєва, О.П. Шевченко-Макаренко, К.Ю. Литвин, С.В. Білецька. Медичні перспективи. 2019. Том XXIV. № 4. С. 99-109. *(Дисертантом виконано пошук літератури, написання підрозділу статті, редагування).*
 18. МікроРНК-122 як біологічний маркер хронічного вірусного гепатиту С. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, В.Є. Досенко, Т.І. Древицька. Міжнародний медичний журнал. 2020. Т. 26. № 1 (101). С.72-75. *(Дисертантом виконано огляд літературних джерел, відбір матеріалу та формування груп дослідження, лікування пацієнтів, статистичний аналіз, написання тексту, формулювання висновків).*
 19. Shostakovych-Koretskaya L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Lapikova-Bryhinska T.Yu. The level of expression of MIR-196a in patients with chronic viral hepatitis C with the first genotype of HCV according to previous experience of antiviral therapy. Медичні перспективи. 2020. Т. 25. № 2. С. 130-137. *(Дисертантом виконано огляд літературних джерел, відбір матеріалу у хворих та формування груп дослідження, лікування пацієнтів, статистичний аналіз, написання тексту, зроблено переклад).*
 20. Шевченко-Макаренко О.П. Аналіз рівня експресії мікроРНК-29а у хворих з різними клінічними варіантами хронічної HCV-інфекції. Інфекційні хвороби. 2020. № 3 (101). С. 29-35.
 21. Шевченко-Макаренко О.П. Клінічне значення рівня експресії мікроРНК-29а у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Міжнародний медичний журнал. 2020. Т. 26. № 3 (103). С. 83-86.
 22. Клинические аспекты коморбидности у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька,

С.А. Галущенко, О.А. Турчина О.А. Клиническая инфектология и паразитология. 2020. Т. 9. № 4. С. 422-430. *(Дисертантом виконано огляд літературних джерел, лікування пацієнтів та клінічний аналіз даних, статистична обробка, написання тексту, формулювання висновків).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. До питання вірус-асоційованого аутоімунного гепатиту. М.С. Суремченко, О.В. Шевельова, Г.С. Біла-Попович, О.П. Шевченко, Г.П. Шматко. Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 3-4 жовтня 2013 р., м. Алушта. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2013. С.166-168. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічних даних, підготовка матеріалів до друку).*
24. Поширеність ко-інфекції ВІЛ\гепатит у структурі летальності від ВІЛ\СНІДу. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко, Г.О. Ревенко, Л.В. Тимофєєва, М.А. Ніколайчук, В.О. Логвіненко, В.С. Полинько. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів, жовтень 2014 р., м. Харків-Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2014. С. 218-219. *(Дисертантом виконано огляд літературних джерел, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків).*
25. Захворюваність на гострі вірусні гепатити на Дніпропетровщині. М.С. Суремченко, О.П. Шевченко-Макаренко, О.А. Савченко, Л.О. Гавриленко М.І. Білий, І.В. Діброва. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, 27-28 травня 2015 р., м. Суми. Суми: Сумський державний університет, 2015. С. 106-108. *(Дисертантом виконано епідеміологічний аналіз, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків).*
26. Spread of HIV/ hepatitis coinfection in the structure of HIV/ AIDS mortality. L.R. Shostakovich-Koretskaya, O.P. Shevchenko, G.O. Revenko, K.J. Litvin, N.S. Suremenko, L.V. Timofeeva, V.D. Tkachenko, I.V. Chuhalova, Z.O. Chykarenko. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: 1st Central and Eastern European Meeting in Viral Hepatitis and Co-Infection with HIV, 22-23 June 2015, Warsaw, Poland. Warsaw, 2015. Vol. 7. P. 20-21. *(Дисертантом виконано огляд літературних джерел, підготовка матеріалів до друку).*
27. Шостакович-Корецька Л.Р., Шевченко-Макаренко О.П. Сучасні можливості корекції гематологічних порушень при проведенні противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України, 7-9 жовтня 2015 р., м. Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2015. С. 69-71. *(Дисертантом виконано підбір та лікування пацієнтів, аналіз клінічних даних, статистична обробка, написання тексту).*

28. Нозологічний склад уражень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у Дніпропетровську. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, Г.О. Ревенко, К.Ю. Литвин, А.О. Кавалерчик, В.О. Логвіненко. Матеріали Шостої національної науково-практичної конференції з МІО, тези доповідей, 7-9 грудня 2015 р., м. Львів. Профілактична медицина (додаток). 2015. № 3-4 (25). С. 85-86. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел, написання тексту, формулювання висновків)*.
29. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на хронічний вірусний гепатит С у Дніпропетровську. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, М.А. Николайчук, В.Д. Ткаченко, О.А. Турчина. Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій: матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, 12-13 травня 2016 р.. м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет, 2016. С. 167-169. *(Дисертантом виконано клінічні спостереження, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків)*.
30. Problems and challenges of management of patients with HIV-HBV and/or HIV-HCV co-infection in Ukraine. L. Shostakovich-Koretskaya, O. Shevchenko, E. Sheveleva, I. Chuhalova, A. Lopatenko. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: 14th European Meeting on HIV & Hepatitis. Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance, 25-27 May 2016, Rome, Italy. Rome, 2016. Vol. 4. P. 90. *(Дисертантом виконано аналіз літературних джерел, написання тексту, зроблено переклад)*.
31. Shevchenko-Makarenko O., Shostakovych-Koretskaya L., Timofeeva L. Quality of life in patients with HCV/ HIV co-infection. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: 2nd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 6-7 October 2016, Bucharest, Romania. Bucharest. 2016. Vol. 9. P. 9. *(Дисертантом виконано анкетування та лікування пацієнтів, статистична обробка, написання тексту, зроблено переклад)*.
32. Якість життя у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при різних коморбідних патологіях. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, В.В. Семілетова, А.О. Кавалерчик, П.Н. Ніколаєв, Л.Н. Філіна. «За кожне життя разом: прискорення до мети 90-90-90»: матеріали Третньої національної науково-практичної конференції, 7-9 грудня 2016 р., м. Львів. Профілактична медицина (додаток). 2016. № 3-4 (27). С. 168-169. *(Дисертантом виконано анкетування хворих, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків)*.
33. Shevchenko-Makarenko O. Health-related quality of life in patients with HCV/HIV co-infection. Healthy Living with HIV: 2nd European Workshop, 15-16 September 2017, Barcelona, Spain. Barcelona, 2017. P. 53.
34. Monitoring and management of adverse events occurring in patients with HIV/HCV co-infection who receive HCV therapy and ART. O. Shevchenko-Makarenko, L. Shostakovych-Koretskaya, I. Chuhalova, O. Nosenko. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 27-28 September 2017, Ljubljana, Slovenia. Ljubljana, 2017, Vol. 9. P. 29. *(Дисертантом виконано статистична обробка, написання тексту, зроблено переклад)*.

35. Study of the prevalence of HCV infection in the Dnipropetrovsk Oblast. O. Shevchenko-Makarenko, O. Shtepa, O. Kuzmenko, L. Shostakovych-Koretskaya. Third Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, 16-20 April 2018, Kyiv, Ukraine. Kyiv, 2018. P. 307. *(Дисертантом виконано аналіз даних, написання тексту, формулювання висновків).*
36. Порівняння різних неінвазивних тестів для оцінки рівня фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, Н.М. Семенко, О.А. Турчина. «Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 95-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, 17-18 травня 2018 р., м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет, 2018. С. 131-133. *(Дисертантом проведено аналіз клінічних даних, статистична обробка, написання тексту, формулювання висновків).*
37. Характеристика інфекційної патології серед військовослужбовців Дніпропетровського регіону. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, С.О. Величко, А.В. Іващенко, Л.В. Козаченко. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 30-31 травня 2018 р., м. Суми. Суми: Сумський державний університет, 2018. С. 173-176. *(Дисертанту належить ідея роботи, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків).*
38. Shostakovych-Koretskaya L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Turchina O.A. Treatment of chronic viral hepatitis C in difficult patients. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: 16th European Meeting on HIV & Hepatitis. Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance, 30 May - 1 June 2018, Rome, Italy. Rome, 2018. Vol. 6. P. 59. *(Дисертантом виконано аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків, зроблено переклад).*
39. Основні фактори передачі вірусу гепатиту С у Дніпропетровському регіоні. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, С.А. Галущенко, В.Г. Резвих, Д.А. Кисельов, Л.О. Гавриленко, Ю.К. Ахундова. «Епідеміологічні дослідження в профілактичній та клінічній медицині»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій засновнику західної епідеміології Джону Сноу, 6 червня 2018 р., м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет, 2018. С. 84-86. *(Дисертанту належить ідея роботи, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку, формулювання висновків).*
40. Спектр побічних ефектів протівірусної терапії та їх корекція у хворих на хронічний гепатит С. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, С.А. Галущенко, В.Д. Ткаченко, О.А. Турчина. «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста»: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 4-5 жовтня 2018 р., м. Чернівці. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2018.

- C. 126-128. *(Дисертантом сформульовано ідею, здійснено підбір пацієнтів, проведено аналіз клінічних даних, статистична обробка, написання тексту).*
41. Cascade of care for patients with chronic hepatitis C in the Dnipropetrovsk region (Ukraine). L. Shostakovych-Koretskaya, O. Shevchenko-Makarenko, V. Tkachenko, O. Shtepa, M. Bredikhina. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: 4th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV, 11-12 October 2018, Prague, Czech Republic. Prague, 2018. Vol. 12. P. 36. *(Дисертантом виконано статистична обробка, написання тексту, формулювання висновків, зроблено переклад).*
 42. Study of the Cascade Services for Patients with HIV/ Hepatitis C in Dnipro City and the Clinical and Epidemiological Characteristics of the Seek Cohort. O. Shevchenko-Makarenko, O. Lisnycha, O. Bilokon, L. Shostakovych-Koretska. Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, 20-24 May 2019, Kyiv, Ukraine. Kyiv, 2019. P. 168. *(Дисертантом виконано огляд сучасних літературних джерел, написання тексту, підготовка матеріалів до друку, зроблено переклад).*
 43. Шевченко-Макаренко О.П. Вивчення рівня експресії мікроРНК-29а у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 29-30 травня 2019 р., м. Суми. Суми: Сумський державний університет, 2019. С. 157-159.
 44. Shostakovych-Koretskaya L., Shevchenko-Makarenko O., Lapikova-Bryhinska T. The expression level of miR-196a in Ukrainian patients with chronic viral hepatitis C. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: 5th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV, 19-20 September 2019, Vilnius, Lithuania. Vilnius, 2019. Vol. 9. P. 60. *(Дисертантом виконано забір матеріалу від хворих, формування груп досліджень, статистична обробка, написання тексту, формулювання висновків, зроблено переклад).*
 45. Вивчення ступеня психоневрологічних розладів у хворих на хронічний вірусний гепатит С на тлі противірусної терапії та їх корекція. Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, С.А. Галущенко, О.А. Турчина. «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи»: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 3-4 жовтня 2019 р., м. Кропивницький. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2019. С.190-192. *(Дисертантом виконано підбір та анкетування хворих, аналіз клінічних даних, статистична обробка, формулювання висновків).*
 46. Shostakovych-Koretskaya L., Shevchenko-Makarenko O., Tkachenko V. Steps towards the elimination of chronic viral hepatitis C in the Dnipropetrovsk region of Ukraine. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious diseases: International Viral Hepatitis Elimination Meeting 2019 IVHEM, 22-23 November 2019, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam, 2019. Vol. 12. P. 54. *(Дисертантом виконано аналіз даних, написання тексту, формулювання висновків, зроблено переклад).*
 47. Результати моніторингу противірусної терапії хворих на хронічні вірусні гепатити у Дніпропетровській області. О.П. Шевченко-Макаренко,

- Л.Р. Шостакович-Корецька, М.А. Ніколайчук, В.Д. Ткаченко. «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря»: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю, 4-5 квітня 2019 р., м. Київ. Актуальна інфектологія. 2019. Т. 7. № 2. С. 127-128. *(Дисертантом проведено аналіз клінічних даних, статистична обробка, написання тексту, формування висновків).*
48. Рівень циркулюючих мікроРНК-122 у хворих на хронічний вірусний гепатит С (стендова доповідь). Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, В.Є. Досенко, Т.І. Древицька. «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики»: тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, 28-29 листопада 2019 р., м. Київ. Актуальна інфектологія. 2019. Т. 7. № 5. С. 350-351. *(Дисертантом виконано забір матеріалу від хворих, лікування пацієнтів та клінічний аналіз даних, статистична обробка, формулювання висновків).*
49. Risks of developing hepatocellular carcinoma in patients with chronic HCV-infection. O. Shevchenko-Makarenko, L. Shostakovych-Koretskaya, M. Nikolaychuk, V. Tkachenko, O. Turchina. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases: Conference on Liver Disease in Africa COLDA 2020, 10-12 September 2020. Africa (COLDA), 2020. Vol. 2. P. 42. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка, написання тексту, формулювання висновків, зроблено переклад).*
50. Шостакович-Корецька Л.Р., Шевченко-Макаренко О.П. Оцінка якості життя у хворих на хронічні вірусні гепатити. Інформаційний лист. Установи-розробники: Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Укрмедпатентінформ МОЗ України. К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. № 70-2019. Випуск з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби». 3 с. *(Дисертантом виконано анкетування хворих, статистична обробка, підготовка матеріалів до друку).*
51. Спосіб прогнозування успішності терапії хворих на хронічний гепатит С. О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька. Пат. u 2020 02410 UA, МПК G01N 33/48 (2006/01). № 144053; Заявл. 15.04.2020; Опубл. 25.08.2020. Бюл. № 16. 4 с. *(Дисертанту належить ідея роботи, виконано забір матеріалу від хворих, формування груп дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка матеріалів до друку).*

АНОТАЦІЯ

Шевченко-Макаренко О.П. Стратифікація клініко-епідеміологічних та епігенетичних факторів для персоналізації менеджменту хворих на хронічний вірусний гепатит С. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Харків, 2021.

Вивчено коморбідні стани на когорті 4169 хворих на ХВГС та означено ризику розвитку та смертності HCV-асоційованих ЦП та ГЦК. Поглиблене обстеження проведене 841 хворому на ХВГС, яким було призначено різні

схеми ПВТ та оцінено СВВ24. Епігенетичні маркери вивчено у 74 хворих на ХВГС, а саме мікроРНК-29а, мікроРНК-196а, мікроРНК-122 та визначено критерії диференціювання між хворими та здоровими особами за їх рівнем. Проведено ROC-аналіз прогнозування успіху ПВТ за базовим рівнем експресії мікроРНК-196а залежно від досвіду попередньої терапії. Доведено, що рівень експресії мікроРНК-29а достовірно асоціюється зі ступенем фіброзу печінки від F1 до F4 у хворих на ХВГС. Поглиблено наукові дані щодо інформативності калькуляторів для неінвазивного визначення рівня фіброзу печінки (APRI, FIB4, GUCI, LOC, MELD, Forns, MDA) та епігенетичних маркерів в діагностиці фіброзу печінки в стадії F4 у хворих на ХВГС при порівнянні з результатами фіброеластометрії печінки. Уточнено прогностичну інформативність клініко-лабораторних маркерів швидкості прогресування фіброзу печінки у хворих на ХВГС. Доповнено наукові дані щодо впливу різних факторів на показники якості життя, тривоги та депресії у хворих на ХВГС. Основним фактором ризику виникнення тривоги та депресії у хворих з ХВГС при проведенні ПВТ є застосування інтерферон-вмісних схем лікування. Адаптовано українською мовою дослідний інструмент опитувальник CLDQ-U для персоналізації менеджменту хворих на ХВГС. Отримало подальшого розвитку з'ясування основних епідеміологічних та соціо-демографічних особливостей епідемічного процесу ГС в Дніпропетровській області.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, мікроРНК-122, мікроРНК-29а, мікроРНК-196а, ВІЛ / гепатит, ХВГС, фіброз печінки.

АННОТАЦИЯ

Шевченко-Макаренко О.П. Стратификация клинико-эпидемиологических и эпигенетических факторов для персонализации менеджмента больных хроническим вирусным гепатитом С. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины. Харьков, 2021.

Изучено коморбидные состояния на когорте 4169 больных ХВГС и обозначены риски развития и смертности HCV-ассоциированных ЦП и ГЦК. Углубленное обследование было проведено 841 пациенту с ХВГС, которым были назначены различные схемы ПВТ и оценен устойчивый вирусологический ответ - 24. Эпигенетические маркеры изучено у 74 больных с ХВГС, а именно микроРНК-29а, микроРНК-196а, микроРНК-122 и определены критерии дифференцировки между больными и здоровыми лицами по их уровню. Проведено ROC-анализ прогнозирования успеха ПВТ по базовым уровням экспрессии микроРНК-196а в зависимости от опыта предшествующей терапии. Доказано, что уровень экспрессии микроРНК-29а достоверно ассоциируется со степенью фиброза печени от F1 до F4 у больных ХВГС. Углубленно научные данные по информативности калькуляторов для неинвазивного определения уровня фиброза печени (APRI, FIB4, GUCI, LOC, MELD, Forns, MDA) и эпигенетических маркеров в диагностике фиброза печени в стадии F4 у больных ХВГС при сравнении с результатами фиброеластометрии печени. Уточнена прогностическая информативность

клинико-лабораторных маркеров скорости прогрессирования фиброза печени у больных с ХВГС. Дополнено научные данные о влиянии различных факторов на показатели качества жизни, тревоги и депрессии у больных ХВГС. Основным фактором риска возникновения тревоги и депрессии у больных с ХВГС при проведении ПВТ применение интерферон-содержащих схем лечения. Адаптировано украинским языком исследовательский инструмент опросник CLDQ-U для персонализации менеджмента больных ХВГС. Получило дальнейшего развития выяснения основных эпидемиологических и социо-демографических особенностей эпидемического процесса гепатита С в Днепропетровской области.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, микроРНК-122, микроРНК-29а, микроРНК-196а, ВИЧ / гепатит, ХВГС, фиброз печени.

ANNOTATION

Shevchenko-Makarenko OP. Stratification of clinical-epidemiological and epigenetic factors for the personalization of management of patients with chronic viral hepatitis C. – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.13 – infectious diseases. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine. Kharkiv, 2021.

The work is performed in several stages. At the first stage, studies were conducted to determine the prevalence and incidence of HCV in the Dnipropetrovsk region compared with data for Ukraine. The incidence, prevalence and mortality from comorbidities and liver damage in certain groups, including patients with HIV / hepatitis coinfection, were studied.

Comorbid conditions in a cohort of 4169 patients with chronic viral hepatitis C were studied and the risks of HCV-associated cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma and mortality from this pathology were identified. An in-depth comprehensive examination was performed in 841 patients with chronic viral hepatitis C, who were assigned various antiviral therapy regimens and assessed sustained virological response - 24. Epigenetic markers were studied in 74 patients with HCV, namely miRNA-29a, miRNA-196a, miRNA-122 and criteria for differentiation between patients and healthy individuals by their level were determined. ROC-analysis of the prediction of antiviral therapy success was performed based on the baseline level of expression of these markers depending on the experience of previous therapy in patients using the expression level of miRNA-196a, and a patent for a useful model was obtained. Criteria for differentiating the stages of liver fibrosis F1 and F4 by the level of miRNA-29a expression were created.

The Chronic Liver Disease Questionnaire in ukrainian (CLDQ-U) questionnaire was adapted in Ukrainian as a research tool for personalizing the management of patients with chronic viral hepatitis C. The Information Letter was received and implemented in the practical health care system.

For the first time, new scientific data on the clinical and pathogenetic role of epigenetic factors in the development and course of HCV, which are significantly associated with probable HCV infection ($p < 0.001$) were obtained. The level of

miRNA-29a expression has been shown to be significantly associated with the severity of liver fibrosis from F1 to F4 in patients with chronic viral hepatitis C.

Scientific data on clinical and laboratory predictors of development or mortality from HCV-associated cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma were supplemented.

Scientific data on the informativeness of calculators for non-invasive determination of the level of liver fibrosis (APRI, FIB4, GUCI, LOC, MELD, Forns, MDA) and epigenetic markers in the diagnosis of liver fibrosis at stage F4 in chronic viral hepatitis C patients in comparison with the results of liver fibroelastometry have been advanced. The prognostic information value of clinical and laboratory markers of the rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C has been adjusted.

Scientific data on the influence of various factors on the indicators of quality of life, anxiety and depression in patients with chronic viral hepatitis C have been supplemented. It has been proven that the progression of the degree of liver fibrosis, regardless of the HIV status of patients with chronic hepatitis C, negatively affects the indicators of the quality of life ($p < 0.05$). The main risk factor for anxiety and depression in patients with chronic viral hepatitis C during antiviral therapy (AVT) is the use of treatment regimens containing interferon.

The cascade of services for patients with HCV in the Dnipropetrovsk region was evaluated and the effectiveness of therapy according to different AVT schemes was determined. The Register of Chronic Viral Hepatitis Patients in the Dnipropetrovsk region has been created and optimized and its implementation at the national level as a tool for implementing the global Strategy for the elimination of viral hepatitis in the world and for better management of HCV patients with a personalized approach to each patient.

Further development was performed by the clarification of the main epidemiological and socio-demographic features of the epidemic process of HCV-infection in the Dnipropetrovsk region.

Key words: chronic viral hepatitis C, microRNA-122, microRNA-29a, microRNA-196a, HIV / hepatitis, HCV-infection, liver fibrosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

‰	–	на 100 тисяч населення;
АФП	–	альфафетопротейн;
ВГ	–	вірусний гепатит;
ВЕЛ	–	велпатасвір;
ГС	–	гепатит С;
ГГС	–	гострий гепатит С;
ГЦК	–	гепатоцелюлярна карцинома;
Д	–	депресія;
ДАК	–	даклатасвір;
ДАС	–	дасабувір;
ІФН	–	інтерферон;
ЛЕД	–	ледіпасвір;
мікроРНК	–	мікро рибонуклеїнова кислота;
ОМБ /ПТВ /р	–	омбітасвір /паритапревір /ритонавір
ПВТ	–	протівірусна терапія;
ПГ	–	портальна гіпертензія;
ПППД	–	препарати прямої протівірусної дії;
РБВ	–	рибавірин
СВВ24	–	стійка вірусологічна відповідь на 24-му тижні по закінченні лікування;
СОФ	–	софосбувір;
Т	–	тривога;
ХВГ	–	хронічний вірусний гепатит;
ХВГС	–	хронічний вірусний гепатит С;
ЦП	–	цироз печінки;
ЯЖ	–	якість життя;
ЯЖХЗП – CLDQ-U	–	Опитувальник оцінки якості життя при хронічних захворюваннях печінки українською мовою – Chronic Liver Disease Questionnaire in ukrainian
НАДС	–	госпітальна шкала тривоги та депресії;
НСV	–	вірус гепатиту С;
miR	–	мікроРНК