

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені М. І. ПИРОГОВА**

Кваліфікована наукова праця  
на правах рукопису

**ПОТІЙ ВІКТОРІЯ ВІТАЛІЇВНА**

УДК: 616.36-002.12-007.285(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ТА МОЖЛИВІ СТРАТЕГІЇ ЕЛІМІНАЦІЇ  
ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С**

14.01.13 - інфекційні хвороби  
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_ В. В. Потій

Науковий керівник: Зайцев Ігор Анатолійович, доктор медичних наук, професор

Лиман 2018

## Анотація

*Потій В. В.* Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С. – Кваліфікована наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби (22 – Охорона здоров'я). – Донецький національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Лиман.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, 2018.

Мета – підвищити ефективність елімінації хронічного гепатиту С у рамках національної Програми елімінації HCV-інфекції в Україні шляхом створення моделі природного перебігу захворювання та оцінки ефективності різних стратегій лікування відносно витрат на їх реалізацію. У зв'язку з цим були поставлені такі завдання: 1) з'ясувати головні складові тягаря вірусного гепатиту С (ВГС) в Україні та виділити прогностично несприятливі популяційні чинники; 2) визначити найбільш інформативні параметри та створити модель прогнозування динаміки фіброзу печінки у конкретного пацієнта при вирішенні пріоритетності призначення протівірусної терапії (ПВТ) в рамках Програми, що реалізується; 3) розробити популяційну модель та надати згідно неї характеристику природного перебігу ВГС в Україні до 2030 року; 4) оцінити результативність та виявити недоліки запропонованої стратегії № 1 (лікування лише хворих з компенсованим фіброзом печінки F3/F4, кількість хворих, які одержать лікування щорічно буде постійним) щодо досягнення в Україні цільових показників Програми Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2030 року з мінімальними витратами; 5) проаналізувати відповідність динаміки кількості нових випадків ВГС в Україні цільовим показникам елімінаційної Програми при виявленні мінімально необхідної кількості хворих для реалізації запропонованої стратегії лікування.

**Наукова новизна отриманих результатів дослідження.** Вперше створена популяційна модель природного перебігу ВГС, яка дозволяє оцінити тягар ВГС в Україні до 2030 року, що характеризується зменшенням кількості інфікованих за рахунок превалювання летальних випадків від цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) над випадками гострого гепатиту С (ГГС), та пов'язаний зі «старінням» інфікованої вірусом гепатиту С (НСV) популяції: частка хворих старше 60 років та питома вага пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП збільшиться на 20 % й складатиме 56 % та 56,5 % відповідно.

Уточнено наукові дані щодо найбільш значущих чинників, які впливають на прогресування фіброзу у хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Створено рівняння логістичної регресії, яке зв'язує такі найбільш інформативні фактори як вік (OR=1,09), стать (OR=4,95) хворого й активність гепатиту (OR=123,45) та дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу печінки та визначити позицію пацієнта в аркуші очікування ПВТ ( $\chi^2 = 574,17$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ).

Отримала подальший розвиток стратегія досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами, яка передбачає лікування 42,2 % пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП від чисельності інфікованої популяції у 2015 році.

**Практичне значення отриманих результатів.** Використання моделі природного перебігу ВГС в Україні дозволяє визначити витрати на реалізацію елімінаційної Програми ВООЗ в Україні та планувати щорічну кількість пацієнтів, які підлягають виявленню й лікуванню у рамках цієї Програми.

Прогнозування динаміки фіброзу у конкретного хворого через довільну кількість років залежно від стадії й активності захворювання на момент прогнозування може бути використано для пріоритетизації призначення противірусного лікування в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

Епідеміологічні особливості гострого гепатиту В (ГГВ) і гострого гепатиту С (ГГС) були вивчені у 4358 хворих, природний перебіг ХГС – у 1654 пацієнтів, з яких 142 хворих на ЦП. 987 хворим було визначено стадію фіброзу й активність гепатиту за допомогою неінвазивних методів дослідження або біопсії, у 667

пацієнтів було проведено генотипування HCV. Установлено, що головними складовими тягаря ВГС в Україні є: велика кількість інфікованих, наявність у 33 % з них стадії фіброзу F3/F4, висока летальність (30 на 100 тис. населення) (Чепелевська Л. А., 2013, 2016, 2018, Дзюба О. М., 2016). До прогностично несприятливих популяційних чинників слід віднести превалювання серед інфікованих чоловіків (61 %) інфікування HCV у молодому віці (63,3 % у віці від 16 до 30 років), раннє формування тяжкого фіброзу/ЦП (31 % молодше 60 років). Найбільш значущими чинниками, що впливають на прогресування фіброзу, виявились вік ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ), стать ( $r=0,03$ ,  $p<0,05$ ) й активність гепатиту ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ). Рівняння логістичної регресії, яке зв'язує ці показники, може бути використано для прогнозування динаміки фіброзу й визначення позиції пацієнта в аркуші очікування ПВТ.

Згідно з отриманою моделлю, установлено, що головними тенденціями природного перебігу ВГС в Україні є: зменшення кількості інфікованих до 2030 року на 337919 осіб за рахунок превалювання летальності від ЦП й ГЦК (323427 випадків) над захворюваністю на ГГС (30732); пов'язане з тими ж причинами «старіння» інфікованої популяції: частка хворих, старших за 60 років, до 2030 року збільшиться на 20 % порівняно з періодом до 2021 року – і складатиме 56 %; збільшення частки хворих із тяжким фіброзом/ЦП до 2030 року до 56,5 %, порівняно з 36,4 % у 2015 році. Установлено, що для досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з *мінімальними витратами* (стратегія №1), необхідно надати лікування 615 тис. пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП (42,2 % від чисельності інфікованої популяції у 2015 році). При цьому у 478494 виявлених хворих з мінімальним – помірним фіброзом відбудеться прогресування захворювання, пов'язана з ненаданням терапії. Жодними іншими способами, крім збільшення витрат на лікування, подолати цей недолік указаної стратегії не можна. Визначено, що для реалізації стратегії №1 необхідно виявити 954954 хворих зі стадіями фіброзу F0 – F4. Це дозволить знизити кількість нових випадків ХГС на 70 % до 2030 року, порівняно з 2015 роком, що, однак, буде на 20 % менше цільового показника Програми ВООЗ.

Збільшення фінансування і, за рахунок цього, охоплення хворих лікуванням зробить подальший скринінг доцільним та наблизить нас до досягнення цільового показника ВООЗ.

**Ключові слова:** природний перебіг гепатиту С, елімінація гепатиту С, моделювання, стадія фіброзу, стратегії терапії, індивідуальний прогноз, популяційне прогнозування.

#### **Список публікацій здобувача:**

1. Зайцев И. А., Потий В. В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени (Forns, MDA) у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2011. Т. 20. № 2. С. 194-197. *(Дисертанту належить ідея розрахунку стадію фіброзу за допомогою індексів Forns й MDA та отримані результати зіставити з результатами біопсії печінки. Особисто здобувачем проведена статистична обробка отриманих результатів).*

2. Зайцев И. А., Потий В. В. Предикторы ответа на терапию боцепревиrom и теллапревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012. №3-4 (03). С. 120-131. *(Особисто здобувачем підсумовані результати клінічних досліджень, які оцінюють ефективність теллапревіра і боцепревіра).*

3. HCV-інфекція й лімфорполіферація (огляд літератури) / В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. Т. Кірієнко та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2016. №3. С. 7-9. *(Особисто здобувачем проведено пошук літератури присвяченій ролі HCV-інфекції у запуску процесів лімфопрولیферації).*

4. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году. *Гепатология*. 2017. № 4 (38). С. 6-13. *(Дисертанту належить ідея розраховання мінімальної кількості хворих, яких потрібно щорічно лікувати, для того щоб досягти цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).*

5. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине. *Гепатологія*. 2018. № 1 (39). С. 6-11. (Особисто здобувачем розраховано мінімальну кількість хворих, яких потрібно щорічно виявляти, для того щоб мати можливість пролікувати необхідну кількість хворих з метою досягнення цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).

6. Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030. *Journal of education, health and sport*. 2018. V.8. №6. P. 324-335. (Особисто здобувачем визначені можливі стратегії виконання Програми ВООЗ з елімінації вірусного гепатиту С до 2030 року).

7. Оцінка фіброзу печінки як головної складової природного перебігу хронічного гепатиту С залежно від віку/ В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. О. Мірошніченко, А. Ю. Лях. *Природно-осередкові інфекції: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів (Ужгород, 17-18.05.2012 р.)*. Ужгород, 2012. С. 264- 265. (Особисто здобувачем зіставлені стадія фіброзу з віком хворих, проведена статистична обробка отриманих результатів).

8. Потій В. В. Віковий розподіл захворюваності на гострі гепатити В і С у Донецькій області. *Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України (Алушта, 3-4.10.2013 р.)*. Алушта, 2013. С. 134-135.

9. Потій В. В., Зайцев І. А. «Портрет» хворого на гепатит С у Донецькій області. *Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (жовтень 2014 року)*. С. 163-164. (Особисто здобувачем оцінено питому вагу хворих з різними стадіями фіброзу, зіставлені ступінь активності захворювання з рівнем АЛТ та стадією фіброзу печінки).

10. Потий В. В., Зайцев И. А., Кириенко В. Т. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных. *Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 12-13.03.2015 р.). Харків, 2015. С. 192-195. (Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з віком та статтю хворих).

11. Zaytsev I., Potiy V., Mirosnichenko V., Kiriienko V. Epidemiology of Viral Hepatitis C in Donetsk Region of Ukraine. *Viral Hepatitis and Co-infection with HIV: 1st Central and Eastern European Meeting* (Warsaw, Poland, 22-23.06.2015). Warsaw, 2015. P. 27. (Особисто здобувачем визначено вік інфікування переважної більшості хворих на гострий гепатит С. Оцінено питому вагу пацієнтів з різними генотипами вірусу та стадіями фіброзу. Проведена статистична обробка отриманих результатів).

12. Зайцев И. А., Потий В. В., Кірієнко В. Т. Значущість дослідження сироваткових трансаміназ для моніторингу природного перебігу вірусного гепатиту. *Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Вінниця, 29-30.09.2016 р.). Вінниця, 2016. С. 74-76. (Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з рівнем АЛТ).

13. Потий В. В., Зайцев И. А., Кірієнко В. Т. Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів). *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Житомир, 5-6 жовтня 2017 р.). Житомир, 2017. С. 126-127. (Особисто здобувачем зіставлені ступінь гістологічної активності гепатиту з віком та статтю хворих. Проведена статистична обробка отриманих результатів).

14. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Стратегія реалізації Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря інтерніста: сучасні аспекти*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 30–31.05.2018 р.). Суми, 2018. С. 40-42.

*(Особисто здобувачем визначена стратегія, яка дозволить досягти цільових показників Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року).*

## SUMMARY

Potiy V. V. Natural history and possible strategies of the elimination of hepatitis C virus. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a scientific degree of the candidate of medical science (PhD) in specialty 14.01.13 “Infectious diseases” (22 - Health protection) - Donetsk National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, Liman. - Vinnitsa National Medical University n. a. M. I. Pirogov of the Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnitsa, 2018.

The goal is to increase the effectiveness of the elimination of chronic hepatitis C (CHC) in the framework of the National Viral Hepatitis infection Elimination Program in Ukraine by creating the model of the natural course of the disease and assessing the effectiveness of different treatment strategies in relation to the costs of their implementation. In this connection the following tasks were set: 1) to establish the main components of the burden of viral hepatitis C (HCV) in Ukraine and identify prognostically unfavorable population factors; 2) to determine the most informative parameters and create the model of prediction of the dynamics of liver fibrosis in a particular patient in distinguishing the priority of the appointment of antiviral therapy (AVT) in the framework of the implemented program; 3) to develop the population model and provide the characteristics of the natural course of HCV in Ukraine until 2030 according to it; 4) to assess the effectiveness and identify the disadvantages of the proposed strategy No. 1 (the treatment of the patients with compensated F3/F4 liver fibrosis, the number of treated patients will be permanent each year) to achieve the targets of the World Health Organization (WHO) at minimum costs; 5) to analyze the



compliance of the dynamics of the number of new HCV cases in Ukraine with the target indicators of the Elimination Program in identifying the minimum number of the patients needed to implement the proposed treatment strategy.

**Scientific novelty of the obtained research results.** The population model of HCV natural history has been first created that allows us to assess the burden of HCV in Ukraine until 2030 which is characterized by the decrease in the number of infected people due to the prevalence of fatal cases of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) over the cases of acute hepatitis (AHC) that is associated with the “aging” of HCV - infected population: the proportion of the patients over the age of 60 will increase by 20 % while the proportion of the patients with severe fibrosis / LC will increase by 56.5 %.

The scientific data on the most significant factors influencing the progression of fibrosis in patients with CHC have been ascertained. The equation of logistic regression has been established that binds the most informative factors such as the age (OR = 1.09), sex (OR = 4.95) of the patient and hepatitis activity (OR = 123.45) and it allows predicting the dynamics of liver fibrosis and determining the patient's position in the waiting list of antiviral therapy ( $\chi^2 = 574.17$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ ).

There has been further developed the strategy for reaching the target of the WHO Program until 2030 with minimum costs which provides the treatment of 42.2 % of the patients with severe fibrosis / LC from the number of infected population in 2015.

**The practical relevance of the results.** The use model of HCV natural history in Ukraine allows you to determine the costs of implementing the WHO Elimination Program in Ukraine and plan the annual number of patients to be detected and treated under this Program.

Forecasting of the dynamics of fibrosis in a particular patient through an arbitrary number of years depending on the stage and activity of the disease at the time of forecasting can be used to prioritize the appointment of antiviral treatment in conditions of limited material resources.

Epidemiological features of acute hepatitis B (AGB) and C (AGC) were studied in 4358 patients, natural history of CHC - in 1654 patients including 142 patients with

LC. 987 patients were determined the stage of fibrosis and hepatitis activity by non-invasive methods of the examination or biopsy, genotyping of HCV was performed in 667 patients. It has been established that the main components of the burden of HCV in Ukraine are a large number of infected people (1.3 million according to the data of epidemiological studies), 33 % of them have severe forms of fibrosis or cirrhosis, there is a high level of mortality (30 to 100 000 population). Predicted unfavorable population factors include the prevalence among infected men (61 %), infection with chronic hepatitis at a young age (in 63.3 % that occurs at the age of 16 to 30 years), early formation of severe forms of fibrosis / cirrhosis (31 % of patients compose the people who are younger than 60 years). The most significant factors that influence the progression of fibrosis were age ( $r=0.37$ ,  $p<0,05$ ), sex ( $r=0,03$ ,  $p<0,05$ ) and hepatitis activity ( $r = 0.6$ ,  $p <0,05$ ). The logistic regression equation that connects these indicators can be used to predict the dynamics of fibrosis and to determine the patient's position in the waiting list for antiviral therapy.

According to the obtained model it has been established that the main tendencies of natural history of HHC in Ukraine are a decrease in the number of infected in 337719 people by 2030 due to the prevalence of mortality from LC and HCC (323427 cases) over the burden of AHC (30732); “aging” of the infected population that is associated with the same causes namely the proportion of the patients older than 60 years will have been increased in 20 % by 2030 compared to the period until 2021 - and it will be 56 %; there will be an increase in the proportion of the patients with severe forms of fibrosis / cirrhosis in 56.5 % by 2030 compared with 36.4 % in 2015. It has been determined that in order to achieve the targets of the WHO program in Ukraine by 2030 *with minimum costs* (strategy 1) it is necessary to provide treatment to 615,000 patients with severe forms of fibrosis / cirrhosis (42.2 % of the population in 2015). In 478494 patients with minimal and mild fibrosis there will be a progression of the disease associated with failure to provide the therapy. In no other way than to increase the cost of treatment the shortcoming of this strategy can't be overcome. It has been specified that for the implementation of strategy 1 it is necessary to identify 954954 patients with the stages of fibrosis F0-F4. This will have reduced the number of new cases of CHCV

in 70 % by 2030 compared to 2015 which, however, it is 20 % less than the target of the WHO Program. Allow for the fact that screening cannot be an end in itself, only an increase in funding, and at the expense of it - the coverage of patients with treatment will make its continuation expedient and it will bring us closer to achieving the target of WHO.

Key words: natural history of hepatitis C virus, elimination of hepatitis C virus, modeling, fibrosis stage, therapy strategies, individual prognosis, population prediction.

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1 ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ЙОГО МОНІТОРИНГ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	22
1.1 Природний перебіг вірусного гепатиту С.....	22
1.2 Огляд клінічних досліджень за результатами терапії хронічного гепатиту С.....	33
1.3 Моделювання природного перебігу HCV-інфекції.....	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	47
2.1 Матеріали дослідження.....	47
2.2 Методи дослідження.....	48
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИРОДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АКТИВНОСТІ ГЕПАТИТУ, ВІКУ, СТАТІ ТА ДАВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ..... ..	52
3.1 Віковий розподіл хворих на ГГВ і ГГС у Донецькій області.....	52
3.2 Особливості природного перебігу хронічних гепатитів у Донецькій області .....	56
3.2.1 Залежність фіброзу від віку і статі хворих за даними неінвазивних тестів та біопсій.....	56
3.2.2 Залежність активності захворювання від статі й віку хворих за даними неінвазивних тестів і біопсій печінки. Зв'язок між фіброзом і активністю.....	62
3.2.3 Значущість дослідження сироваткових трансаміназ для моніторингу природного перебігу вірусного гепатиту.....	65
3.2.4 Розподіл генотипів HCV серед інфікованої популяції на прикладі хворих Донецької області.....	67

РОЗДІЛ 4 МОДЕЛЮВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ВІД ВІКУ, АКТИВНОСТІ І СТАТІ.....	70
4.1 Моделювання залежності фіброзу печінки від віку й активності....	70
4.2 Використання гендерного чинника для поліпшення моделі залежності фіброзу від активності та віку хворих.....	72
РОЗДІЛ 5 МОДЕЛЮВАННЯ ДИНАМІКИ ПОПУЛЯЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ ПРИРОДНОМУ ПЕРЕБІГУ НСV-ІНФЕКЦІЇ ТА ПІД ВПЛИВОМ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ...	76
5.1 Модель природного перебігу у популяції хворих на ВГС в Україні.....	77
5.2 Модель прогресування захворювання.....	80
5.3 Результати моделювання природного перебігу гепатиту у популяції хворих на гепатит С в Україні.....	83
5.4 Прогнозований вплив використовуваної ПВТ на природний перебіг ХГС і чисельність хворих.....	88
5.5 Оцінка впливу різних варіантів ПВТ на популяцію хворих на хронічний вірусний ХГС в Україні згідно з моделлю.....	90
5.6 Оцінка впливу альтернативних варіантів ПВТ на природний перебіг і кількість хворих на ХГС в Україні.....	94
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНИЙ СКРИНІНГ ЯК НЕОБХІДНА УМОВА РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМИ ВООЗ ЩОДО ЕЛІМІНАЦІЇ ВГС В УКРАЇНІ.....	105
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	110
ВИСНОВКИ.....	120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	123
ДОДАТОК А Список публікацій здобувача.....	146
ДОДАТОК Б Апробація результатів дослідження.....	150
ДОДАТОК В Акти впровадження .....	151

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АЛТ	-	аланінамінотрансфераза
ВГС	-	вірусний гепатит С
ВІЛ	-	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЦК	-	гепатоцелюлярна карцинома
ГГВ	-	гострий гепатит В
ГГС	-	гострий гепатит С
ДЦ	-	декомпенсований цироз
ПВТ	-	протівірусна терапія
ППД	-	препарати прямої дії
ХГС	-	хронічний гепатит С
ЦП	-	цироз печінки
HBV	-	вірус гепатиту В
HCV	-	вірус гепатиту С
HIV	-	вірус імунодефіциту людини
PegINF	-	пегільований інтерферон
RBV	-	рибавірин
SOF	-	софосбувір
DCV	-	даклатасвір
LDV	-	ледипасвір

## Вступ

**Актуальність теми.** Вірусний гепатит С (ВГС) є другою за частотою причиною цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у світі [1]. Точні дані про розповсюдженість ВГС в Україні відсутні, однак проведені рядом авторів пілотні дослідження дозволяють припустити, що майже 1,3 млн українців [2, 3, 4] інфіковано вірусом гепатиту С (НСV), і це робить ВГС серйозною проблемою для вітчизняної системи охорони здоров'я.

В останні роки досягнутий значний прогрес у дослідженні механізмів реплікації вірусу, результатом якого стало винайдення нового покоління протівірусних препаратів прямої дії (ППД), які дозволили підвищити ефективність терапії до 95 % - 100 % (до 85 % - 99 % у пацієнтів із ЦП) і скоротити її тривалість до 12-24 тижнів [5, 6, 7, 8]. Нові перспективи в керуванні НCV - інфекцією дозволили Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувати «Глобальну стратегію сектора охорони здоров'я щодо вірусних гепатитів 2016-2021» - Програму елімінації вірусних гепатитів до 2030 року (далі - Програма), яка була прийнята у 2015 році й підтримана 194 країнами [9], зокрема й Україною. Цільовими показниками Програми є зниження кількості нових випадків захворювання на 90 % до 2030 року та смертності від кінцевих стадій захворювання печінки - на 65 %. У виданому тоді ж технічному документі ВООЗ «Посібник з розробки та здійснення національних стратегій щодо вірусних гепатитів» [9] визначається, які першочергові задачі оцінки тягаря вірусних гепатитів стоять у країні та які ресурси необхідні для реалізації Програми ВООЗ.

Розв'язання указаних завдань неможливе без утворення моделі природного перебігу ВГС. До сих пір в Україні такі спроби не здійснювались, що робить проблему актуальною.

Створення моделі природного перебігу ВГС в Україні має ряд особливостей. По - перше, офіційна реєстрація захворюваності на гострий гепатит С (ГГС) почалась тільки з 2003 року. На думку експертів, кількість

zareєстрованих випадків не відповідає реальній захворюваності, враховуючи широку розповсюдженість хронічного гепатиту С (ХГС) у країні [10].

По - друге, дані, які дозволяють оцінити розмір популяції хворих на ВГС в Україні, обмежені кількома пілотними дослідженнями, у яких розповсюдженість гепатиту оцінювалась у відносно невеликих групах декретованих контингентів (донори, вагітні, пацієнти багатопрофільних клінічних лікарень, коінфіковані вірусом імунодефіциту людини (HIV), медичні працівники) та під час профілактичних оглядів [2, 3, 11, 12, 13].

По - третє, є тільки окремі опубліковані дослідження, виконані в Україні, де був вивчений розподіл хворих на гепатит залежно від стадії фіброзу та генотипу вірусу [14, 15, 16]. Також викликає утруднення оцінка віку хворих, у якому розвивається гепатит. Не проводилось досліджень, що дозволяли б визначити частоту трансформації однієї стадії захворювання в іншу. Дослідження щодо впливу ко-чинників (алкоголь, ко-інфекція іншими гепатотропними вірусами, HIV) на прогресування захворювання також нечисленні [17].

По-четверте, відсутні дані про смертність від ЦП і ГЦК, пов'язаного з HCV, хоча інформація про кількість летальних випадків від первинного раку печінки доступна [18], а від ЦП – обмежено доступна (тільки за період з 1999 до 2016 і без деталізації етіології ЦП) [19, 20, 21, 22].

У зв'язку з цим, відразу доводиться визнати, що модель природного перебігу ВГС в Україні, яка створюється, буде настільки точною, наскільки є точними використані для її створення дані. Тим не менше, ми виходили з того, що вона має бути створеною з таким розрахунком, щоб будь-які нові, уточнюючі модель відомості могли бути легко у неї інтегровані (тобто, модель має бути відкритою). Модель повинна не тільки описувати ситуацію, але й дозволяти оцінювати вплив на розмір і структуру популяції хворих на гепатит в Україні різних тактичних рішень щодо організації протівірусного лікування, як у теорії, так і реалізованих на практиці. Також модель має дозволяти оцінювати природний перебіг захворювання як у виявленій, так і в невиявленій популяції



пацієнтів, що необхідно для оцінки кількості хворих, які підлягають виявленню (скринінгу) з метою подальшого лікування.

Разом із популяційним прогнозуванням, не менш важливим уявлялось створення індивідуальної моделі прогресування захворювання, яка б об'єктивізувала пріоритетне призначення хворим противірусної терапії (ПВТ) в умовах обмежених фінансових ресурсів.

Крім створення моделі, що може задовольнити вказані вимоги, актуальність цього дослідження пов'язана з можливістю доповнити наявні в Україні дані власними, такими, що стосуються вікового розподілу захворюваності на гострі вірусні гепатити, розподілу хворих за стадіями фіброзу і генотипами вірусу, залежності вираженості фіброзу від активності гепатиту, віку і статі хворих.

**Зв'язок праці з науковими програмами, планами, темами.** Основні результати дослідження отримані при виконанні планово-бюджетної НДР «Удосконалення лікувально-діагностичної допомоги хворим на вірусні гепатити з несприятливими предикторами результату противірусної терапії» (№ державної реєстрації 0110U001645, шифр праці УН 10.03.01) та ініціативної НДР - «Епідеміологічні та клінічні особливості природного перебігу парентеральних вірусних гепатитів у сучасний період», (№ державної реєстрації 0116U004059, шифр праці U 2016.02.09).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність елімінації хронічного гепатиту С у рамках національної Програми елімінації HCV-інфекції в Україні шляхом створення моделі природного перебігу захворювання та оцінки ефективності різних стратегій лікування відносно витрат на їх реалізацію.

**Завдання дослідження:**

1 З'ясувати головні складові тягаря ВГС в Україні та виділити прогностично несприятливі популяційні чинники.

2 Визначити найбільш інформативні параметри та створити модель прогнозування динаміки фіброзу печінки в конкретного пацієнта при вирішенні пріоритетності призначення ПВТ в рамках Програми, що реалізується.

3 Розробити популяційну модель та надати згідно неї характеристику природного перебігу ВГС в Україні до 2030 року.

4 Оцінити результативність та виявити недоліки запропонованої стратегії № 1 (лікування лише хворих з компенсованим фіброзом печінки F3/F4, кількість лікованих хворих щорічно буде постійним) щодо досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами.

5 Проаналізувати відповідність динаміки кількості нових випадків гепатиту С в Україні цільовим показникам елімінаційної Програми при виявленні мінімально необхідної кількості хворих для реалізації запропонованої стратегії лікування.

*Об'єкт дослідження* – природний перебіг ВГС.

*Предмет дослідження* – захворюваність на ГГС в Україні, віковий розподіл випадків гострого гепатиту В (ГГВ) і ГГС у Донецькій області, розподіл хворих на ХГС за віком, статтю, стадією фіброзу й генотипами вірусу. Дані про прогресування захворювання, частоту розвитку ЦП, ГЦК, виживаність хворих та ефективність різних схем ПВТ. Моделювання природного перебігу ХГС і різних сценаріїв реалізації елімінаційної Програми ВООЗ в Україні.

*Методи дослідження:* вираженість фіброзу й активність гепатиту визначались за шкалою METAVIR за допомогою непрямих сироваткових маркерів FibroTest®, FibroMax® та на підставі оцінки результатів біопсії печінки.

Популяційна модель природного перебігу реалізована у програмі Microsoft Excel (Office Standard 2010, License ID 67256471). Для побудови персоніфікованої моделі прогресування фіброзу використані методи множинної логістичної та лінійної регресії з оцінкою адекватності отриманих моделей методом аналізу

операційних характеристик кривих регресії (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis).

*Використані засоби* – персональний комп'ютер на базі Windows 10 Professional KN (License ID 67256188). Статистичні програми Statistica 5.5, MedStat, MedCalc 11.6 (Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов, свід. № 10858, 2004 р.).

**Наукова новизна отриманих результатів дослідження.** Вперше створена популяційна модель природного перебігу ВГС, яка дозволяє оцінити тягар ВГС в Україні до 2030 року, що характеризується зменшенням кількості інфікованих за рахунок превалювання летальних випадків від ЦП і ГЦК над випадками ГГС, та пов'язаний зі «старінням» HCV-інфікованої популяції: частка хворих старше 60 років та питома вага пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП збільшиться на 20 % й складатиме 56 % та 56,5 % відповідно.

Уточнено наукові дані щодо найбільш значущих чинників, які впливають на прогресування фіброзу у хворих на ХГС. Створено рівняння логістичної регресії, яке зв'язує такі найбільш інформативні фактори як вік (OR=1,09), стать (OR=4,95) хворого й активність гепатиту (OR=123,45) та дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу печінки та визначити позицію пацієнта в аркуші очікування протівірусної терапії ( $\chi^2 = 574,17$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ).

Отримала подальший розвиток стратегія досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами, яка передбачає лікування 42,2 % пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП від чисельності інфікованої популяції у 2015 році.

**Практичне значення отриманих результатів.** Використання моделі природного перебігу ВГС в Україні дозволяє визначити витрати на реалізацію елімінаційної Програми ВООЗ в Україні та планувати щорічну кількість пацієнтів, які підлягають виявленню й лікуванню в рамках цієї Програми. Прогнозування динаміки фіброзу в конкретного хворого через довільну кількість років залежно від стадії й активності гепатиту на момент прогнозування може

бути використано для пріоритетизації призначення противірусного лікування в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджено в практику роботи інфекційних і терапевтичних стаціонарів та поліклінічної ланки охорони здоров'я лікувальних закладів Донецької області (КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Костянтинівки», КЛЗ «Центральна міська клінічна лікарня м. Дружківка», КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Мирноград»), а також у практику державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» м. Київ.

Викладені в дисертації матеріали використовуються у навчальному процесі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах інфекційних хвороб Донецького національного медичного університету, м. Лиман та Київського національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, м. Київ.

**Особистий внесок автора.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням та виконана на кафедрі епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Донецького національного медичного університету. Дисертантом особисто здійснені інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, яка досліджується, обґрунтована мета, задачі наукового дослідження. Створена популяційна модель динаміки інфікованої популяції при природному перебігу захворювання. Визначені умови, виконання яких дозволить досягти цільових показників Програми ВООЗ. Побудована математична модель залежності фіброзу печінки від віку хворого, статі й активності гепатиту, що може бути використано як метод моніторингу природного перебігу захворювання в кожного конкретного пацієнта.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи представлені на першій Центрально - та Східноєвропейській зустрічі «Viral hepatitis and co-infection with HIV» (Варшава, 2015), «VI З'їзді Української Гастроентерологічної Асоціації» (Київ, 2017), Всеукраїнській науково-

практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря - інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2018 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 5 статей у фахових журналах рекомендованих МОН України; 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні; 8 наукових праць – надруковано у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково - практичних конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 165 сторінках тексту, складається з анотації, вступу, 6 глав (зокрема огляду літератури, матеріалів та методів і 4 глав власних спостережень), узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, які містять 209 найменувань (48 кирилицею й 161 латиницею), додатків. Працю ілюструють 29 таблиць і 29 рисунків.

# РОЗДІЛ 1

## ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ЙОГО МОНІТОРИНГ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

### 1.1 Природний перебіг ВГС

ВГС є одною з найрозповсюдженіших причин захворювань печінки у світі. За різними оцінками, HCV інфіковано 71-170 млн. осіб, що складає ~ 1 % – 2,2 % від загальної популяції [23, 24]. Частота виявлення маркерів HCV-інфекції коливається від 0,1 % до 9 %: в Австрії розповсюдженість HCV- інфекції складає - 0,1 %-0,7 % [25], в Іспанії 1,1 %-1,9 % [26], у Швейцарії - 0,8 %-1,8 % [27], у Бельгії - 0,12 %-1,1 % [28], в Англії - 0,4 %-0,75 % [29], в Єгипті- 7,7 %-9,3 % [30].

Дані про розповсюдженість ВГС в Україні носять обмежений характер, що пов'язано, в першу чергу, з невеликою кількістю проведених досліджень, в яких вивчалася частота визначення маркерів ВГС серед різних шарів населення, зокрема серед осіб, які належать до груп соціально-поведінкового та медичного ризиків інфікування, пацієнтів лікувально-профілактичних закладів неінфекційного профілю. В одному з найбільших досліджень оцінювалася частота виявлення маркерів у «індикаторних» групах умовно-здорового населення, які були репрезентовані безоплатними (первинними) донорами крові та вагітними. Антитіла до ВГС були виявлені у 1,9 % і 3,1 % із них відповідно. В іншому, схожому дослідженні, маркери гепатиту ВГС були знайдені у 2,7 % первинних донорів [2, 3, 31, 32]. За думкою авторів робіт, які ми цитуємо, обстежені ними групи є репрезентативними, а виявлена частота маркерів відбиває реальний рівень розповсюдженості ВГС в Україні. Згідно з наявними результатами, цей показник складає біля 3 %, що у перерахунку на чисельність населення у 2015 році становить приблизно 1,3 млн осіб. Лише в поодиноких роботах є вказівки на частоту віремії серед обстежених, яка коливається від 66,6 % до 78,0 % [15, 16,

33]. Останній показник ближче до усереднених даних, отриманих із закордонних літературних джерел [34].

Основним шляхом інфікування HCV є внутрішньовенне введення наркотиків [35]. HCV заражені близько 60 % споживачів ін'єкційних наркотиків [36]. Кожний четвертий хворий, інфікований вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), коінфікований HCV [37]. Гемотрансфузії продовжують грати важливу роль лише в регіонах, де не проводиться належного тестування донорської крові, або в тому випадку, коли пацієнт регулярно отримує препарати крові, наприклад, при гемофілії [38]. Менше значення мають статевий та вертикальний шляхи розповсюдження, пірсинг, татуювання, шрамування, а також інфікування при медичних маніпуляціях [39, 40]. В Україні частота виявлення анти - HCV серед медпрацівників майже у 2 рази вище, ніж серед здорових донорів (3,06 % $\pm$ 0,57 і 1,37 % $\pm$ 0,058, відповідно) [41].

В Україні ГГС реєструється з 2003 року. За даними Центру громадського здоров'я України, захворюваність на ГГС з 2003 до 2017 року характеризувалась стійкою тенденцією до зниження (з 2,75 до 1,12 на 100 тис. населення відповідно), що, очевидно, пов'язано з поліпшенням нагляду за препаратами крові (наказ №385 від 01.08.2005 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів») та кращою обізнаністю населення відносно шляхів передачі HCV. Імовірність клінічної діагностики ГГС є невеликою, бо у 70 % - 80 % випадків захворювання триває безсимптомно [42, 43, 44], у зв'язку з чим вважають, що реальна захворюваність на ГГС у 6-8 разів вище офіційно зареєстрованої [2].

Фульмінантний перебіг гепатиту зустрічається рідко [45]. Тому вважають, що у 80 % пацієнтів розвивається хронічна форма захворювання, інші 20 % хворих одужують [46, 47]. Тонкі механізми, які обумовлюють розвиток хронічного гепатиту, поки не відомі, але серед найімовірніших називають генетично детерміновані чинники, що визначають імунну відповідь на вірус та ступінь гетерогенності вірус-специфічних білків [48, 49, 50].

Така послідовна трансформація гострого гепатиту у хронічний, а у частини хворих – у ЦП і ГЦК називається природним перебігом ВГС [51]. Ще у 1993 р. М.

Takahashi та співавтори довели, що імовірність трансформації гепатиту в ЦП залежить від прогнозу гістологічної активності гепатиту та вираженості фіброзу [52]. Так, персистуючий гепатит трансформується в активний протягом 10 років приблизно у 25 % хворих за відсутності ризику розвитку ЦП. У той же час, імовірність прогресування хронічного активного гепатиту в ЦП за той же термін складає близько 71 % [24]. Декомпенсований ЦП (ДЦ) і ГЦК є основними причинами смерті хворих при HCV-інфекції.

Ризик трансформації ГГС у хронічний залежить від віку, статі, етнічної приналежності пацієнта та наявності клінічно-маніфестної гострої інфекції (табл. 1.1) [24, 53, 54].

Таблиця 1.1 - Чинники ризику розвитку хронічної HCV-інфекції

Чинники ризику
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік на момент інфікування &gt; 25 років</li> <li>• Чоловіча стать</li> <li>• Відсутність жовтяниці або інших симптомів у перебігу гострої інфекції</li> <li>• Афро-американська раса</li> <li>• ВІЛ-інфекція</li> <li>• Імуносупресія</li> </ul>

Прогресування фіброзу у хворих на хронічний гепатит сприяє ряд чинників, які умовно можна розділити на поведінкові, залежні від хазяїна та вірусу (табл. 1.2) [46].

Таблиця 1.2 - Чинники, що впливають на прогресування фіброзу печінки

Чинники прогресування		
Хазяїна	Вірусу	Поведінкові
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стать</li> <li>• Вік</li> <li>• Метаболічні порушення (ожиріння, інсулінорезистентність)</li> <li>• Генетична схильність</li> <li>• Перевантаження залізом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коінфекція HIV, вірусом гепатиту В (HBV)</li> <li>• Генотип HCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вживання алкоголю</li> <li>• Куріння</li> <li>• Вживання кави</li> </ul>



Вік, у якому відбувається інфікування, є важливим чинником прогресування захворювання. При розвитку інфекції у молодому віці фіброз, зазвичай, прогресує повільно, і навпаки. Цей зв'язок простежується у більшості пацієнтів з відомим часом інфікування: у дітей, інфікованих від матері вертикальним шляхом, спостерігається дуже повільна динаміка фіброзу печінки [55, 56]. У суб'єктів, інфікованих до досягнення ними 20 років, ризик прогресування при спостереженні протягом 20 років склав усього 2 % проти 63 % - для осіб, інфікованих після 50 років [57]. Для чоловіків у віці від 61 до 70 років імовірність прогресування у 300 разів вище, ніж для чоловіків у віці від 21 до 40 років [58, 59, 60]. У той же час, в одному з досліджень аналіз парних біопсій показав прискорені темпи прогресування фіброзу у часі незалежно від віку інфікування [56]. Велика тривалість інфекції також була пов'язана з виразнішою стадією фіброзу. В решті решт, залишається нез'ясованим, чи пов'язане прогресування зі збільшенням тривалості інфекції або зі збільшенням віку. Крім того, відомо, що частота зворотного розвитку фіброзу також знижується з підвищенням віку [61, 62]. Таким чином, зв'язок між прогресуванням фіброзу та віком очевидний, однак точна причина цього до кінця невідома.

З частотою прогресування фіброзу асоційована стать. Було показано, що в чоловіків швидкість прогресування фіброзу в 10 разів вища порівняно з жінками, незалежно від віку [57]. Це збільшення швидкості прогресування було показано після контролю віку, тривалості інфекції, вживання алкоголю та контролю метаболічних чинників [63]. Жіноча стать, вочевидь, асоційована з захисними чинниками відносно прогресування захворювання. Так, у декількох дослідженнях було показано, що естрогени уповільнюють проліферацію й активність зірчастих клітин, які беруть участь у процесі фіброгенезу, а саме, синтезі колагену [64, 65], крім того, показано, що естрогени пригнічують синтез інтерлейкіну-6 клітинами Купфера. Вважається, що останній є потенціальним етіологічним чинником, який збільшує частість ГЦК серед чоловіків порівняно з жінками [66].

Раса також грає певну роль у природному перебігу HCV-інфекції. Відомо, що серед афроамериканців гістологічна активність і кількість випадків ЦП нижче,

порівняно з білими [67]. Також було встановлено, що афроамериканці, порівняно з білими, мають нижчі показники стадії фіброзу, нижчий рівень АЛТ і нижчий ступінь активності при оцінці біопсії печінки [68]. Крім того, афроамериканці мають сприятливіший профіль відносно прогресування захворювання, порівняно з білими, на відміну від латиноамериканців, які мають гірший прогноз відносно прогресування фіброзу до ЦП порівняно з білими [69]. Азіати мають подібний до білих перебіг захворювання [70]. Важливим чинником, пов'язаним із расою, є превалювання генотипу СС гена IL28В серед європейців, що пояснює більшу, порівняно з афроамериканцями, ефективність ПВТ інтерфероном [71].

Інформація про віковий та статевий розподіл випадків ХГС в невеликих когортах пацієнтів в Україні узагальнена в достатньо великій кількості публікацій [72, 73, 74]. Однак, ми не знайшли серед них робіт, де б аналізувалась залежність розвитку фіброзу від статі й віку хворих, а також від активності гепатиту й генотипу вірусу.

Важливу роль у прогресуванні фіброзу грають метаболічні чинники. Так, за деякими даними, розповсюдженість жирової хвороби печінки серед інфікованих HCV досягає 50 % - 65 % [75]. Було встановлено, що стеатоз асоційований з вищим ступенем некро-запальної активності й більш вираженою стадією фіброзу [76, 77]. Кумулятивна частота ГЦК також була вище серед цих пацієнтів [78]. Зв'язок між печінковим стеатозом і прогресуванням ВГС асоційований з певним генотипом вірусу. Розповсюдженість печінкового стеатозу у хворих з 3 генотипом HCV вище у порівнянні з інфікованими 1 або 2 генотипами вірусу [79].

Інсулінорезистентність і діабет можуть грати важливу роль у прогресуванні HCV-інфекції. У хворих з інсулінорезистентністю, як правило, діагностується тяжкий фіброз [80, 81], а ефективність ПВТ у них нижча [82]. Хоча є докази того, що інсулінорезистентність впливає на прогресування фіброзу, існують додаткові чинники, асоційовані з прогресуванням захворювання, вони тісно корелюють з наявністю діабету (вік, індекс маси тіла) [83].

Патофізіологія печінкового ушкодження HCV пов'язана з так званим оксидантним стресом. Механізм оксидантного стресу включає активацію

проокислювальних ферментів, ослаблення антиоксидантного захисту, ушкодження органел і дисбаланс іонів металів [84]. Важливішим кроком у запуску процесу оксидантного стресу, пов'язаного з HCV, є ушкодження мітохондрій. Мітохондрії грають вирішальну роль в енергетичному метаболізмі та гомеостазі металів, у першу чергу заліза та міді. Мітохондрії є мішенню для HCV, оскільки багато білків зв'язуються з мітохондріями протягом життєвого циклу вірусу. Вплив HCV на мітохондрії та гомеостаз іонного складу металів частково може пояснити накопичення заліза у процесі природного перебігу HCV-інфекції. В одному з досліджень показано, що у 40 % пацієнтів з HCV-інфекцією було перевантаження залізом, що асоційовано з прогресуванням фіброзу [85, 86]. Накопичення заліза може також частково пояснити гендерні розбіжності між чоловіками і жінками репродуктивного віку [87, 88]. Автори одного із досліджень показали прискорені темпи прогресування фіброзу у пацієнтів з HCV-інфекцією та спадковим або вторинним гемохроматозом [89], крім того, кровопускання приводило до зниження активності АЛТ у пацієнтів з перевантаженням залізом, що виявлялося при біопсії [90, 91]. В решті решт, синдром перевантаження залізом, або спадковий гемохроматоз, самі собою чи у сполученні з ВГВ, ВГС добре відомі як невірусна причина розвитку ГЦК [92, 93].

На прогресування фіброзу також впливають поведінкові чинники, такі як куріння та вживання алкоголю. Вживання алкоголю більше 50 грамів на день є незалежним та істотним чинником ризику розвитку ЦП у хворих з HCV-інфекцією [94,95], хоч існують дослідження, в яких показана протективна дія невеликих доз алкоголю [47]. Куріння тютюну й конопель також є незалежним чинником ризику розвитку ЦП у хворих з хронічною HCV-інфекцією [96, 97, 98]. І навпаки, споживання 3 та більше чашок кави на день асоційовано зі зниженням стадії фіброзу, жирового гепатозу, інсулінорезистентності й рівня АЛТ [99]. Однак слід пам'ятати, що споживання кави значно збільшує ризик загальної смертності в популяційних дослідженнях [100]. Даних про вплив поведінкових чинників на динаміку розвитку фіброзу у хворих на ВГС в Україні немає.

Істотним чинником ризику прогресування фіброзу у хворих на ВГС є коінфекція HIV/HBV. Остання особливо розповсюджена серед хворих на гемофілію та споживачів ін'єкційних наркотиків. Відомо, що у HIV-серопозитивних пацієнтів є як кількісні, так і якісні аномалії CD4 Т-лімфоцитів, що, у свою чергу, призводить до неадекватної CD8 Т-клітинної відповіді й надмірному пригніченню імунних реакцій, спрямованих на HCV. Таким чином, у пацієнтів з HCV-інфекцією та коінфекцією HIV спостерігається швидше прогресування фіброзу печінки порівняно з HCV моноінфікованими пацієнтами з урахуванням таких відомих чинників прогресування фіброзу, як вік, стать і вживання алкоголю [101, 102, 103, 104]. І навпаки, HCV-інфекція прискорює прогресування ВІЛ у СНІД [105]. В одному з досліджень, виконаних в Україні, продемонстровано, що найзначущими предикторами прогресування фіброзу у 104 коінфікованих HIV пацієнтів були: вихідний рівень CD4 менше 350 кл/мкл, показники загального білірубину, АСТ та лімфоцитів вище верхньої межі норми, і нормальний генотип гена, який кодує TLR7 [17].

Коінфекція HBV є доволі розповсюдженою, частота її недооцінюється через значну кількість складних для діагностики випадків окультної форми HBV у коінфікованих пацієнтів [106]. Незважаючи на те, що у більшості випадків коінфекція HCV пригнічує реплікацію HBV [107], у цих пацієнтів реєструються вищі показники АЛТ, швидше розвивається ЦП й вище ризик розвитку ГЦК [108].

В одному з досліджень, проведених в Україні, маркери ВГВ виявлені у 70 анти-HCV-позитивних осіб [16]. Антитіла до HBV були присутні у 34 (48,6 %) пацієнтів, однак HBsAg – тільки у 2 (2,9 %). У схожому дослідженні [109], до якого були залучені 35 хворих із ВГС, антитіла до HBV виявлені у 8 (22,9 %), а HBsAg - у 2 (5,7 %) хворих. Праць з оцінки впливу HBV-інфекції на природний перебіг ВГС в Україні нам не зустрілося.

Роль вірусних чинників у прогресуванні фіброзу у імунокомпетентних моноінфікованих пацієнтів все ще обговорюється. Так, існують дані, які підтверджують значущість інфікування 3-м генотипом HCV у прогресуванні

фіброзу, незалежно від наявності інших епідеміологічних чинників ризику [110], а також вищі показники смертності у цієї категорії хворих [111].

В Україні опубліковано декілька робіт, присвячених вивченню частоти розповсюдженості різних генотипів вірусу серед інфікованих HCV. Так, в одному з досліджень, проведеному у Закарпатському регіоні й Харківській області, автори виявили схожий розподіл генотипів HCV у 37 хворих на ГГС і 117 хворих на ХГС, за винятком генотипу 2: його частота серед пацієнтів з ГГС склала 10 %, у той же час при ХГС – тільки 1,7 % (автори не акцентують увагу на цій відмінності, хоч у літературі немає даних про залежність частоти спонтанного кліренсу вірусу від генотипу). Частота 1в генотипу склала 50 % і 43,3 %, 3а – 30 % і 38,3 %, відповідно [15]. Ще в одному дослідженні автори вивчали епідеміологічні й вірусологічні характеристики популяції HCV-інфікованих у північно-західній частині України. Результати дослідження виявились схожими: 1в генотип мали 55,3 % обстежених, 3а - 20,2 %, 2-8,5 %. У 8,5 % випадків генотип вірусу встановити не вдалось [16]. Вивчення розподілу генотипів серед 667 інфікованих HCV Донецької області, показало, що 1в генотип мали 50 % хворих, 3а-41 %, 2-7,4 %, 1а-1,3 % і 4 генотип зустрічався у 0,3 % інфікованих [14]. Таким чином, зіставлення наявних даних про розподіл генотипів у різних регіонах України дає схожі результати. Вірусне навантаження, ймовірно, не впливає на прогресування захворювання [61].

Роль шляху передачі у прогресуванні хронічної HCV-інфекції залишається суперечною. Раніше існувала думка, що зараження HCV через переливання крові асоційоване з вищою частотою ЦП порівняно з тими, хто заразився у дитинстві та/або в результаті маніпуляцій, не пов'язаних з гемотрансфузіями [112]. Одне з досліджень показало, що частота розповсюдженості ЦП складає 54 % і 21 % серед пацієнтів, які інфікувалися HCV в результаті переливання крові та внутрішньовенного введення наркотиків відповідно [113]. Такі висновки дозволили припустити, що шлях передачі грає роль у прогресуванні фіброзу, можливо, через обсяг інокуляту. Однак подальші дослідження спростували ці

висновки. При поправці щодо віку інші дослідження не показали суттєвих відмінностей у розвитку ЦП залежно від шляху передачі [58].

Час від моменту інфікування HCV й до розвитку клінічно значущих ознак захворювання печінки варіює. Так, ще у 1995 році Tong M. продемонстрував, що до установлення діагнозу ХГС проходить  $(28 \pm 11)$  років, у той же час ЦП розвивається за  $(21 \pm 10)$  років [114]. У Європі ЦП і ГЦК діагностується дещо пізніше: відповідно, через 24 і 27 років після інфікування [115]. У хворих зі встановленим діагнозом ЦП, ГЦК розвивається з частотою 1 % - 4 % на рік [113, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122]. Таким чином, при інфікуванні в молодому віці (біля 20 років) та середніх темпах прогресування фіброзу, летальних випадків від ДЦ і ГЦК слід очікувати у віці після 50 років [34].

Принципово важливою відмінністю природного перебігу ВГС від гепатиту В є необхідність ЦП як передумови для розвитку ГЦК [34]. За даними Kiyosawa й співавт. [122], ЦП був документований у 18 з 21 хворого з посттрансфузійним ВГС і ГЦК. У 3 пацієнтів, у яких не було клінічно очевидних ознак ЦП, на аутопсії були виявлені розповсюджений фіброз та порушення архітекτονіки печінки. Це дозволило авторам стверджувати, що ГЦК є безпосереднім продовженням ЦП [123]. Додаткова серія аутопсій дозволила зробити висновок, що у 10 % пацієнтів, які загинули від ускладнень ЦП, викликаного HCV, була й ГЦК. Приблизно з такою ж частотою виявляють ГЦК і у видаленій при трансплантації печінці. Такий сильний зв'язок між ЦП і ГЦК при ВГС пояснюється тим, що саме вузлова трансформація при ЦП є необхідною передумовою розвитку ГЦК. Частіше над усе ГЦК розвивається за наявності вузлів з вираженою клітинною дисплазією. Якщо їх розмір перевищує 2 см, вони добре візуалізуються при ультразвуковому дослідженні й комп'ютерній томографії печінки. У кожному четвертому випадку в таких вузлах може бути ГЦК [34]. В Україні у 2014 р. рак печінки діагностований у 1344 пацієнтів [124]. За даними бази Globocan 2012 р., яка підтримується Міжнародною агенцією з дослідження раку (IARC), Україна має найнижчі показники щодо захворюваності та смертності від ГЦК (2,1 і 2,2 відповідно) серед 29 країн, внесених у згаданий

реєстр [125,126,127,128]. З урахуванням того, що частота ГЦК напряму корелює з розповсюдженістю вірусних гепатитів у популяції [129], а Україна за цим показником перевершує європейські країни у 2,8–45 разів, складається враження, що заявлена частота ГЦК в Україні набагато менше реальної [130].

Зв'язок між активністю гепатиту й ризиком прогресування фіброзу не викликає сумнівів. Зазвичай про активність судять за непрямими показниками, такими, як рівень сироваткових трансаміназ АЛТ і АСТ. Однак, за результатами 3-х послідовних визначень протягом 6 місяців, біля 30 % хворих мають стійко нормальний рівень АЛТ [131,132]. Раніше вважалося, що фіброз у цих пацієнтів якщо і прогресує, то вкрай повільно, а ЦП, як правило, або не розвивається, або суттєво не обмежує тривалість життя хворих на ХГС. Але, як свідчить практика, у кожного 4-5-го хворого зі стійко нормальним рівнем АЛТ протягом 1-10 років можливе тяжке загострення гепатиту [34]. В одному з досліджень Puoti й співавт. спостерігали 880 хворих на ХГС з персистентно нормальним рівнем АЛТ протягом 3-18 міс. Автори продемонстрували, що частота підвищення АЛТ у такій групі пацієнтів складала 21,5 % [133]. У подібне дослідження було залучено 120 хворих із початково нормальним рівнем АЛТ протягом 10 років. Результати дослідження показали, що частота підвищення АЛТ дорівнювала 27,4 % [34]. Як правило, зміни печінки у хворих із рівнем АЛТ, який коливається, більше виражені, ніж у пацієнтів зі стійко нормальною активністю сироваткових трансаміназ, і більше ніж у 80 % таких хворих при біопсії печінки виявляють морфологічні критерії ХГС [83]. За даними Ghany й співав. [134], імовірність прогресування захворювання й розвитку ЦП вище у хворих з високою активністю АЛТ на момент першої біопсії. Тим не менше, у пацієнтів зі стійко нормальним рівнем АЛТ гепатит також прогресує, хоча й повільніше (22,5 % проти 43 % при підвищеній АЛТ) [135]. До того ж, формування тяжкого фіброзу/ЦП відбувається практично виключно у хворих із підвищеною активністю АЛТ: його кумулятивна частота складає > 50 % при інтервалі між біопсіями 8 років і > 70 % - 10 років [103]. У доступній нам літературі ми не знайшли робіт, виконаних в Україні,

відносно ризиків прогресування захворювання залежно від рівня трансаміназ, а також їх динаміки у хворих із розвитком ЦП.

Наявність ризику прогресування захворювання безвідносно рівня трансаміназ вимагає моніторингу фіброзу у хворих на ХГС. Раніше з цією метою застосовувалась біопсія печінки, в основному в наукових дослідженнях, а не в повсякденній практиці. Поява неінвазивних тестів практично повністю витиснула біопсію у діагностиці вираженості фіброзу у хворих на вірусний гепатит, однак, роль неінвазивних тестів у моніторингу фіброзу продовжує підлягати дискусії.

FibroTest є найадаптованішим із комерційних тестів до напівкількісних шкал оцінки фіброзу, які використовуються при морфологічному дослідженні пункційних біопсій. Крім оцінки вираженості фіброзу, при використанні FibroTest може бути отримана інформація про активність некро-запального процесу в печінці (ActiTest). З вересня 2002 року ці два тести використовуються у різних країнах як альтернатива біопсії печінки. [136].

Існує достатня кількість досліджень, які порівнюють результати FibroTest з біопсією печінки. Так, в одному з таких досліджень автори порівнювали результати оцінки фіброзу печінки, отримані при одномоментному виконанні біопсії та FibroTest у 537 хворих на ХГС. Невідповідність була виявлена у 154 (29 %) хворих, до того ж, помилки, пов'язані з неправильною класифікацією ступеня активності або стадії фіброзу, за результатами FibroTest були виявлені лише у 13 (2,4 %) пацієнтів, і в 97 (18 %) хворих розбіжності були пов'язані з невдало виконаною біопсією печінки (у 44 (8,2 %) випадків не вдалось визначити причину невідповідності) [137]. Прогностична цінність FibroTest визначалась у 537 пацієнтів із ХГС, яким була виконана біопсія печінки. При цьому тяжкий фіброз був виявлений у 157 хворих, помірний (F2) мали 137 пацієнтів і F0-F1 - 243 хворих. Результати дослідження показали, що у 64 «наївних» пацієнтів із тяжким фіброзом виживаність без ускладнень і смерті, пов'язаних із HCV, склала 73 % і 85 % відповідно. При цьому виживаність була вище у пацієнтів з помірним фіброзом і склала 100 % у хворих зі стадіями захворювання F0-F1. Автори дають



висновок про однакову 5-річну прогностичну цінність FibroTest і біопсії печінки [138].

Таким чином, огляд доступних літературних джерел, які стосуються природного перебігу ВГС, свідчить про високу розповсюдженість цього захворювання в Україні, де інфіковано близько 1,3 млн осіб, але, у той же час, на недостатню вивченість питання, зокрема розподілу генотипів в популяції, впливу віку, статі, активності гепатиту, коінфекції HBV, вживання алкоголю та ін. на перебіг хвороби.

Так, дані про частоту віремії в популяції хворих в Україні обмежені невеликою кількістю спостережень, але більшість з них близькі до світових, що дозволяє використовувати останні для визначення кількості хворих із віремією серед анти-HCV-позитивних пацієнтів в Україні.

Оскільки віковий розподіл початку гострого і хронічного гепатиту тотожний, наявні в Україні дані про залежність захворювання на ГГС від віку, дозволяють використовувати їх при моделюванні як вихідні.

Літературні дані переконливо свідчать про те, що природний перебіг ВГС залежить від статі й віку хворих на ХГС, і це надзвичайно важливо для побудови моделі. В Україні фактичних даних мало, вони стосуються, в основному, коінфікованих HIV/HBV пацієнтів. Відомості про природний перебіг ВГС у моноінфікованих хворих обмежені, тому їх накопичення є важливим.

Хоча розрізнені та обмежені, але наявні літературні дані, дозволяють говорити про приблизно однаковий розподіл генотипів у популяції хворих в Україні незалежно від регіону.

## **1.2 Огляд клінічних досліджень за результатами терапії хронічного гепатиту С**

Оскільки у моделі, яка нами розроблялась, передбачена можливість оцінювати вплив ПВТ на природний перебіг ВГС в Україні, нам необхідні були дані про ефективність схем ПВТ залежно від стадії фіброзу та генотипу вірусу, які

використовуються в Україні. У зв'язку з цим ми узагальнили у цьому розділі результати реєстраційних клінічних досліджень ефективності комбінації ледипасвіру й софосбувіру (SOF/LDV), софосбувіру й даклатасвіру (SOF + DCV), паритапревіру/омбітасвіру й дасабувіру (3D).

Ефективність та безпеку 3D терапії оцінювали у 6 основних рандомізованих клінічних дослідженнях III фази, у які були залучені 2308 пацієнтів із хронічним гепатитом С і 1 генотипом вірусу. Первинною й кінцевою точкою всіх досліджень була СВВ на 12 тижні [139, 140, 141, 142, 143, 144].

Дослідження SAPPHERE I, PEARL III і PEARL IV залучали групи «наївних» пацієнтів, які не мали ЦП (табл. 1.3) [139, 140, 141].

Таблиця 1.3 - Частота СВВ через 12 тижнів після закінчення лікування 3D «наївних» пацієнтів, які не мали ЦП

SAPPHERE I			PEARL III		PEARL IV	
n=631			n=419		n=305	
Генотип	3D+RBV n=473	Плацебо n=158	3D+ RBV n=210	3D n=209	3D+RBV n=100	3D n=205
1a	95 %	0	-	-	97 %	90 %
1b	98 %	0	99,5 %	100 %	-	-

Дослідження SAPPHERE II и PEARL II залучали групи пацієнтів із 1-м генотипом, які не мали ЦП, з невдачею попередньої терапії пегільованим інтерфероном (PegINF) / рибавирином (RBV) (табл. 1.4) [140, 141].

Таблиця 1.4 - Частота СВВ через 12 тижнів після закінчення лікування 3D пацієнтів без ЦП, з невдачею попередньої терапії PegINF/ RBV

Тип відповіді на PegINF/ RBV	Дослідження			
	SAPPHIRE II n=394		PEARL II n=179	
	3D+RBV n=297	Плацебо n=97	3D+ RBV n=88	3D n=91
Нуль- відповідь	95 %	0	97 %	100 %
Часткова відповідь	100 %	0	96 %	100 %
Рецидив	95 %	0	100 %	100 %

У дослідження TURQUOISE II були залучені 380 як «наївних» пацієнтів, так і пацієнтів з невдачею попередньої стандартної терапії компенсованим ЦП і 1 генотипом вірусу. Випадковим чином усі пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від тривалості терапії. Перша група (208 хворих) отримувала терапію 12 тижнів, друга група (172 хворих) - 24 тижні (табл. 1.5). Первинною кінцевою точкою для визначення вилікування була СВВ на 12 тижні [144].

Таблиця 1.5 - Частота СВВ у дослідженні TURQUOISE II

3D+RBV 12 тижнів		3D+RBV 24 тижні	
n=208		n=172	
СВВ		СВВ	
92 %		97 %	
У тому числі	СВВ		
«Наївні» пацієнти	95 %		
Нуль- відповідь	96 %		
Часткова відповідь	94 %		
Рецидив	100 %		

Ефективність і безпека SOF/LDV вивчались на 1952 хворих, інфікованих 1 генотипом HCV, у трьох основних клінічних дослідженнях (ION-1, ION-2, ION-3). У дослідження ION-1 і ION-3 були залучені пацієнти, у тому числі з ЦП (ION-1), які раніше не отримували лікування.

У ION-1 вивчали тривалість лікування (12 тижнів порівняно з 24 тижнями) та необхідність у RBV. У дослідження були залучені 865 хворих із 1 генотипом вірусу (581 мали 1a генотип), 136 (15,7 %) із яких мали ЦП. Частота СВВ склала

від 97 % до 99 % у всіх групах лікування, при цьому не було відмінностей у частоті СВВ залежно від тривалості терапії, використання RBV або підтипу генотипу 1 HCV. Також не було відзначено відмінностей у частоті СВВ12 у пацієнтів із ЦП (97 %) і без такого (98 %) (табл. 1.6) [8,145].

Таблиця 1.6 - Частота СВВ у дослідженнях ION-1

Характеристика відповіді	12 тижнів		24 тижні	
	SOF/LDV (n=214)	SOF/LDV +RBV (n=217)	SOF/LDV (n=217)	SOF/LDV+ RBV (n=217)
СВВ	211 (99 %)	211 (97 %)	212 (98 %)	215 (99 %)

У дослідження ION-3 були залучені 647 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, 515 із яких мали 1а генотип вірусу. Хворі з ЦП були вилучені. У рамках дослідження вивчалась можливість скорочення тривалості терапії з 12 до 8 тижнів. Частота СВВ12 склала від 93 % до 95 % у всіх групах, при цьому не було відмінностей у частоті СВВ при аналізі результатів дослідження всіх рандомізованих пацієнтів. Однак частота рецидивів була вище при лікуванні протягом 8 тижнів (20 із 431) незалежно від використання RBV порівняно з 12-тижневою схемою терапії (3 із 216) (табл. 1.7) [146].

Таблиця 1.7 - Частота СВВ у дослідженнях ION-3

Характеристика відповіді	8 тижнів		12 тижнів
	SOF/LDV (n=215)	SOF/LDV+ RBV (n=216)	SOF/LDV (n=216)
СВВ	202 (94 %)	201 (93 %)	206 (95 %)

І, нарешті, у дослідження ION-2 були залучені 440 хворих із 1-м генотипом вірусу, які раніше отримували лікування, 347 (78,9 %) з яких мали 1а генотип, і у 88 був ЦП. SOF/LDV призначався у сполученні з RBV або без протягом 12 або 24 тижнів (табл. 1.8) [147].

Таблиця 1.8 - Частота СВВ у дослідженні ION-2

Характеристика відповіді	12 тижнів		24 тижні	
	SOF/LDV (n=109)	SOF/LDV+ RBV (n=111)	SOF/LDV (n=109)	SOF/LDV+ RBV (n=111)
СВВ	102 (94 %)	107 (96 %)	108 (99 %)	110 (99 %)

Ефективність і безпеку SOF/DCV оцінювали у декількох клінічних дослідженнях. У дослідженні ALLY-1 фази III вивчали ефективність SOF/DCV з RBV у двох групах пацієнтів з 1-6 генотипами вірусу та ЦП до трансплантації (60 хворих) і після трансплантації печінки (53 пацієнти). Загальна частота СВВ склала 94 % (табл. 1.9) [148].

Таблиця 1.9 - Частота СВВ у дослідженні ALLY-1

Генотип	SOF/DCV + RBV	SOF/DCV + RBV
	ЦП до трансплантації (n=60)	ЦП після трансплантації (n=53)
1a	26/34 (76 %)	30/31 (97 %)
1b	11/11 (100 %)	9/10 (90 %)
2	4/5 (80 %)	-
3	5/6 (83 %)	10/11 (91 %)
4	4/4 (100 %)	-
6	-	1/1 (100 %)

У дослідження ALLY-2, під час якого оцінювали ефективність і безпеку SOF/DCV, були залучені 203 пацієнти з коінфекцією HIV, у тому числі хворі з ЦП (генотипи 1 - 4). Лікування тривало протягом 8 або 12 тижнів (табл. 1.10) [149].

Таблиця 1.10 - Частота СВВ у дослідженні ALLY-2

Генотип	SOF/DCV	SOF/DCV	SOF/DCV
	«Наївні» пацієнти 12 тижнів (n=101)	«Наївні» пацієнти 8 тижнів (n=50)	Хворі з досвідом лікування 12 тижнів (n=52)
1a	68/71 (96 %)	28/35 (80 %)	32/33 (97 %)
1b	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)	11/11 (100 %)
2	11/11 (100 %)	5/6 (83 %)	2/2 (100 %)
3	6/6 (100 %)	2/3 (67 %)	4/4 100 %
4	1/1 (100 %)	-	2/2 (100 %)

У дослідженні ALLY-3 фази III вивчали ефективність і безпеку DCV і SOF у хворих із 3-м генотипом HCV протягом 12 тижнів. У дослідження були залучені як «наївні», так і ті хворі, які отримували лікування. Загальна частота СВВ12 у групі «наївних» хворих і пацієнтів із досвідом лікування склала 90 % і 86 % відповідно (табл. 1.11) [150].

Таблиця 1.11 - Частота СВВ у дослідженні ALLY-3

Стадія фіброзу	SOF/DCV	SOF/DCV
	«Наївні» пацієнти 12 тижнів (n=101)	Пацієнти з досвідом лікування 12 тижнів (n=51)
Без ЦП	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)
ЦП	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)

Примітка: непереносимість лікування (n=6), вірусологічний прорив (n=2), HCV ніколи не визначались під час лікування (n=2).

І нарешті, у дослідженні ALLY3+ фази III вивчали комбінацію DCV плюс SOF і RBV протягом 12 або 16 тижнів у пацієнтів з 3-м генотипом HCV, які отримували та не отримували раніше терапію, з тяжким фіброзом і з компенсованим ЦП. Усього в дослідження були залучені 50 «наївних» хворих і 30 - з досвідом лікування. Загальна частота СВВ12 для пацієнтів з ЦП склала 86 % і 87 % для «наївних» хворих та хворих з досвідом лікування відповідно. Збільшення тривалості лікування до 16 тижнів не мало значущого впливу: 88 % досягли СВВ12 за 12 тижнів і 90 % - за 16 тижнів терапії. Усі 14 пацієнтів зі стадією фіброзу F3 досягли СВВ12 незалежно від тривалості лікування (табл. 1.12) [151].

Таблиця 1.12 - Частота СВВ у дослідженні ALLY-3+

Категорія хворих	12 тижнів	16 тижнів
	SOF/LDV+RBV (n=40)	SOF/LDV+RBV (n=40)
F3	6/6 (100 %)	8/8 (100 %)
F4 («наївні пацієнти»)	15/18 (83 %)	16/18 (89 %)
F4 (хворі з досвідом лікування)	14/16 (88 %)	12/14 (86 %)

Таким чином, безінтерферонові режими терапії, основані на ППД, майже однаково ефективні як у «наївних» пацієнтів, так і у пацієнтів, які мали досвід лікування, незалежно від генотипу вірусу. Частота СВВ для пацієнтів без ЦП і тривалістю терапії не менше 12 тижнів, у цілому, складає 95 % та більше. Наявність ЦП печінки традиційно асоційована з нижчою частотою СВВ порівняно з пацієнтами без такого, тим не менше ефективність терапії у цієї категорії хворих також є достатньо високою. За даними проведених досліджень, частота СВВ у пацієнтів з F4 у середньому складає біля 90 %. Наведені дані були використані нами при моделюванні впливу різних стратегій ПВТ на популяцію хворих на ВГС в Україні.

### **1.3 Моделювання природного перебігу HCV-інфекції**

Перші дослідження, присвячені моделюванню природного перебігу хронічної HCV-інфекції, датовані другою половиною 90-х. Методика моделювання з часом становилася більш складною. Спочатку використовували прості Марківські моделі, головним недоліком яких був розгляд когорт, що вивчались, як однорідних, таких, які не враховують вік інфікування, стать, тривалість інфекції та ін. Насправді це не так, тому процес накопичення фіброзу не носить лінійний характер [152, 153]. Крім того, у попередніх моделях враховувались стандартні показники летальності, що могли недооцінювати справжню смертність у популяції інфікованих, які мали хронічні захворювання [154, 155, 156]. Так, в одному з досліджень, проведеному в США, автори використали Марківське моделювання, яке дозволяло відстежувати динаміку перебігу захворювання у різних вікових групах [157]. Припускалось, що члени певної когорти можуть переходити між визначеними віковими проміжками (1 рік) - станами здоров'я, аж до «смерті» усіх членів когорти [158, 159]. Відстежуючи таким чином питому вагу хворих із ДЦ і ГЦК, моделювання дозволяло оцінювати майбутню захворюваність, смертність, пов'язану з ВГС, і визначити витрати, пов'язані з лікуванням. Дані стану здоров'я залучали наявність або відсутність

віремії, ДЦ, ГЦК чи трансплантацію печінки. Розглядалися три гістологічні стадії – м'який, помірний фіброз і ЦП [160]. На кожній стадії частина пацієнтів могла мати прогресування захворювання або залишатися у вихідному стані здоров'я. У пацієнтів із ЦП припускалося прогресування захворювання в ГЦК або в один із трьох варіантів декомпенсації: асцит (чутливий чи резистентний до діуретикотерапії), кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу й печінкову енцефалопатію. Як тільки пацієнти досягали ДЦ, у подальшому вони могли залишитися живими з печінковою недостатністю, померти або ж отримати трансплантацію печінки. Крім того, пацієнти на будь-якому етапі стану здоров'я могли померти від інших причин, не пов'язаних із захворюванням печінки. Ймовірність пересувань із одного стану здоров'я в інший базувалася на даних оглядів літератури або думках експертів. Припускалося, що хворі, які мають хронічну HCV-інфекцію, не завдають збитків системі охорони здоров'я до тих пір, поки у них не розвивається ДЦ або ГЦК [158]. Така модель була використана для визначення економічної доцільності терапії хворих інтерфероном. Авторами було показано, що лікування збільшує тривалість життя на 3,1; 1,5 року і на 22 дні, якщо лікування призначити у віці 20; 35 і 70 років відповідно [159].

Очевидно, що, незважаючи на достатньо глибоке пророблення деталей, ця модель мало прийнятна як базисна для вирішення проблем, пов'язаних із елімінацією вірусних гепатитів. У першу чергу, це пов'язано з тим, що вона розроблялась для оцінки ефективності інтерферонотерапії. І справа тут не тільки в тому, що частота СВВ при лікуванні інтерфероном була суттєво нижче, ніж при терапії ППД. Вона дуже сильно залежала від генотипу, вираженості фіброзу. Найголовніше полягало в тому, що в основу було покладено припущення, що навіть неефективна інтерферонотерапія впливає на подальші перебіги захворювання, уповільнюючи у частини хворих прогресування фіброзу, що, безумовно, не можна сказати про ППД.

З точки зору побудови елімінаційної моделі, викликає зацікавленість дослідження Davis G. зі співавт., які використовували модель Bennett [158] для оцінки розповсюдженості HCV-інфекції в США [161]. Важливим є висновок про



зниження розповсюдженості HCV-інфекції до 2040 року у зв'язку зі старінням інфікованої популяції та збільшенням кількості смертей, не пов'язаних із HCV-інфекцією. Можливо, що й в Україні на фоні зниження захворюваності на ГГС також відбувається старіння популяції хворих на ХГС. При цьому автори звертають увагу на можливість збільшення летальності від ЦП і ГЦК через збільшення питомої ваги хворих з ЦП у когорті, яка вижила (з 16 % до 32 % до 2020 року, до 36 % до 2030 і до 38 % до 2040 року), і кількості ускладнень, пов'язаних із ЦП (на 106 % для ДЦ, на 81 % - для ГЦК і на 180 % - для смерті, пов'язаної з ДЦ і ГЦК). Цікаво, що навіть при такому варіанті перебігу захворювання виявлення і лікування кожного випадку HCV-інфекції (з ЦП чи без такого), дозволить зменшити кількість випадків ДЦ майже на 50 % після 2020 року [161]. Останній висновок є важливим через необхідність першочергового надання лікування хворим із важким фіброзом та ЦП в Україні, оскільки відсутня можливість надати терапію всім, хто її потребує, одночасно.

Ще в одному дослідженні, проведеному у Франції, автори використовували метод оберненого розрахунку, який дозволяє реконструювати природний перебіг ВГС і передбачити кількість смертей від ГЦК, пов'язаної з HCV у майбутньому [162]. Модель базується на використанні літературних даних про природний перебіг захворювання, епідеміологічних даних про інфіковані суб'єкти у трьох французьких когортах і даних про смертність із національної статистики. Використані дані дозволяють визначити річну ймовірність переходу від хронічного гепатиту до ЦП й річну захворюваність на ВГС у минулому. Це дослідження дуже важливе з точки зору принципу оцінки прогресування захворювання, оскільки в Україні ніколи не проводились масштабні дослідження з використанням парних біопсій, які б дозволили визначити частоту переходів однієї стадії фіброзу в іншу. На відміну від раніше згаданих моделей, ця припускала ділення інфікованої популяції за віком і статтю з урахуванням відомого впливу гендерного та вікового чинників на природний перебіг захворювання. Як і в попередній моделі, було показано, що летальність від ГЦК, пов'язаної з HCV, збільшиться в середньому на 150 % до 2020 року за умови

відсутності лікування. Така модель ще раз підтверджує, що на ймовірність прогресування захворювання істотний вплив чинять стать і вік хворих [162].

Пізніше Davis G. зі співавт. використовували сучасніші методи статистичного моделювання з метою передбачення природного перебігу HCV-інфекції протягом подальших 60 років, прогнозування результатів лікування, а також переваг терапії на найближчі 10 років [163]. Останній факт є найсуттєвішим недоліком цієї моделі, оскільки елімінаційна Програма ВООЗ розрахована на триваліший термін. Авторами було встановлено, що прогресування фіброзу обернено пропорційно віку інфікованих; ЦП та його ускладнення характерніші для пацієнтів старше 60 років незалежно від віку інфікування. Частка пацієнтів із ЦП досягне 25 % у 2010 і 45 % у 2030 році, кількість випадків печінкової декомпенсації та ГЦК буде збільшуватись ще 10-13 років. Лікування всіх інфікованих пацієнтів у 2010 році може скоротити питому вагу хворих із ЦП, ДЦ, ГЦК і пов'язану з ними летальність на 16 %, 42 %, 31 % і 36 % до 2020 року відповідно.

Ще одне дослідження, у якому був використаний метод оберненого проекційного розрахунку через відсутність репрезентативних даних про прогресування фіброзу, було проведено в Тайвані. Автори базувались на статистиці ГЦК у країні між 1979 і 2008 роком. Вони розраховували кількість випадків HCV-інфекції щодо кожної з 5 стадій фіброзу за шкалою METAVIR як у минулому (до 1972 року), так і в майбутньому (до 2012 року). Результати моделювання показали, що до 2012 року питома вага хворих зі стадіями фіброзу F0-F4 становитиме 23 %, 19 %, 14,6 %, 22,3 %, 21,1 % відповідно [164].

Одна з найвідповідніших нашої задачі моделей була запропонована Bruggmann зі співавт. і використана для прогнозування природного перебігу ХГС та впливу на нього ПВТ у цілому ряді країн, які підтримали Програму ВООЗ щодо елімінації вірусних гепатитів до 2030 року [165, 166, 167, 168]. Метою цього дослідження було розроблення прогнозів щодо загальної кількості випадків HCV-інфекції, кількості випадків ЦП, ГЦК, а також показників смерті, пов'язаних із кінцевими стадіями захворювання печінки, під впливом трьох стратегій

лікування: базисної (використання наявного у країні режиму терапії для всіх пацієнтів, незалежно від генотипу та стадії захворювання, в існуючих обсягах і з частотою СВВ залежно від генотипу), стратегії зі збільшенням ефективності лікування (без збільшення обсягів лікування) і, нарешті, стратегії, що припускає як збільшення ефективності, так і збільшення обсягів терапії. При розробці моделі автори використовували доступні опубліковані та неопубліковані дані про загальну кількість інфікованих ВГС (позитивна РНК HCV або випадки хронічної HCV-інфекції), питому вагу хворих з віремією, кількість знову виявлених випадків, щорічну кількість пацієнтів, яких лікували, і кількість операцій із пересаджування печінки, пов'язаних із HCV, у кожній країні. Огляд охоплював усі дослідження в період з січня 1990 року до липня 2013 року. Проіндексовані статті були знайдені шляхом пошуку в PubMed і Embase. Крім того, експертна комісія у кожній країні надала матеріали місцевих конференцій, неопубліковані дані й дані з великих центрів з вивчення хвороб печінки. Дані про щорічну кількість операцій із пересаджування печінки були зібрані з національних або міжнародних баз даних. Дані про кількість анти-HCV-позитивних і РНК-позитивних випадків були зібрані або з національних баз даних, або, у випадку відсутності вихідних матеріалів, були використані дані аналогічних країн зі схожою медичною практикою. У країнах, де випадки HCV-інфекції підлягають реєстрації, щорічна кількість знову виявлених випадків HCV-інфекції додавалася до кількості випадків за всі попередні роки, після обліку летальності, пов'язаної з HCV. У країнах, де загальна кількість і кількість знову діагностованих випадків не були відомі, використовувались дані, отримані від експертної комісії. Припускалось, що частота віремії серед діагностованої популяції була такою ж, як і в загальній інфікованій популяції. З метою оцінки загальної кількості хворих, які отримали лікування, автори використовували або національні дані (якщо вони були доступні), або розрахункові, виходячи з відомого розподілу генотипів у популяції хворих, відомої тривалості лікування PegINF/RBV залежно від генотипу, питомої ваги пацієнтів, які закінчили лікування (80 % у більшості країн, якщо не були вказані інші дані), і кількості противірусних препаратів, що були

закуплені й реалізовані у країні. Модель прогресування захворювання, яка дозволяє оцінити розмір інфікованої популяції та стадії фіброзу за період 1950-2030, була побудована в Microsoft Excel. Відправною точкою в моделі була щорічна кількість випадків гострої інфекції, яка прогресує у хронічну HCV-інфекцію після обліку та вилучення випадків, пов'язаних зі спонтанним кліренсом вірусу. Прогресування нових випадків у подальшому додавалася до всіх випадків хронічної HCV-інфекції за попередні роки. Загальна кількість випадків на будь-якій стадії захворювання була розрахована окремо. У загальній кількості випадків за кожною стадією захворювання авторами враховувалися вік і стать. Були використані 5-річні вікові когорти - від 0 до 84 років, вік 85 років і старше розглядався як одна вікова група. Кожний рік розглядався як 1/5 частина популяції у кожній віковій групі, за винятком 85-річних і старше, котрі були переміщені у наступну вікову когорту для моделювання старіння. Для визначення нових випадків HCV-інфекції автори використовували розрахунок, який припускає, що у будь-який момент часу загальна кількість інфікованих HCV дорівнює сумі всіх нових випадків інфекції за винятком випадків, пов'язаних зі спонтанним кліренсом вірусу, випадків смерті, пов'язаної з HCV, та випадків одужання. У подальшому всі випадки були розподілені за віком і статтю відповідно до розподілу за віком і статтю загальної інфікованої популяції. Моделювання прогресування захворювання було проведено шляхом множення загальної кількості випадків на певній стадії захворювання на швидкість прогресування до наступної стадії. Частоти були зібрані з попередніх досліджень або розраховувались авторами шляхом оберненого розрахунку, з використанням відомої кількості випадків ГЦК та смерті, отриманих із бази даних у США [166]. Смертність від усіх причин за віком і статтю була зібрана з бази даних людської смертності [169]. Результати моделювання показали, що до 2030 року загальна кількість випадків HCV-інфекції або скоротиться, або не зміниться. Однак пов'язана з HCV захворюваність і смертність збільшується майже в усіх країнах. Автори роблять висновок, що змінити таку ситуацію можливо тільки в умовах

ефективного скринінгу й охоплення лікуванням значної кількості інфікованої популяції [166].

Очевидно, що описана модель у цілому прийнятна для оцінки природного перебігу та впливу на нього ПВТ в Україні. Однак, відсутність систематичних даних про розповсюдженість гепатиту в популяції, превалювання генотипів серед хворих, даних про кількість хворих, яких лікували інтерфероном у минулому та в кінці лікування, точної статистики захворюваності на гострий гепатит, летальності від ЦП й ГЦК, пов'язаних саме з HCV-інфекцією, утруднюють імплементацію моделі стосовно України. У цих умовах суттєво зростає ризик помилки у визначенні точки відліку (першого випадку ВГС в Україні) при використанні методу оберненого проєкційного розрахунку. У зв'язку з цим, при розробленні власної моделі, ми вважали правильним взяти за відправну точку час, коли в Україні були опубліковані найповніші з наявних дані про розповсюдженість гепатиту, генотипів вірусу в популяції та розподіл фіброзу, а саме 2008-2014 рр. [2, 3, 14, 15, 16].

### **Резюме**

Таким чином, в Україні HCV інфіковано близько 3 % населення країни. Природний перебіг захворювання передбачає прогресування ХГС до ДЦ/ГЦК у чверті хворих. Відкриття високоефективних безінтерферонових режимів терапії, заснованих на ППД, забезпечує СВВ у 95 % і 90 % хворих без ЦП та з ЦП відповідно, що дозволило ВООЗ запропонувати Програму елімінації вірусних гепатитів, яку підтримала й Україна і яка передбачає скорочення захворюваності та летальності пов'язаної з кінцевими стадіями захворювання печінки на 90 % та 65 % відповідно. Реалізація цієї Програми неможлива без чіткого розуміння тягаря вірусного гепатиту в Україні, наявності плану, щодо стратегії лікування: перш за все – визначення чисельності хворих, що потребують терапії щорічно та взагалі, критеріїв першочерговості надання лікування, та інше. Вочевидь, що такі складні питання повинні спочатку бути вирішені теоретично, шляхом моделювання. Отже створення моделі природнього перебігу вірусних гепатитів,

впливу різних стратегій лікування на популяцію хворих в Україні є надзвичайно важливою задачею.

**Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. HCV-інфекція й лімфорполіферація (огляд літератури) / В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. Т. Кірієнко та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2016. №3.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

#### 2.1 Матеріали дослідження

Це дослідження є обсерваційним, проспективним, заснованим на зборі даних, що стосуються природного перебігу ХГС.

Критеріями залучення в дослідження були:

- З метою оцінки часу початку хронічної HCV- інфекції:
  - наявність лабораторно підтвердженого ГГС, ГГВ
    - за період з 2005 до 2010 р. було залучено 4358 пацієнтів, із них дані про 3777 хворих були отримані з обласної СЕС м. Донецька (віковий діапазон: до 1 року, 1-4, 5-9, 10-14 і 15-17 років відповідно до вікової класифікації МОЗ України (наказ № 378 від 02.06.2009 р.) і дорослі без розділення на вікові групи); 581 пацієнт у віці від 8 місяців до 79 років знаходився на лікуванні в інфекційному відділенні ЦМКЛ №1 м. Донецька. Хворі були розподілені за віковими групами: до року, 1-15, 16-30, 31-45, 46-60, 61-75, 76-90 років).
- З метою вивчення залежності фіброзу печінки від віку, статі, ступеня активності, рівня АЛТ у хворих на ХГС:
  - Документально підтверджена наявність антитіл до ВГС > 6 міс.
  - Проведена не більше ніж за 3 місяці до залучення у дослідження біопсія печінки або сироватковий тест на фіброз (FibroTest/ActiTest або FibroMax). Усі пацієнти були розділені на вікові групи з 15-річним інтервалом: до 15 років, 16-30 років, 31-45 років, 46-60 років, 61-75 років.

- 897 хворих, які спостерігались у Донецькому гепатологічному центрі з 2011 до 2014 року. З них у 713 ступінь активності та стадію фіброзу визначали за допомогою сироваткових тестів, у 184 хворих - за допомогою біопсії печінки.
- З метою вивчення розподілу хворих за генотипами:
  - Документально підтверджена наявність антитіл до ВГС > 6 міс.
  - Проведене генотипування HCV
    - 667 хворих, які спостерігалися в Донецькому гепатологічному центрі з 2012 до 2014 року.

Критеріями вилучення були:

- Ко-інфекція HBV і/або HIV
- Наявність інших хронічних захворювань печінки (алкогольного гепатиту, аутоімунного гепатиту, хвороби Вільсона, первинного біліарного холангіту, первинного склерозуючого холангіту).

## 2.2 Методи дослідження

Вивчення вікового розподілу хворих на ГТВ і ГГС носило ретроспективний характер і проводилось шляхом вивчення медичних карт стаціонарного хворого 581 пацієнта, які знаходилися на лікуванні в інфекційному відділенні ЦМКЛ № 1 м. Донецька. Відбір медичних карт стаціонарного хворого з архіву проводився на базі шифру В16 (ГТВ) і В17.1 (ГГС). Діагноз верифікувався наявністю результатів аналізу на ГТВ (HBsAg, анти-HBcor IgM) і ГГС (анти-HCV IgM). Ці аналізи виконувались у місцевій лабораторії ЦМКЛ № 1 м. Донецька, лабораторії «Нова діагностика» м. Донецька, лабораторії «СІНЕВО». Крім статі й віку пацієнтів, жодна інша інформація з історій хвороби не вибиралась.

Усім хворим на ХГС виконувались дослідження, які підтверджували діагноз (анти-HCV сумарні, РНК HCV) та спростовували конкуруючі діагнози (HBsAg, анти-HBcor сумарні, антитіла до HIV). Усі дослідження виконувались у



лабораторіях «СІНЕВО», «Нова діагностика», лабораторії Донецького обласного центру з профілактики і боротьби зі СНІДом. З метою спростування осередкової патології, виявлення ознак портальної гіпертензії (спленоменгалії, асцити, розширення портальної та селезінкової вен), усім хворим виконувалось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Спеціальні дослідження на автоімунний гепатит, хворобу Вільсона, гемохроматоз не проводились. Пацієнти з цими захворюваннями вилучалися із дослідження за наявності відповідних записів у амбулаторній карті (на базі раніше встановленого діагнозу). Алкогольні гепатити вилучалися на підставі відсутності в анамнезі даних про вживання алкоголю. Хворі з симптомами холестазу, навіть якщо вони мали маркери ВГС, до дослідження не залучалися.

Ступінь активності та стадію фіброзу визначали за допомогою патентованих сироваткових тестів FibroTest або FibroMax. Усі біохімічні дослідження виконувались у лабораторії «СІНЕВО».

Зразки біоптатів печінки аналізувались одним і тим же морфологом (завідувачкою кафедри патологічної анатомії Донецького національного медичного університету, д.мед.н., професором Василенко І. В.). Активність захворювання оцінювалась за шкалою METAVIR (A0 - нема активності, A1 - мінімальна, A2 - помірна, A3 - висока), стадія захворювання за шкалою фіброзу METAVIR (F0 - відсутність фіброзу F1 - портальний фіброз без утворення септ, F2 - портальний фіброз із одиничними септами, F3 - численні порто-центральні септи без ЦП, F4 - ЦП).

Для побудови моделі природного перебігу використовувалась програма Microsoft Excel (Office Standard 2010). Методика побудови моделі була спеціальним предметом дослідження та викладена у Розділі 5 «Моделювання динаміки популяції хворих на хронічний гепатит С при природному перебігу HCV- інфекції та під впливом противірусної терапії».

Побудова індивідуальної моделі прогресування фіброзу проводилась поетапно. На кожному етапі дослідження статистичний аналіз даних здійснювався з використанням найбільш адекватних методів обробки експериментальних даних

у статистичних пакетах прикладних програм «Statistica 5.5 А» і «MedStat» (є авторською комп'ютерною програмою (Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов, свід. № 10858, 2004 р.)), які включають у себе всі алгоритми багатомірного статистичного аналізу, параметричних і непараметричних методів порівнянь статистичних сукупностей. Побудова й аналіз математичних моделей здійснювалися в пакетах «Statistica 5.5 А» і «MedCalc 11.6».

Для обробки результатів досліджень були застосовані базові методи математичної статистики: описова статистика, критерії парних і множинних порівнянь. При цьому, обов'язковим першим етапом обробки даних була перевірка належності розподілу до нормального закону розподілу випадкових величин, шляхом перевірки нульової гіпотези з використанням критерію Шапіро-Уїлки (у випадку малих виборок  $n < 30$ ) або Хі-квадрат (у випадку обсягу виборок  $n > 30$ ). При порівнянні вирахованих значень використовувались параметричні (критерій Стюдента і Фішера) або непараметричні (W-критерій Уїлкоксона та критерій Хі-квадрат) критерії. При порівнянні трьох або більше груп були використані метод однофакторного аналізу Крускала-Уолліса й методи множинних порівнянь величин: метод Шеффе (у випадку нормального закону розподілу); метод множинних порівнянь Дана (у випадку відмінності закону розподілу від нормального), метод множинних порівнянь Фридмана.

При аналізі таблиць  $k \times m$ , розрахунку ризиків або шансів використовувався критерій Хі-квадрат Пірсона й кутове перетворення Фішера відповідно. Для аналізу зв'язку між факторами й розрахунковими величинами застосовувались методи кореляційного та багатофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). У всіх випадках за критичний рівень значущості брали значення 0,05.

При проведенні аналізу були використані методи побудови математичних моделей множинної логістичної та лінійної регресії. Для оцінки адекватності отриманих моделей використовувався метод аналізу операційних характеристик кривих регресії (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis), при цьому розраховувалась площа під ROC-кривою (AUC - Area under the ROC curve) та її 95 % довірливий інтервал (95 % ДІ) [170]. Модель вважалась адекватною при

статистично значущій величині AUC, яка більше 0,5. При проведенні аналізу ROC-кривої обиралось оптимальне (за показниками чутливості та специфічності) значення порога прийняття - відхилення моделі [171, 172].

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИРОДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АКТИВНОСТІ ГЕПАТИТУ, ВІКУ, СТАТІ ТА ДАВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

#### 3.1 Віковий розподіл хворих на ГГВ і ГГС у Донецькій області

При моделюванні природного перебігу ХГС ми виходили з того, що число пацієнтів в популяції може збільшуватися виключно за рахунок випадків ГГС, які приблизно у 80 % хворих через 6 місяців трансформуються в хронічне захворювання.

На підставі наявних в Україні статистичних даних про захворюваність гострим гепатитом С з 2003 по 2017 роки, ми можемо прогнозувати захворюваність в подальшому (див. Розділ 5). Що ж стосується вікового розподілу захворюваності, ми припустили, що за всі роки виконання елімінаційної Програми ВООЗ він буде залишатися незмінним. Головним чином, це пов'язано з розумінням того, що за такий короткий проміжок часу в Україні навряд чи відбудеться істотна зміна основних шляхів інфікування гепатитами та пов'язана з цим вікова зміна захворюваності. З іншого боку, в нашій країні відсутні дослідження, які б дозволяли яким би то чином прогнозувати цей процес в найближчі роки.

Джерелом інформації про віковий розподіл захворюваності на гострі вірусні гепатити з 2005 до 2010 року були щорічні звіти обласної СЕС, проте в них містилися дані про віковий розподіл захворюваності гепатитом у дітей, але не у дорослих. При цьому слід враховувати, що частота парентеральних гепатитів у дітей, особливо ВГС, дуже низька. І в деяких вікових групах, за звітними даними, хворих може не бути зовсім. Це не цілком відповідає істині, якщо розглядати великі за розміром популяції. Крім того, навіть в популяціях малого розміру такі хворі, можливо є, проте не реєструються, у зв'язку з тим, що у них захворювання

протікає в безжовтяничній формі. При цьому дуже важливо зауважити, що віковий розподіл жовтяничних і безжовтяничних форм гепатиту у дорослих не відрізняється.

Таким чином, ми зіткнулися, з одного боку, з відсутністю даних офіційної статистики про віковий розподіл захворюваності на гострі гепатити у дорослих і, з другого, з необхідністю якомога точніше описати віковий розподіл випадків ГГС у дітей.

З метою подолання виниклих проблем ми вирішили об'єднати в нашому аналізі дані про віковий розподіл захворюваності парентеральними гострими вірусними гепатитами, отримані від Донецької Обласної СЕС, і на підставі аналізу медичних карт стаціонарного хворого дорослих і дітей, які перебували на лікуванні в ЦМКЛ №1 м. Донецька. Ми свідомо об'єднали випадки ГГВ і ГГС, так як це дозволило збільшити число хворих у всіх вікових групах і, відповідно, статистичну значущість отриманого розподілу. Правомірність об'єднання базувалася на теоретичному припущенні про превалювання одних і тих же шляхів інфікування в однакових вікових групах, і на практично повну ідентичність розподілу ГГВ і ГГС, взятих окремо (табл. 3.1) [173, 174].

Отже, вікова структура захворюваності на ГГВ, ГГС у Донецькій області була вивчена на основі аналізу 4358 випадків ГГВ, ГГС у Донецькій області за даними обласної санітарно-епідеміологічної станції (СЕС) (3777 випадків гострих гепатитів) і ЦМКЛ №1 м. Донецька (581 випадок) за період з 2005 до 2010 рр. включно. Дані обласної СЕС дозволяють оцінити залежність кількості випадків гострого гепатиту у дітей (усього 258 випадків), і дорослих, без розділення їх на вікові категорії (усього 3519 випадків). І як було зазначено вище, щоб прояснити залежність захворюваності на гепатити від віку, в першу чергу, у дорослих, нами вивчені історії хвороби 581 хворого на ГГВ і ГГС, госпіталізованих у ЦМКЛ №1 м. Донецька. Більшу частину склали чоловіки (304 дорослих пацієнти). Серед обстежених було 44 дитини (23 дівчинки й 21 хлопчик). У всіх хворих клінічний діагноз гострого гепатиту був верифікований лабораторно.

За даними обласної СЕС із 3777 випадків гострих гепатитів 3160 (84 %) припало на ГТВ і 617 (16 %) - на ГГС. Віковий розподіл ГТВ і ГГС серед дітей, за даними СЕС, відображає суттєве збільшення кількості випадків інфікування у підлітковому періоді, що пов'язано з активацією статевого шляху передачі інфекції та початком вживання наркотиків. Так, із 258 випадків гострих вірусних гепатитів серед дітей, на вікову категорію від 15 до 17 років припало 78 %, при цьому на дітей до 1 року - тільки 2,3 %, від 1 року до 4 - 2,7 %, 5-9 років - 3 %, 10-14 років - 14 % випадків (рис. 3.1).

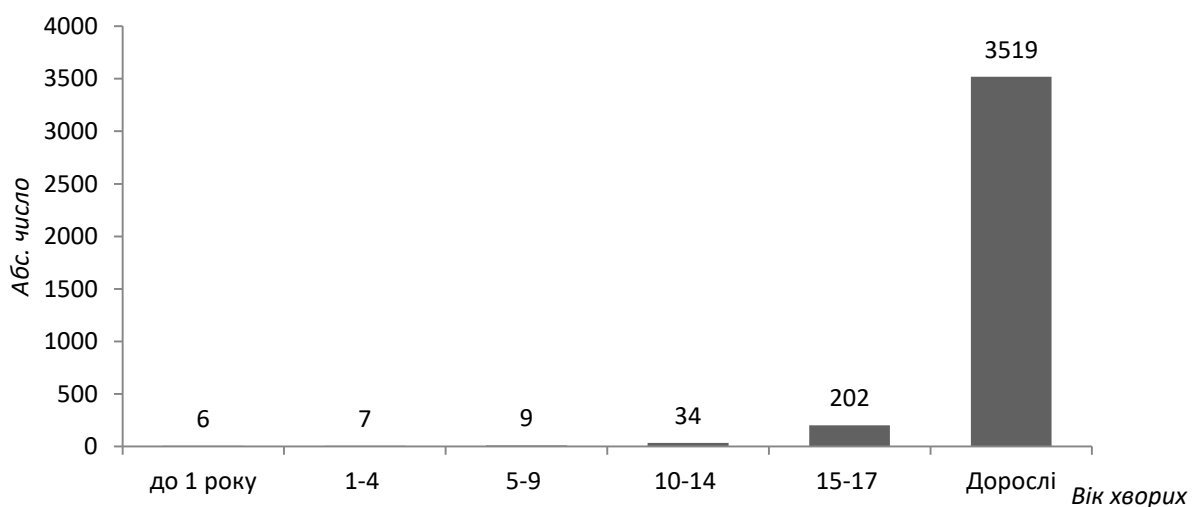


Рис. 3.1 - Віковий розподіл хворих на ГТВ і ГГС у Донецькій області за даними обласної СЕС

За даними ЦМКЛ №1 м. Донецька, із 581 хворого на гострий вірусний гепатит більшу частину (90 %) склали пацієнти з ГТВ (524 випадки, зокрема 206 жінок, 275 чоловіків, 43 дитини). На ГГС припало 57 випадків або 10 % усіх спостережень (27 жінок, 29 чоловіків, 1 дитина), що співвідносно з даними обласної СЕС.

Віковий розподіл хворих згідно класифікації віку О.П. Розчавського-Петровського продемонстрував, що більше 60 % від загальної кількості госпіталізованих у ЦМКЛ №1 хворих на ГТВ і ГГС склали пацієнти у віці від 16 до 30 років (рис. 3.2). Такий віковий розподіл не випадковий: як вказувалося раніше, у цій віковій групі істотно вища, порівняно з іншими, питома вага осіб,

які систематично вживали або почали вживати наркотики, а також частота статевих контактів як у шлюбі, так і поза ним. У той же час відомо, що основними шляхами інфікування HCV/HBV є статевий (в основному - для гепатиту В) і внутрішньовенне введення наркотиків (гепатит В і ВГС). Таким чином, віковий розподіл гострих вірусних гепатитів за даними ЦМКЛ №1 м. Донецька мало відрізняється від даних обласної СЕС, демонструючи підйом захворюваності на гострі вірусні гепатити з 16-річного віку.

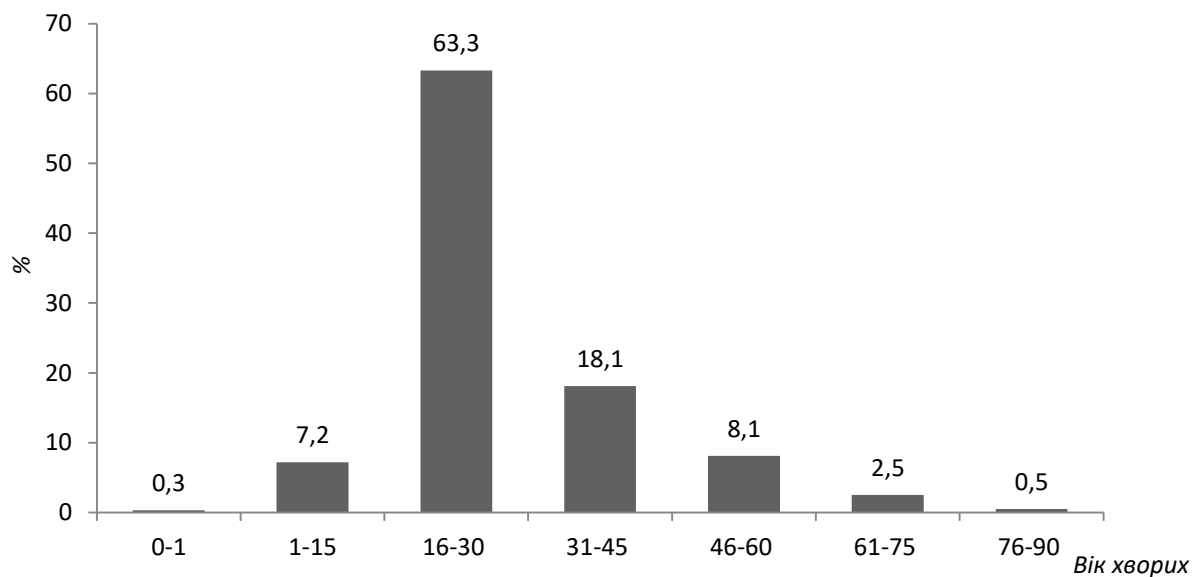


Рис. 3.2 - Віковий розподіл ГТВ і ГГС за даними ЦМКЛ №1 м. Донецька.

Ми не знайшли істотної різниці у віковому розподілі хворих залежно від етіології захворювання (табл. 3.1). У той же час, нами виявлені відмінності у статевому складі хворих на гострий гепатит залежно від віку за даними ЦМКЛ №1 м. Донецька: до 30 років більшу частину хворих складають чоловіки (243 випадки проти 169), після тридцяти років кількість чоловіків і жінок стає майже однаковою (82 проти 87 відповідно;  $\chi^2=5,32$ ,  $p=0,02$ ). Така динаміка статевого складу, скоріше за все, пов'язана зі зміною шляхів інфікування: у хворих старшого віку важливою причиною гепатиту є внутрішньолікарняна інфекція.

Таблиця 3.1 - Віковий і статевий розподіл хворих на ГГВ, ГГС за даними ЦМКЛ №1 м. Донецька

Вікові групи	ГГВ			ГГС		
	Абс. кількість		%	Абс. кількість		%
	Ч	Ж		Ч	Ж	
0-1	1	1	0,4	0	0	0
1-15	20	21	7,8	0	1	1,8
16-30	200	131	63,5	22	15	64,8
31-45	55	38	17,6	4	8	21
46-60	15	27	7,9	1	4	8,8
61-75	4	8	2,3	2	0	3,6
76-90	1	2	0,5	0	0	0
>90	0	0	0	0	0	0
Усього	524		100	57		100

Таким чином, аналіз вікового розподілу хворих на ГГВ і ГГС дозволяє вважати, що у більшості пацієнтів у Донецькій області хронічний гепатит починається у 16-30 років.

Незважаючи на вищу частоту розвитку хронічного гепатиту у дітей віком до 3 років, їхня питома вага у віковому розподілі захворюваності на хронічний гепатит є невеликою, що пов'язано з невеликою абсолютною кількістю випадків гострого гепатиту у цій віковій групі.

### **3.2 Особливості природного перебігу хронічних гепатитів у Донецькій області**

#### **3.2.1 Залежність фіброзу від віку і статі хворих за даними неінвазивних тестів і біопсій печінки**



Відправною точкою у природному перебігу гепатиту є час початку хронічного захворювання печінки, яке у 63 % інфікованих ВГС у Донецькій області припадає на 16-30 років. Подальший перебіг припускає залежне від віку накопичення у печінці фібротичної тканини, а опис цього процесу є найважливішою характеристикою природного перебігу захворювання. У зв'язку з цим ми спробували вивчити розвиток фіброзу залежно від віку пацієнтів, а також визначити вплив на нього статі й активності гепатиту [175].

У дослідження були залучені 897 пацієнтів із ХГС, у яких активність і стадія захворювання були визначені за допомогою неінвазивних тестів FibroTest/ActiTest (404), FibroMax (309) або біопсії печінки (184) у період з 2011 до 2014 року включно.

Розподіл генотипів вірусу було вивчено у 667 хворих з 2012 до 2014 року включно.

Із 713 пацієнтів, яким були проведені неінвазивні методи дослідження, у 322 (45 %) була початкова стадія фіброзу F0/F1, у 155 (22 %) - помірний фіброз (F2), а у 236 (33 %) – тяжкий фіброз або ЦП (F3/F4) (рис. 3.3).

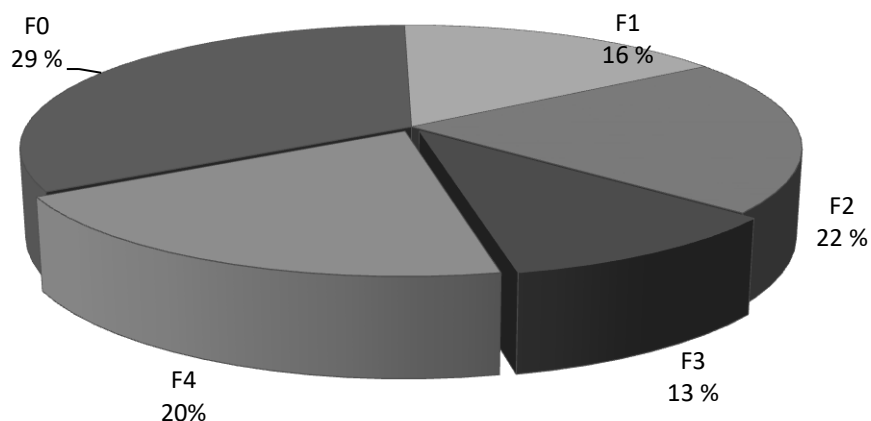


Рис. 3.3 - Питома вага хворих із різним ступенем вираженості фіброзу у популяції пацієнтів на ХГС у Донецькій області за даними неінвазивних методів дослідження.

За результатами біопсії печінки, хворих зі стадією фіброзу F0 практично не було (3 %), однак пацієнтів із мінімальним фіброзом (F1) було більше (разом вони склали 40 %) (рис. 3.4). За даними FibroTest, навпаки, частка хворих з відсутністю фіброзу майже у 2 рази перевищувала питому вагу пацієнтів з мінімальним фіброзом (29 % та 16 %, відповідно). Але питома вага хворих зі стадіями фіброзу F0/F1, як за результатами FibroTest, так і за даними біопсії, практично не відрізнялася (45 % та 40 %, відповідно). Така ж закономірність була стосовно хворих із стадіями фіброзу F3/F4 (25 % за результатами біопсії і 33 % - згідно FibroTest). Отже, принципових відмінностей у частоті виявлення хворих із відсутністю-мінімальним фіброзом, з одного боку, і тяжким фіброзом-ЦП, з другого, як за результатами біопсії, так і за даними FibroTest, виявлено не було ( $\chi^2=0,00$ ;  $p=0,4$ ).

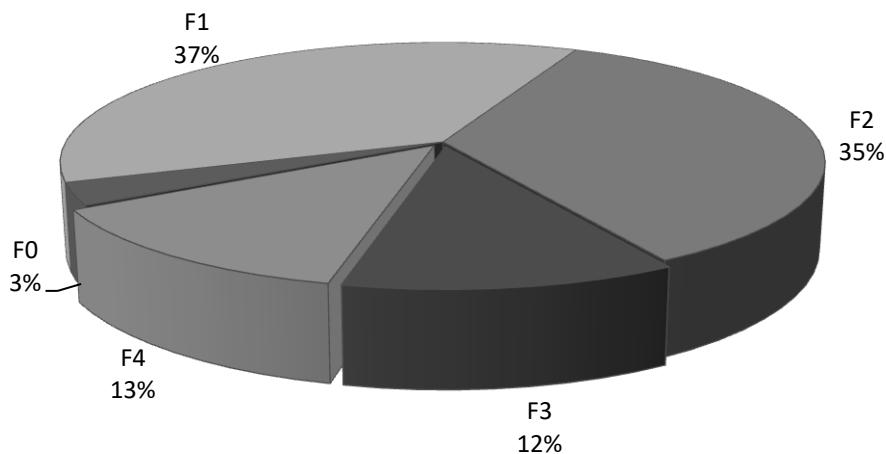


Рис. 3.4 - Питома вага хворих із різним ступенем вираженості фіброзу у популяції хворих на ХГС у Донецькій області за даними біопсії печінки.

Середній вік хворих, яким було виконано біопсію або застосовано неінвазивні методи дослідження, склав  $41 \pm 0,9$  і  $44 \pm 0,5$  роки відповідно і статистично не відрізнявся (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Відмінності у віці пацієнтів залежно від стадії фіброзу за результатами неінвазивних тестів і біопсій

Біопсія		FibroTest	
Стадія фіброзу (кількість спостережень)	Вік (років)	Стадія фіброзу (кількість спостережень)	Вік (років)
1	2	3	4
F0 (5)	27±4,5, <sup>o</sup>	F0 (206)	39±0,7
F1 (69)	35±1,0, <sup>x</sup>	F1 (116)	41±0,9 <sup>x</sup>
F0/F1 (74)	34,5±1,0 <sup>*</sup>	F0/F1 (322)	40±0,6
F2 (64)	43±1,4	F2 (155)	45±0,8
F3 (22)	48±2,2	F3 (94)	47±1,4 <sup>†</sup>
F4 (24)	50±2,0	F4 (142)	52±1,0

Примітки:

- 1.\*- вірогідні відмінності згідно t-критерію ( $p < 0,05$ ) між віком хворих із однаковою стадією фіброзу за результатами біопсії та FibroTest;
2. o - між віком хворих зі стадією захворювання F0 і F1 за результатами біопсії;
3. x - між віком хворих зі стадією захворювання F1 і F2 за результатами біопсії або FibroTest;
4. †- між віком хворих зі стадією захворювання F3 і F4 за результатами FibroTest.

Вірогідна залежність стадії фіброзу печінки від віку виявлена як за результатами неінвазивних тестів, так і біопсії ( $r=0,37$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=0,5$ ,  $p < 0,05$ , відповідно): питома вага хворих із тяжким фіброзом і ЦП вище в осіб старшого віку (рис. 3.5, 3.6).

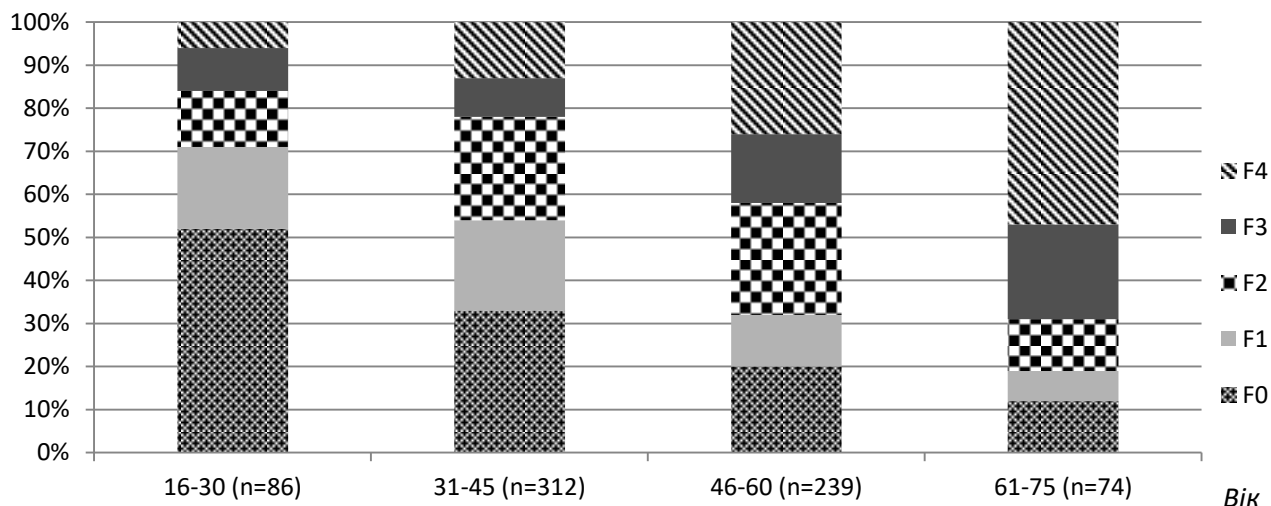


Рис. 3.5 - Залежність вираженості фіброзу від віку хворих на ХГС за результатами неінвазивних тестів.

Через те, що у групі хворих до 15 років опинилось усього 2 пацієнти зі стадією захворювання F3 і 1 пацієнт зі стадією F0, вони не враховувались при аналізі залежності стадії фіброзу від віку.

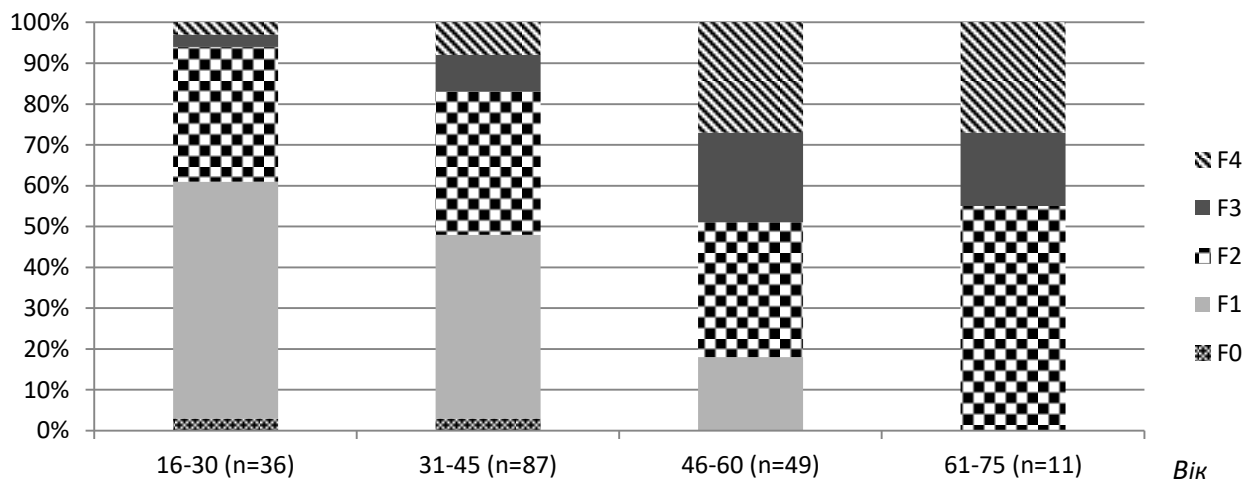


Рис. 3.6 - Залежність вираженості фіброзу від віку хворих на ХГС за результатами біопсії.

Між фіброзом печінки й статтю хворих існує слабкий, але статистично значущий кореляційний зв'язок, однак є достатній рівень статистичної значущості як за результатами неінвазивних тестів, так і за результатами біопсій ( $r=0,03$ ,  $r=-0,07$ , відповідно,  $p<0,05$ ) (рис. 3.7, рис. 3.8): кількість пацієнтів з F3/F4 була

вірогідно вище серед чоловіків за даними неінвазивних тестів, що, скоріше за все, пов'язано з більшою розповсюдженістю серед них ко-чинників прогресування фіброзу, таких, наприклад, як вживання алкоголю.

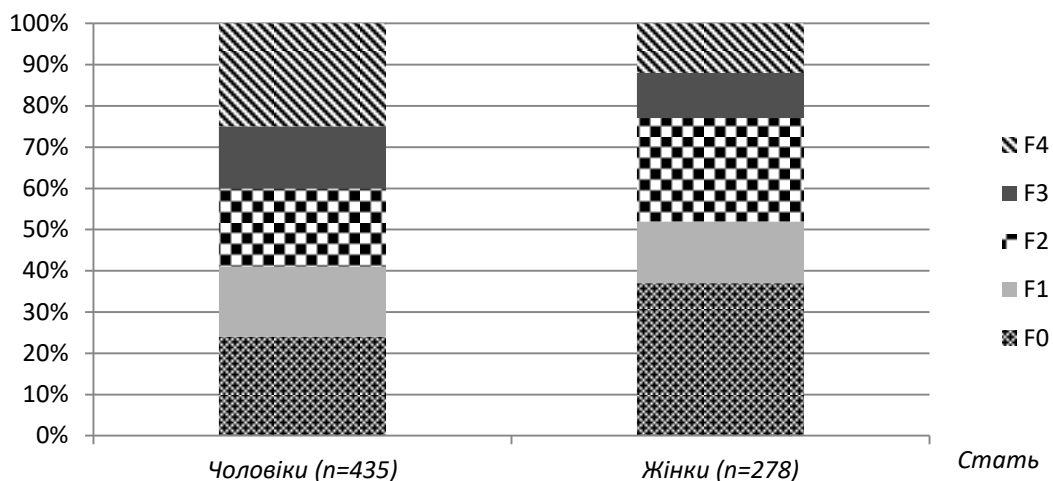


Рис. 3.7 - Залежність вираженості фіброзу від статі за результатами неінвазивних тестів.

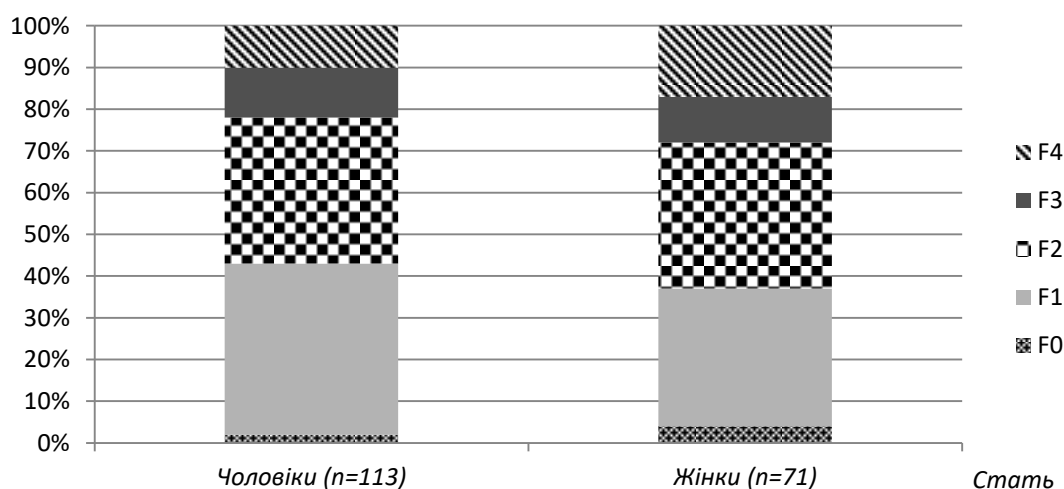


Рис. 3.8 - Залежність вираженості фіброзу від статі за результатами біопсії.

Цікаво, що середній вік чоловіків із тотожною стадією фіброзу, установленюю як за результатами FibroTest, так і за даними біопсій, менше, ніж у жінок (табл. 3.3), що збігається з літературними даними і свідчить про наявність ко-факторів прогресування захворювання у чоловіків.

Таблиця 3.3 - Середній вік пацієнтів залежно від стадії фіброзу і статі за результатами неінвазивних тестів і біопсій

Біопсія			FibroTest		
Стадія фіброзу	Вік (років)		Стадія фіброзу	Вік (років)	
	Ч	Ж		Ч	Ж
F0	24±6,5	29±7,1	F0	37±0,95	41±1,1*
F1	34±1,2	37±1,6	F1	39±1,1	45±1,8*
F2	41±1,7	45±2,4	F2	41±1,0	49±1,1*
F3	47±2,6	49±4,2	F3	46±1,5	49±2,9
F4	47±2,4	52±3,2	F4	50±1,1	56±2,0*

Примітка. \*- вірогідні відмінності згідно з t-критерієм ( $p < 0,05$ ) між віком хворих із однаковими стадіями фіброзу залежно від статі за результатами FibroTest.

### 3.2.2 Залежність активності гепатиту від статі й віку хворих за даними неінвазивних тестів і біопсій печінки. Зв'язок між фіброзом й активністю.

При визначенні прогнозу захворювання, разом із вираженістю фіброзу, слід ураховувати активність гепатиту. Проведений аналіз продемонстрував, що серед пацієнтів зі ступенем активності А3 питома вага хворих зі стадією фіброзу F3/F4 була вірогідно вище, ніж серед хворих з мінімальною або помірною активністю гепатиту, як за результатами неінвазивних тестів, так і за результатами біопсій (68 % і 53 % відповідно) (рис. 3.9, 3.10). У цілому ж, між рівнем некрозапальної активності та стадією фіброзу печінки є середньої сили корелятивний зв'язок, що виявляється як за результатами неінвазивних тестів, так і за даними біопсій ( $r=0,59$  і  $r=0,39$ , відповідно,  $p < 0,05$ ).

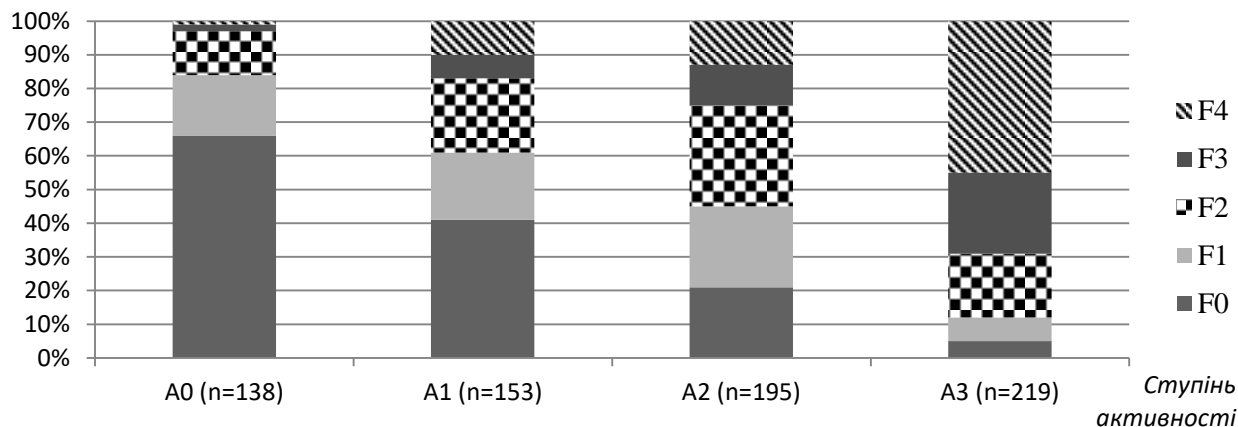


Рис. 3.9 - Частка хворих із різними стадіями фіброзу печінки залежно від активності гепатиту за результатами неінвазивних тестів.

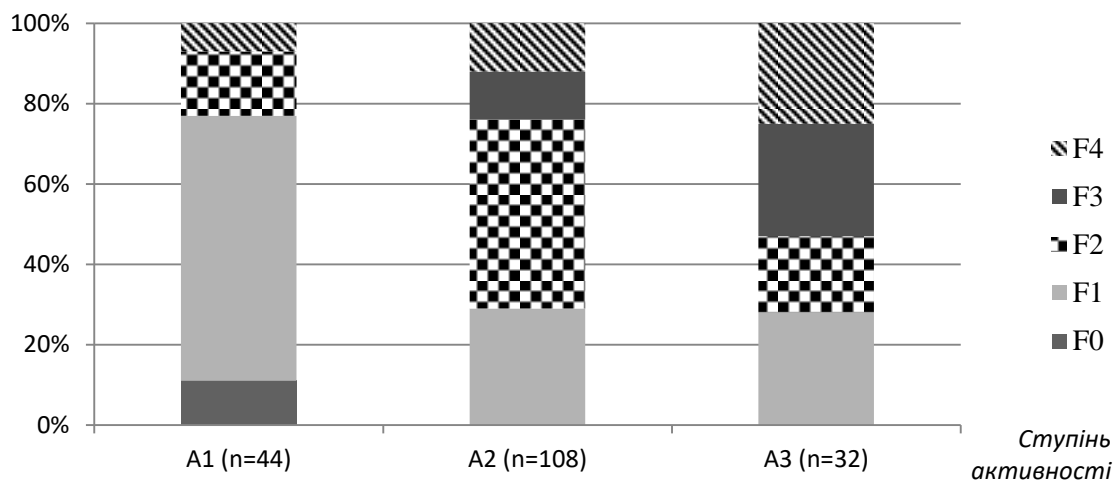


Рис. 3.10 - Частка хворих із різними стадіями фіброзу печінки залежно від активності гепатиту за результатами біопсій.

Як виявилось, гістологічна активність захворювання, як і вираженість фіброзу, залежить від віку пацієнтів. Питома вага хворих зі ступенем активності A3 майже у 2 рази вище серед пацієнтів від 61 до 75 років порівняно з хворими від 16 до 30 років (рис. 3.11, 3.12), як за результатами неінвазивних тестів ( $\chi^2=22,3$ ,  $p<0,05$ ), так і за результатами біопсій ( $\chi^2=3,58$ ,  $p=0,05$ ). І навпаки, кількість пацієнтів зі ступенем активності A0 і A1 у 3 рази нижче порівняно з кількістю пацієнтів з A3 у групі хворих від 61 до 75 років за результатами неінвазивних тестів і біопсій відповідно.

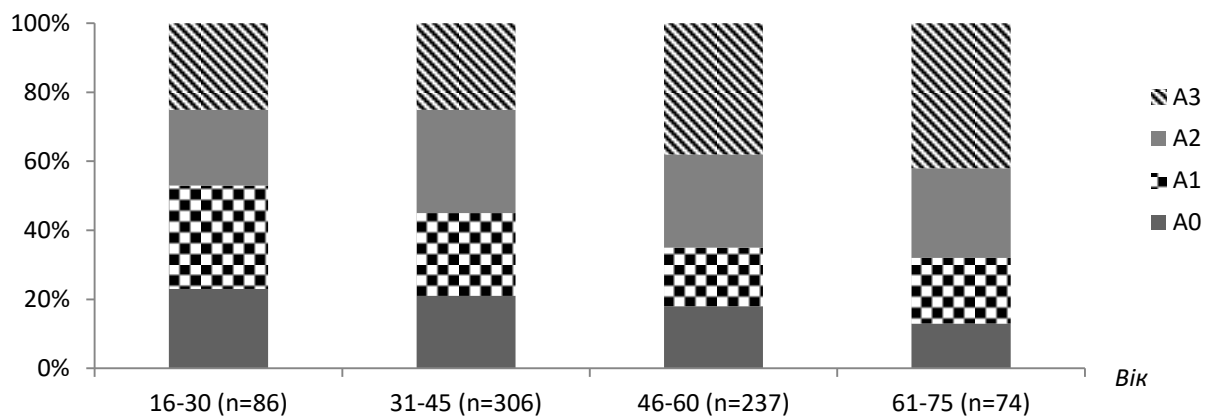


Рис. 3.11 - Розподіл активності гепатиту залежно від віку за результатами неінвазивних тестів.

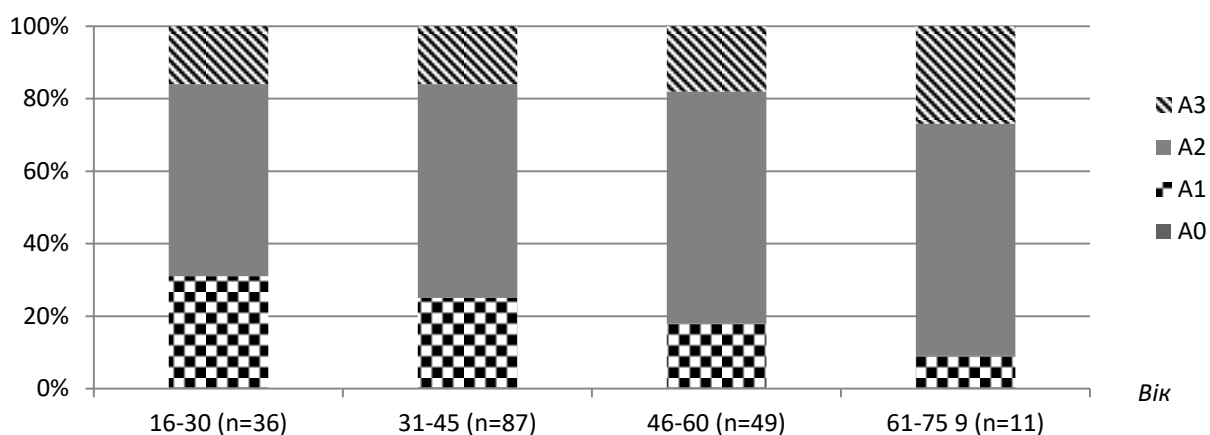


Рис. 3.12 - Розподіл активності гепатиту залежно від віку за результатами біопсій.

Ми не знайшли будь-якої залежності активності гепатиту від статі ані за результатами неінвазивних тестів, ані за результатами біопсій (рис. 3.13, 3.14).

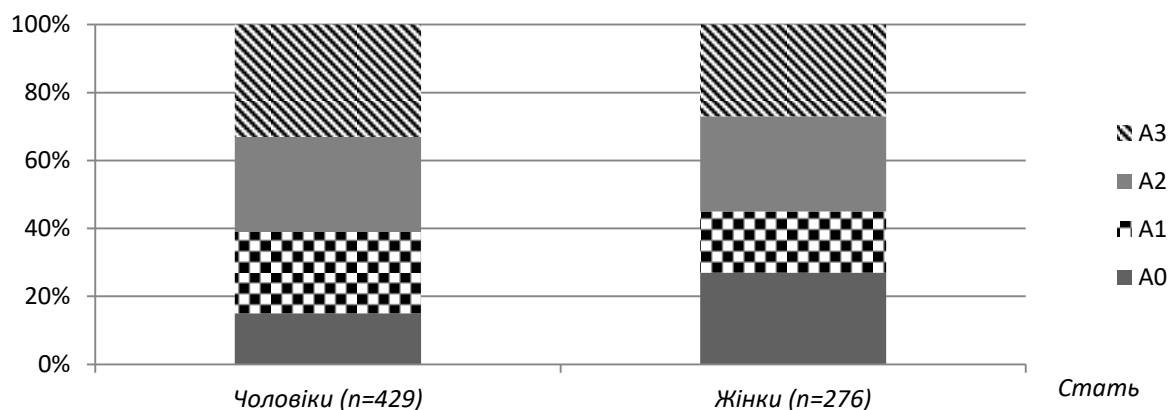


Рис. 3.13 - Залежність ступеня гістологічної активності від статі за результатами неінвазивних тестів.



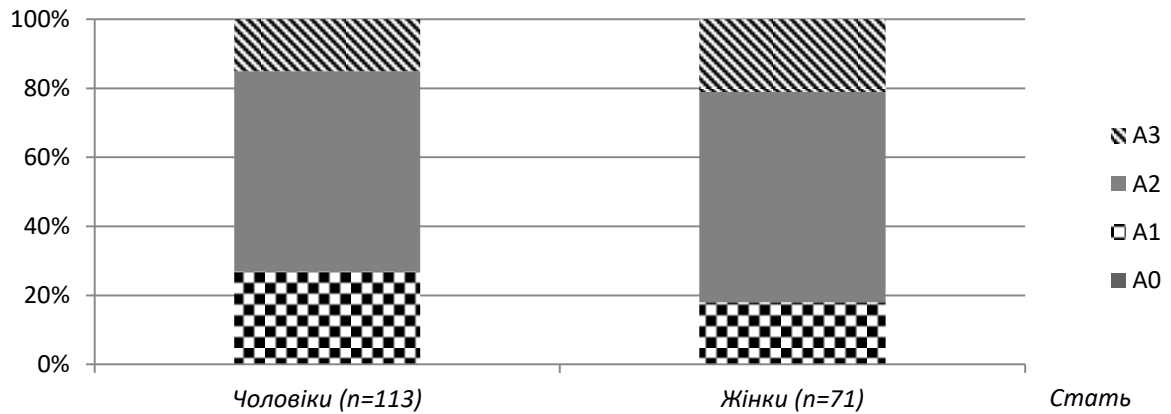


Рис. 3.14. Залежність ступеня гістологічної активності від статі за результатами біопсій.

Середній вік чоловіків був менше, ніж у жінок з тим же ступенем активності гепатиту, як за результатами FibroTest, так і за даними біопсій (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Середній вік пацієнтів залежно від ступеня активності та статі за результатами неінвазивних тестів і біопсій

Ступінь активності	Біопсія		Стадія фіброзу	FibroTest	
	Вік (років)			Вік (років)	
	Ч	Ж		Ч	Ж
A0	-	-	A0	41±1,4	43±1,4
A1	36±1,8	39±3,4	A1	41±1,2	45±1,7
A2	40±1,3	44±1,7	A2	42±1,0	47±1,2*
A3	41±3,0	46±3,7	A3	46±1,0	48±1,5

Примітка. \*- вірогідні відмінності згідно з t-критерієм ( $p < 0,05$ ) між віком хворих із однаковими ступенями гістологічної активності залежно від статі за результатами FibroTest.

### 3.2.3 Значущість дослідження сироваткових трансаміназ для моніторингу природного перебігу вірусного гепатиту

Питання про діагностичну значущість дослідження сироваткових трансаміназ при ВГС завжди було у центрі уваги дослідників. Існує думка, що АЛТ є непрямим маркером, який відбиває ступінь гістологічного пошкодження і є

параметром для початку терапії та контролю відповіді на ПВТ. У той же час, нормальна АЛТ не є гарантією благополуччя: приблизно у чверті таких хворих гепатит все одно прогресує. У зв'язку з цим, нам було цікаво вивчити взаємозв'язок між підвищенням АЛТ у наших хворих з гістологічною активністю та вираженістю фіброзу [176].

Виявлений нами сильний прямий кореляційний зв'язок між гістологічною активністю та підвищенням АЛТ за результатами FibroTest ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ) був очікуваним, бо АЛТ використовується для розрахунку активності гепатиту за методикою FibroTest/ActiTest (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 - Середні показники АЛТ залежно від ступеня активності і стадії фіброзу, згідно з даними біопсій та неінвазивних методів дослідження

Ступінь активності	АЛТ (МО/л)		Стадія фіброзу	АЛТ (МО/л)	
	Біопсія	FibroTest		Біопсія	FibroTest
A0	-	24±0,7	F0	-	56±3,1
A1	84±13,5	46±1,0*	F1	80±9,0	72±5,7 <sup>x</sup>
A2	81±7,9	74±1,6*	F2	90±9,0	96±8,0 <sup>x</sup>
A3	95±12,1	179±6,9*	F3	105±21	130±13,6 <sup>x</sup>
-	-		F4	82±6,7	130±8,7

Примітки:

1. \*- вірогідні відмінності згідно з t-критерієм ( $p<0,05$ ) між рівнями АЛТ у хворих із вищим ступенем гістологічної активності порівняно з попередньою;
2. <sup>x</sup> - у хворих із подальшою стадією фіброзу порівняно з попередньою.

Схожа залежність між АЛТ і гістологічною активністю простежується й за результатами біопсій. Серед хворих із помірним/високим ступенем гістологічної активності (A2/A3), пацієнти з АЛТ, яка перевищує 3 верхні межі показника в нормі, складають 42 %, коли серед пацієнтів із мінімальною активністю (A0/A1)- у 2 рази менше – 21 % ( $\chi^2=8,2$ ,  $p<0,05$ ).

У той же час залежність між активністю трансаміназ і вираженістю фіброзу за результатами біопсії та неінвазивних методів дослідження дещо відрізняється. В інтервалі від F0 до F3, як за результатами неінвазивних методів дослідження, так і біопсії, середнє значення АЛТ у хворих із наступною стадією фіброзу вище порівняно з попередньою (хоча і без статистично значущої різниці). А ось у хворих із ЦП, верифікованим за даними біопсії, АЛТ, навпаки, менше, ніж у хворих із F3, у той же час у пацієнтів із F4, верифікованим за допомогою FibroTest, практично така ж (табл. 3.5).

### 3.2.4 Розподіл генотипів HCV серед інфікованої популяції на прикладі хворих Донецької області.

Генотип був одним із головних прогностичних чинників досягнення СВВ при лікуванні PegINF. Із появою ППД його значущість зменшилась, оскільки результати лікування високі незалежно від генотипу, але тим не менше він повинен враховуватись під час призначення лікування, якщо противірусні препарати не мають пангенотипової дії. Раніше вважалось, що в Україні розподіл генотипів HCV такий же, як і в Європі: 70 % складає 1-й генотип, 30 % припадає на 2/3-й. Однак наші дослідження показали, що частота виявлення 1-го і 2/3-го генотипу в Донецькій області приблизно однакова, при цьому на 3-й генотип припадає 41 % усіх випадків (рис. 3.15) [177, 178].

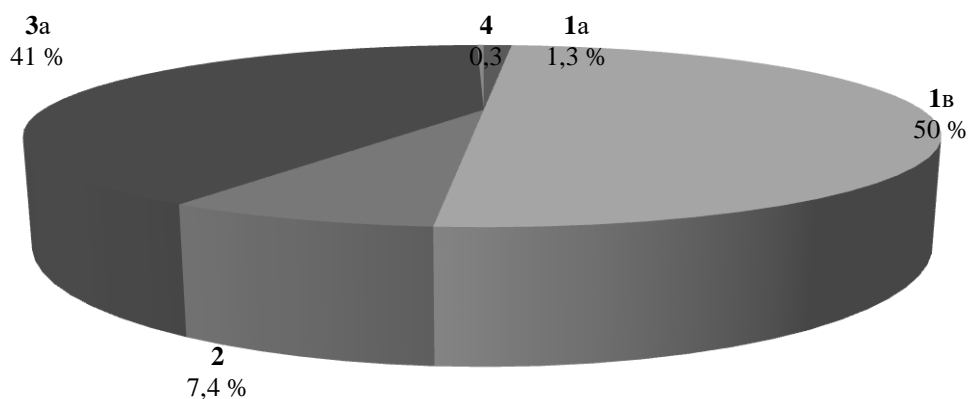


Рис. - 3.15 Розподіл генотипів HCV у популяції хворих Донецької області.

## Резюме

Таким чином, 63,3 % хворих інфікуються у віці від 16 до 30 років. Біля третини хворих на ХГС мають важкий фіброз або ЦП. Серед інфікованої популяції переважають пацієнти чоловічої статі, останні складають 61 %. За даними неінвазивних тестів, стадія захворювання F3/F4 серед чоловіків зустрічається у 1,7 раза частіше у порівнянні з жінками. Ступінь активності А3 у 2 рази частіше зустрічається серед хворих у віці від 61 до 75 років в порівнянні з хворими від 16 до 30, як за результатами неінвазивних тестів, так і за результатами біопсій. Чверть хворих на ХГС мають нормальний рівень АЛТ, у 35 % з яких було діагностовано ЦП. Співвідношення 1 та 2/3 генотипів HCV серед хворих на ХГС Донецької області, складає майже 50:50.

Вираженість фіброзу залежить від багатьох показників, головними з яких є вік (OR=1,09), стать (OR=4,95) і активність гепатиту (OR=123,45). Сила і спрямованість дії чинників відрізняються: найбільший вплив має вік, менший – активність і стать хворого. Чоловіча стать збільшує ймовірність виявлення тяжкого фіброзу.

## Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Зайцев И. А., Потий В. В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени (Forns, MDA) у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2011. Т. 20. № 2. С. 194-197.
2. Потий В. В. Віковий розподіл захворюваності на гострі гепатити В і С у Донецькій області. *Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України (Алушта, 3-4.10.2013 р.)*. Алушта, 2013. С. 134-135.
3. Потий В. В., Зайцев І.А. «Портрет» хворого на гепатит С у Донецькій області. *Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб:*

матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (жовтень 2014 року). С. 163-164.

4. Zaytsev I., Potiy V., Miroschnichenko V., Kiriienko V. Epidemiology of Viral Hepatitis C in Donetsk Region of Ukraine. *Viral Hepatitis and Co-infection with HIV: 1st Central and Eastern European Meeting* (Warsaw, Poland, 22-23.06.2015). Warsaw, 2015. P. 27. *(Особисто здобувачем визначено вік інфікування переважної більшості хворих на гострий гепатит С. Оцінено питому вагу пацієнтів з різними генотипами вірусу та стадіями фіброзу. Проведена статистична обробка отриманих результатів).*

5. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Значущість дослідження сироваткових трансаміназ для моніторингу природного перебігу вірусного гепатиту. *Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»* (Вінниця, 29-30.09.2016 р.). Вінниця, 2016. С. 74-76. *(Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з рівнем АЛТ).*

6. Потій В. В., Зайцев І. А., Кірієнко В. Т. Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів). *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»* (Житомир, 5-6 жовтня 2017 р.). Житомир, 2017. С. 126-127. *(Особисто здобувачем зіставлені ступінь гістологічної активності гепатиту з віком та статтю хворих. Проведена статистична обробка отриманих результатів).*

## РОЗДІЛ 4

### МОДЕЛЮВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ВІД ВІКУ, АКТИВНОСТІ І СТАТІ

#### 4.1 Моделювання залежності фіброзу печінки від віку й активності

У цій главі проведено оцінку сукупного впливу значущих чинників на розвиток фіброзу, для чого був використаний метод логістичної регресії. Спочатку як чинники, що можуть впливати, розглядались вік хворого й активність гепатиту [179]. Оскільки біопсія печінки і FibroTest є альтернативними методами оцінки фіброзу, ми вирішили порівняти якість моделей, отриманих на результатах дослідження пункційних біопсій (184 випадки) та неінвазивних тестів оцінки печінкового фіброзу й активності захворювання (713 випадків).

Як залежну змінну ми розглядали вираженість фіброзу, незалежних – активність гепатиту і вік хворого.

У результаті аналізу нами отримані два рівняння логістичної регресії, які описують вказану залежність. Рівняння 4.1 отримано на базі результатів біопсій (модель №1), 4.2 – результатів FibroTest (модель №2).

$$Z = \exp(-7,6954 + (0,085339) * x + (1,38216) * y) / (1 + \exp(-7,6954 + (0,085339) * x + (1,38216) * y)), \quad (4.1)$$

де  $Z$  - значення показника вираженості фіброзу,  $x$  – вік,  $y$  – ступінь активності (0 – відсутність, 1 – мінімальна, 2 – помірна, 3 – висока).

$$Z = \exp(-6,4302 + (0,070063) * x + (1,23949) * y) / (1 + \exp(-6,4302 + (0,070063) * x + (1,23949) * y)), \quad (4.2)$$

де  $Z$  – значення показника вираженості фіброзу,  $x$  – вік,  $y$  – показник ActiTest (0,0-1,0).

Чутливість моделі, отриманої на підставі аналізу результатів біопсій, виявилась вище - 92,3 % (95 % ДІ: 74,8- 98,8) проти 70,1 % (95 % ДІ: 62,9- 76,5) – за результатами неінвазивних тестів (рис. 4.1). У той же час, специфічність моделі

(А) (42,5 % (95 % ДІ: 32,0- 53,6)) виявилась істотно нижче, ніж (Б) (87,6 % (95 % ДІ:84,0- 90,6)) (рис. 4.1).

Високочутливий діагностичний тест дає найбільшу кількість позитивних результатів за фактичної наявності ознаки, яка вивчається. Стосовно нашої моделі – указує на частку виявлених пацієнтів з відповідною стадією фіброзу серед усіх обстежених хворих із цією ж стадією захворювання. Використання високочутливих тестів у клінічній практиці іноді веде до гіпердіагностики, тобто вони звичайно відрізняються нижчою специфічністю, частими псевдопозитивними результатами.

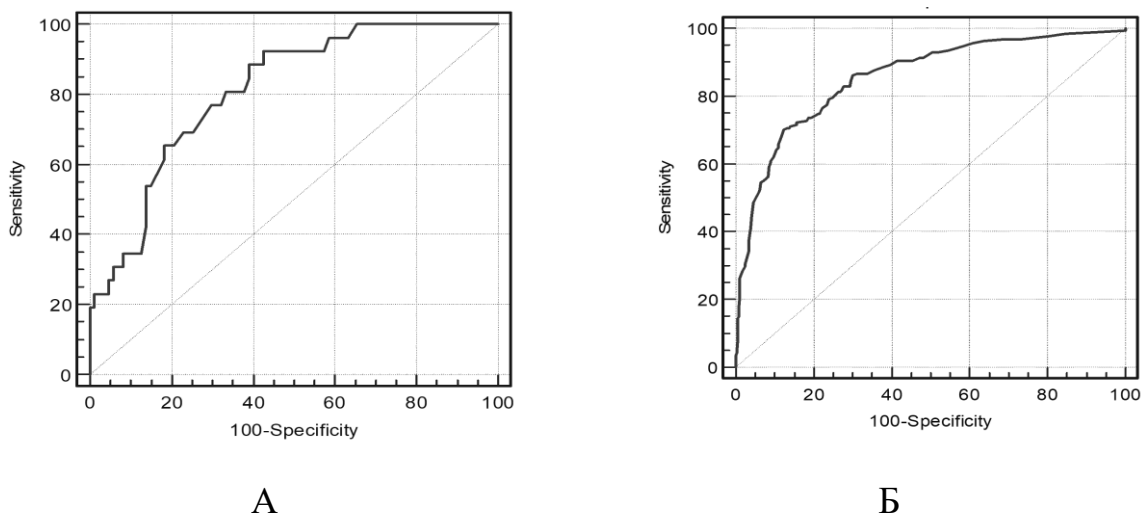


Рис. 4.1 - ROC-крива множинної логістичної моделі розрахунку вираженості фіброзу за результатами біопсій (А) та неінвазивних тестів (Б) на основі обліку чинників віку й активності процесу.

Отримана нами модель (А) відрізняється низькою частотою псевдо-негативних результатів та високою – псевдопозитивних. Практично у половині випадків використання моделі буде мати місце гіпердіагностика. Модель (Б) більше збалансована: хоча гіподіагностика можлива приблизно у 30 % хворих, частка псевдопозитивних випадків буде невисокою – не більше 15 %.

Оскільки моделювання буде далі використовуватись нами для обґрунтування першочерговості призначення лікування, зокрема пацієнтам із

тяжким фіброзом або ЦП, використання моделі з високою специфічністю переважніше, бо знизить ризик нецільового використання бюджетних коштів на лікування тих пацієнтів, які могли б ще деякий час очікувати терапії (хворі з псевдопозитивними результатами, які указують на тяжкий фіброз). Це перша причина, через яку ми надали перевагу моделі (Б). Крім того, на підставі аналізу ROC-кривих (рис. 4.1), ця модель виглядає збалансованішою, тому що ROC-крива більшою мірою наближається до ідеальної Г-подібної форми. Кількісна оцінка характеристичної кривої (AUC) дорівнює 0,857, що за стандартом відповідає високій якості моделі.

Нарешті, останнім доказом на користь подальшого використання моделі (Б) є те, що вона ґрунтується на результатах неінвазивних тестів, які набагато частіше використовуються у практичній охороні здоров'я, ніж біопсія печінки.

#### **4.2. Використання гендерного чинника для поліпшення моделі залежності фіброзу від активності та віку хворих**

Доведено зв'язок фіброзу печінки зі статтю за результатами FibroTest, а саме, більша вираженість його у чоловіків порівняно з жінками того ж віку [180]. Тому ми припустили, що, додавши у модель гендерний чинник, ми, можливо, поліпшимо її статистичні характеристики (формула 4.3).

$$Z = \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g) / (1 + \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g)), \quad (4.3)$$

де  $Z$  – значення показника вираженості фіброзу,  $x$  – вік,  $y$  – показник ActiTest (0,0 – 1,0),  $g$  – стать («ж» – 0, «ч» – 1)

На базі ROC-аналізу було встановлено, що використання гендерного чинника дозволяє збільшити чутливість моделі до 81 %, зменшивши тим самим ризик псевдонегативних результатів, однак знижує її специфічність на 8,6 % (до 79,0 %).

У цілому ж, якість моделі зросла (AUC -0,877±0,21; ДІ- 95 %) (рис. 4.2).



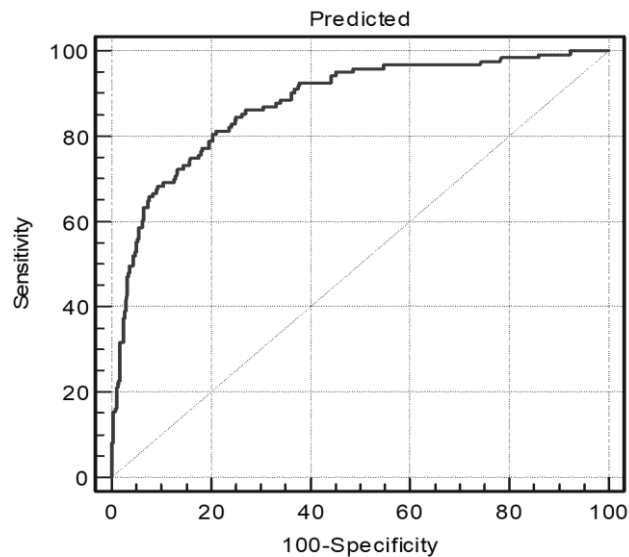


Рис. 4.2 - ROC-крива множинної логістичної моделі залежності стадії фіброзу від віку, активності і статі за результатами неінвазивних тестів.

Ми вирішили зупинитися на отриманому варіанті моделі та використовувати його і далі. Облік у моделі гендерного чинника дозволив підвищити чутливість тесту, що мінімізує ризик пропустити наявність у хворого тяжких стадій фіброзу. Оскільки досягти «ідеальних» (100 %-х) показників чутливості та специфічності практично неможливо і спроба підвищити один показник невідворотно призведе до зниження іншого і навпаки, знайдене співвідношення, на нашу думку, близьке до оптимального, бо дозволяє досягти балансу між інтересами хворого (не пропустити пацієнтів, які потребують лікування) та необхідністю раціональної витрати ресурсів.

Наведемо декілька прикладів практичного використання моделі, підставивши вихідні дані про гендерну належність та ступінь активності у рівняння 4.3, збільшуючи вік хворого від вихідного на кількість років, які відповідають часу прогнозу прогресування фіброзу. (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 - Приклади практичного використання моделі індивідуального прогнозу прогресування фіброзу у часі залежно від віку, статі й показника активності

№	Вихідні дані результатів FibroTest	Коефіцієнти оцінки прогресії фіброзу у часі					
		Через 5 років	Через 10 років	Через 15 років	Через 20 років	Через 25 років	Через 30 років
1.	Ч, 30 років, F0 (0,13), A3(0,64)	0,19	0,26	0,35	0,45	0,56	0,66
2.	Ч, 30 років, F0 (0,13), A3(0,84)	0,38	0,48	0,59	0,69	0,77	0,84
3.	Ж, 30 років F0 (0,13), A3(0,84)	0,11	0,16	0,22	0,31	0,41	0,51
4.	Ж, 53 роки, F1 (0,28), A2 (0,52)	0,16	0,23	0,31	0,41	0,52	0,62
5.	Ч, 43 роки, F1-F2 (0,32), A3(0,63)	0,4	0,51	0,61	0,71	0,79	0,85
6.	Ж, 54 роки, F1-F2 (0,32), A3(0,63)	0,31	0,45	0,63	0,86	1,12	1,4

Візьмемо, наприклад, випадки 1 і 2. В обох мова йде про пацієнтів чоловічої статі однакового віку, з відсутністю фіброзу й високою активністю гепатиту (A3). Але, оскільки числовий показник активності процесу вищий у 2-му випадку, саме для цього хворого характерна більш швидка прогресія фіброзу порівняно з 1-м пацієнтом. При однаковій вираженості фіброзу й активності у пацієнтів одного й того ж віку, вирішальний вплив на терміни розвитку ЦП чинитиме стать пацієнта (випадки 2 і 3). Якщо порівняти випадки 2 і 6, очевидно, що чоловіча стать і високий показник активності гепатиту (випадок 2) більше значущі у передбаченні раннього розвитку ЦП, порівняно з віком пацієнта (пацієнт 2 молодший, ніж пацієнт 6). І, навпаки, у випадку приблизно однакової активності гепатиту (пацієнти 1 і 6), ЦП розвинеться раніше у пацієнта старшого віку, який має на момент оцінки прогнозу більше виражений фіброз. Вплив віку на прогресію фіброзу особливо добре помітний при зіставленні випадків 4 і 6. Пацієнтка 4

старше пацієнтки 6 на 10 років і, незважаючи на менше виражений фіброз і активність гепатиту, прогресія фіброзу у неї відбудеться скоріше у порівнянні з пацієнткою 6.

### **Резюме**

Таким чином, найбільший вплив на прогресування фіброзу чинять вік, стать, й активність гепатиту. Комбінації вище зазначених факторів по-різному впливають на прогресування захворювання, що є важливим у процесі визначення пріоритетності надання ПВТ.

### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. Оцінка фіброзу печінки як головної складової природного перебігу хронічного гепатиту С залежно від віку/ В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. О. Мірошниченко, А. Ю. Лях. *Природно-осередкові інфекції: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів (Ужгород, 17-18.05.2012 р.)*. Ужгород, 2012. С. 264- 265. *(Особисто здобувачем зіставлені стадія фіброзу з віком хворих, проведена статистична обробка отриманих результатів)*.

2. Потій В. В., Зайцев И. А., Кириенко В. Т. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных. *Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 12-13.03.2015р.)*. Харків, 2015. С. 192-195. *(Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з віком та статтю хворих)*.

## РОЗДІЛ 5

### МОДЕЛЮВАННЯ ДИНАМІКИ ПОПУЛЯЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ ПРИРОДНОМУ ПЕРЕБІГУ НСВ- ІНФЕКЦІЇ ТА ПІД ВПЛИВОМ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

У 2015 році ВООЗ була запропонована Програма (стратегія) елімінації вірусних гепатитів, яка розрахована на 15 років. У ній визначений комплекс першочергових дій, які мають бути здійсненими країнами, які підтримали цю Програму, зокрема й Україною. Така стратегія спрямована на значне зниження рівня захворюваності та смертності, пов'язаної з вірусними гепатитами. Її цільовими показниками є зниження кількості нових випадків інфікування вірусними гепатитами В і С на 30 % до 2020 року і на 90 % до 2030 року, зниження смертності від кінцевих стадій захворювання печінки на 10 % і на 65 % до 2020 і 2030 року відповідно (рис. 5.1).

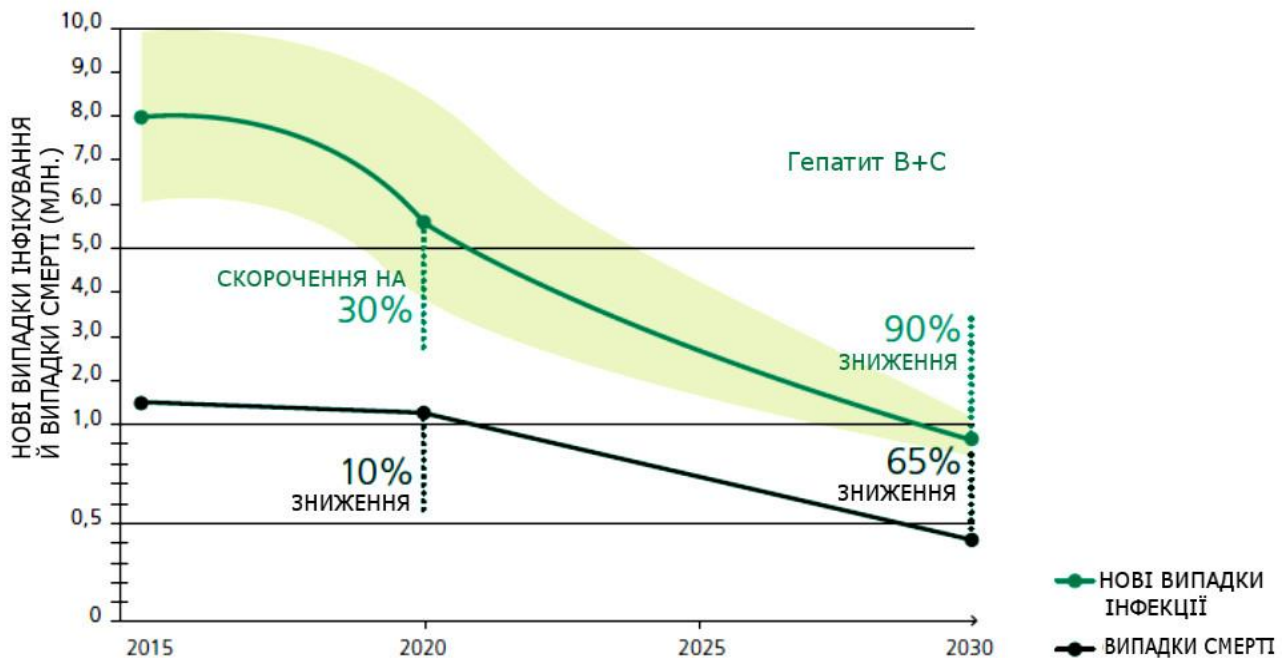


Рис. 5.1 - Цільові показники ВООЗ щодо скорочення нових випадків інфекції та смерті від хронічного гепатиту В і С.

Очевидно, що для уточнення можливості виконання цієї Програми в Україні, слід, передусім, оцінити динаміку популяції хворих на ВГС при природному перебігу захворювання, тобто без урахування впливу на неї ПВТ, яка проводилась. Другим етапом буде оцінка впливу різних варіантів ПВТ на популяцію хворих із подальшою рекомендацією про використання кращої стратегії лікування, яка дозволяє досягти поставлених у Програмі ВООЗ цілей [181, 182, 183].

Тому ми, передусім, намагалися побудувати модель природного перебігу ВГС для всієї популяції хворих на ВГС в Україні (виявлених і до сих пір не виявлених), яка охоплювала б 2011-2030 роки.

### **5.1 Модель природного перебігу вірусного гепатиту у популяції хворих на ВГС в Україні**

Базуючись на даних про розповсюдженість маркерів ВГС в Україні, при побудові моделі ми виходили із припущення, що ВГС інфіковано 3 % української популяції, що складало біля 1,5 млн осіб на початок 2011 року.

Оскільки розроблена нами модель залучає всю популяцію хворих на ВГС в Україні, збільшення кількості пацієнтів у ній можливе тільки за рахунок нових випадків інфікування раніше здорових людей ГГС із подальшою трансформацією його у частки пацієнтів у хронічний (рис. 5.2). Усі ці пацієнти, зрозуміло, не мають фіброзу (стадія F0 за шкалою METAVIR).

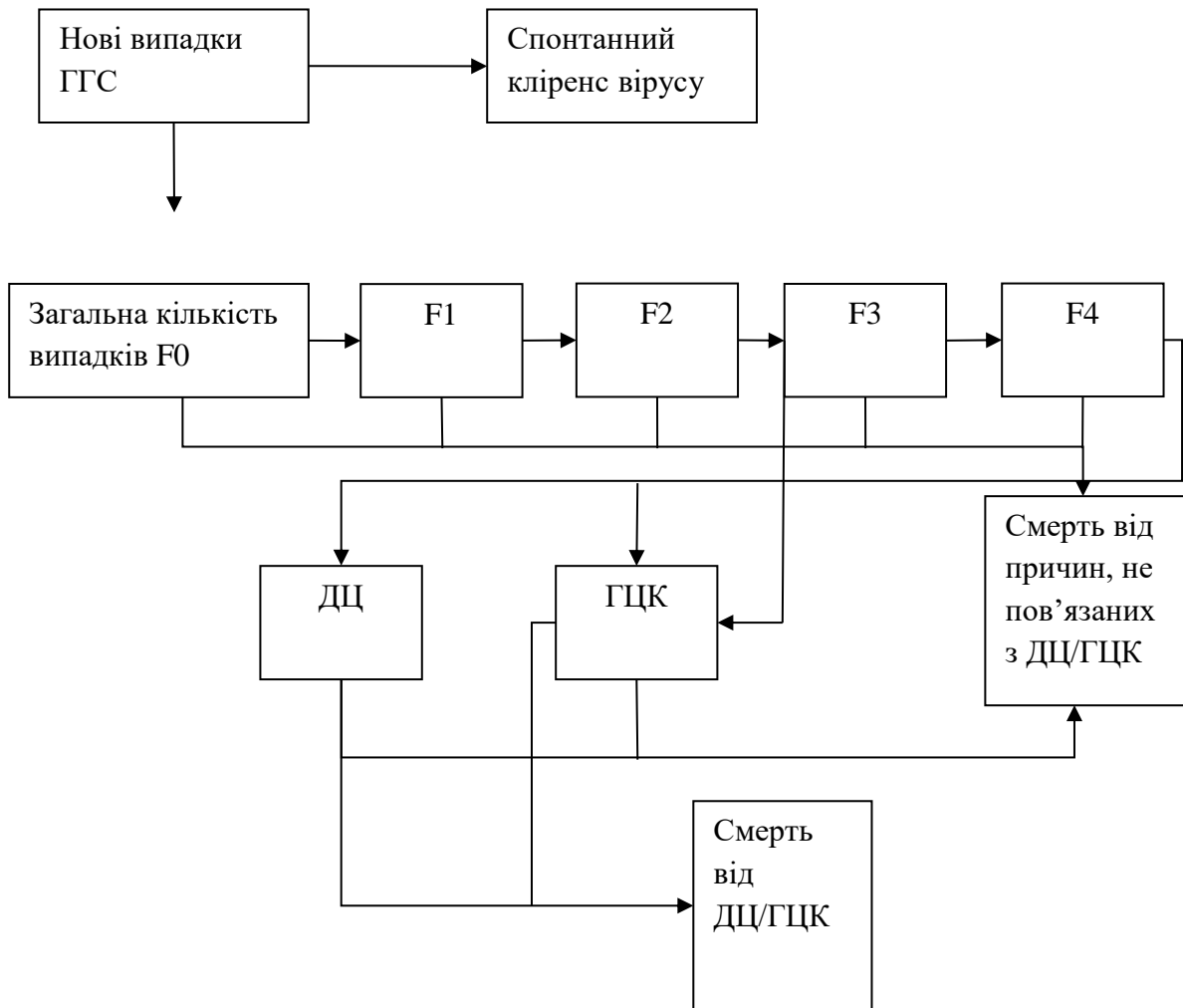


Рис. 5.2 - Модель природного перебігу захворювання для всієї популяції хворих на ХГС в Україні.

Кількість нових випадків ХГС вважали рівній 80 % від кількості зареєстрованих випадків ГГС за певний рік, ґрунтуючись на тому, що середня частота трансформації гострого гепатиту у хронічний складає, за різними даними, від 75 % до 85 %. Оскільки, за наявними літературними даними, на один жовтяничний випадок ГГС припадає ще від 6 до 8 випадків, які проходять без жовтяниці, кількість знову інфікованих у моделі вважали тотожною зареєстрованій захворюваності, помноженій на 7. Як джерело даних про захворюваність на ГГС з 2003 до 2017 рік, використовували дані Центру громадського здоров'я України. Оскільки наша модель охоплює більший часовий проміжок, захворюваність розраховували на основі рівняння, отриманого шляхом

нелінійного регресійного аналізу залежності реальної захворюваності на ГГС від року спостереження (рівняння 5.1):

$$Z = \exp(123,1263 - 0,0610 * x), \text{ де} \quad (5.1)$$

Z- захворюваність на ГГС, x- рік спостереження

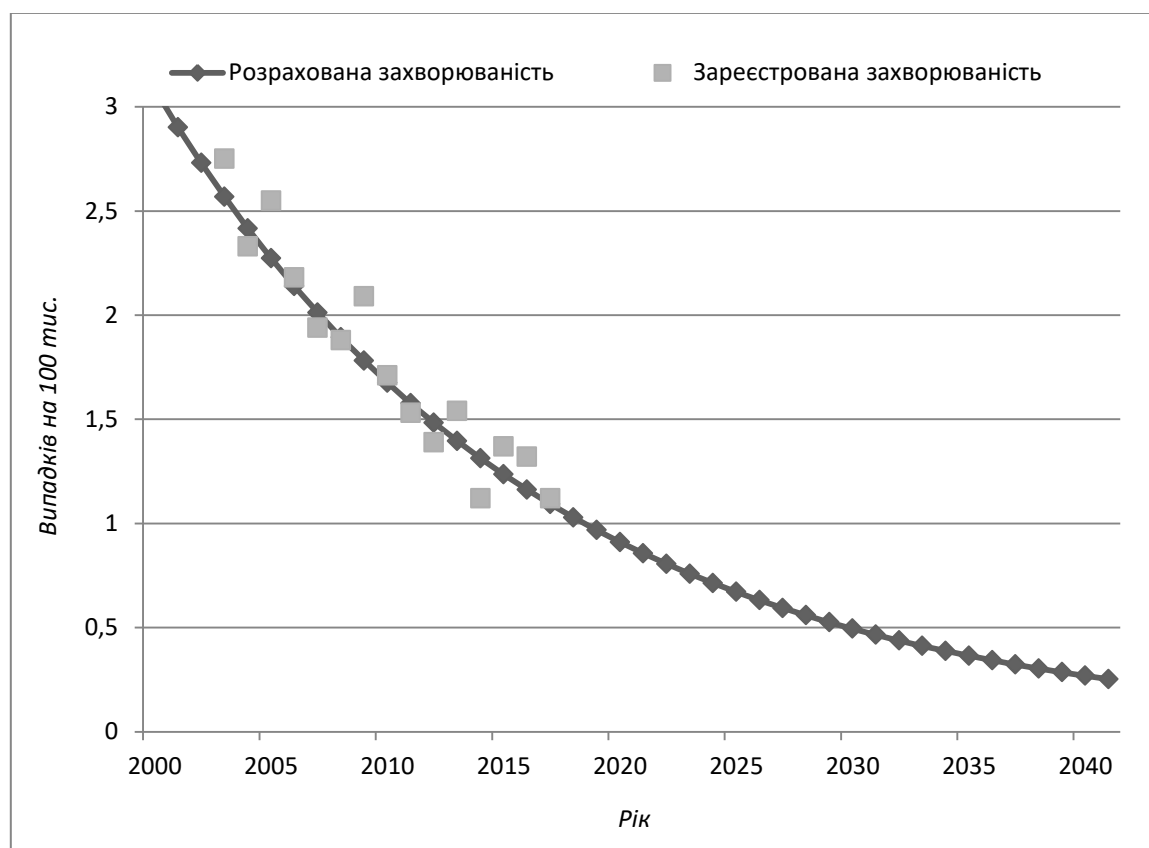


Рис. 5.3 - Розрахункова (ромби) та зареєстрована (квадрати) захворюваності на ГГС ( $p < 0,01$ ,  $R = 0,95$ ).

Віковий розподіл випадків ГГС вважали пропорційним даним про віковий розподіл випадків гострого гепатиту у популяції хворих на ГГВ і ГГС у Донецькій області (див. Розділ 3).

Показники смертності від кінцевих стадій захворювання печінки (ДЦ і ГЦК), отримані шляхом моделювання, верифікували за даними «Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України» про смертність від ЦП в Україні. Згідно з опублікованими даними, смертність, пов'язана з хворобами органів травлення, посідає четверте місце у структурі всіх причин смерті. При

цьому показник смертності від фіброзу і ЦП складає близько 30,5 на 100 тис. населення, що становить близько 50 % від причин смерті, пов'язаних із захворюваннями органів травлення.

## 5.2 Моделювання прогресування захворювання

Через відсутність будь-яких даних, що дозволили б оцінити динаміку прогресування захворювання у хворих на ВГС в Україні, ми скористались повіковими коефіцієнтами прогресування фіброзу, опублікованими у праці Н. Razavi зі співавт. (табл. 5.1) [166].

Дані про зареєстровану кількість нових щорічних випадків ГЦК (за статтю) і випадків смерті від раку печінки за 1999-2009 роки були взяті згаданими авторами із бази епіднагляду США та використані з метою оберненого обчислення частот прогресування фіброзу. Припускалось, що ГЦК складає 90 % усіх випадків раку печінки, а 36 % - 40 % випадків ГЦК пов'язані з HCV. Повікові коефіцієнти прогресування були позичені згаданими авторами з результатів британських досліджень та використані при оберненому розрахунку частот прогресування фіброзу [184]. Таким чином, модель прогресування фіброзу розраховувалась шляхом множення загальної кількості випадків на певній стадії захворювання на швидкість прогресування до наступної стадії [184]. Автори роблять висновок, що отримані ними частоти прогресування фіброзу є універсальними й можуть використовуватись для побудови національних моделей, якщо дані для побудови таких відсутні.

Частота декомпенсації ЦП у нашій моделі складає 7,2 %, а смертності від ЦП- 34,3 % для змішаної популяції населення. Дані були запозичені з праці К. М. Fleming зі співавт. [185].

Під час побудови моделі ми не враховували інших можливих причин летальних випадків у хворих на ВГС, крім смерті внаслідок декомпенсації ЦП і ГЦК, або досягнення віку старше 75 років безвідносно статі пацієнта.



Таблиця 5.1

**Частоти прогресування фіброзу, розвитку ГЦК залежно від віку і статі (%/5-річний інтервал)**

Вік	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	+85
<b>Частота прогресування для чоловіків (%)</b>																		
F0-F1	5,3	5,3	6,4	6,4	5,2	5,2	3,8	3,8	13,9	13,9	17,1	17,1	19,4	19,4	21,8	21,8	17,9	17,9
F1-F2	3,8	3,8	4,7	4,7	3,8	3,8	2,7	2,7	10,1	10,1	12,4	12,4	14,1	14,1	15,8	15,8	13,0	13,0
F2-F3	5,4	5,4	6,6	6,6	5,3	5,3	3,9	3,9	14,3	14,3	17,5	17,5	19,9	19,9	22,4	22,4	18,3	18,3
F3-F4	0	0	0,8	0,8	2,5	2,5	5,7	5,7	8,8	8,8	4,8	4,8	9,9	9,9	19,1	19,1	19,1	19,1
F3-ГЦК	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3
F4-ГЦК	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,9	0,9	1,4	1,4	2,4	2,4	3,9	3,9	3,9	3,9
<b>Частота прогресування для жінок (%)</b>																		
F0-F1	4,4	4,4	5,4	5,4	4,3	4,3	3,1	3,1	11,6	11,6	14,3	14,3	16,2	16,2	18,2	18,2	14,9	14,9
F1-F2	3,2	3,2	3,9	3,9	3,1	3,1	2,3	2,3	8,4	8,4	10,4	10,4	11,7	11,7	13,2	13,2	10,8	10,8
F2-F3	4,5	4,5	5,5	5,5	4,4	4,4	3,2	3,2	11,9	11,9	14,6	14,6	16,6	16,6	18,6	18,6	15,3	15,3
F3-F4	0	0	0,6	0,6	2,1	2,1	4,7	4,7	7,4	7,4	4,0	4,0	8,3	8,3	15,9	15,9	15,9	15,9
F3-ГЦК	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
F4-ГЦК	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,7	0,7	1,2	1,2	2,0	2,0	3,3	3,3	3,3	3,3

Основні відмінності розробленої нами моделі від найближчих прототипів такі. Відправною точкою моделювання є 2011 рік, а не 1950-й. Як відзначалось вище (підрозділ 1.3), це пов'язано з обмеженим набором даних (захворюваність, смертність, частота ГЦК і ЦП, пов'язаних із HCV-інфекцією), які дозволили б достатньо чітко, методом оберненого проєкційного розрахунку визначити час «першого» випадку ХГС в Україні.

По-друге, через відсутність систематичної реєстрації випадків ХГС в Україні, при щорічному розподілі нових випадків ХГС за віковими групами в моделі, ми відштовхувались від достатньо надійних даних про віковий розподіл гострого гепатиту в Україні, вважаючи, що різницею у 6 місяців, які відділяють початок ГГС від його трансформації у ХГС у частини хворих із ГГС, можна знехтувати (підрозділ 3.1).

По-третє, у нашій моделі прогресування фіброзу розраховувалось для змішаної популяції як сума частот прогресування фіброзу, помножених на коефіцієнт питомої ваги чоловіків і жінок у загальній популяції інфікованих (0,61 і 0,39 для чоловіків і жінок відповідно). Таким чином, ми врахували показаний нами вище (підрозділ 3.2.1) вплив статі на ризики прогресування захворювання.

По-четверте, ми не враховували вплив загальної смертності від усіх причин за віком і статтю, вважаючи, що в умовах невизначеності, пов'язаної з обмеженою кількістю даних, які описують епідеміологію ВГС в Україні, коректування за загальною смертністю навряд чи поліпшить результати моделювання і, одночасно, зробить модель менш точною, оскільки в Україні відсутні дані про прогноз усіх видів смертності на найближчі 20 років.

По-п'яте, враховуючи нижчу середню тривалість життя в Україні (70,4 років за даними Державної служби статистики) порівняно з більшістю країн Європи і США, останньою віковою категорією у нашій моделі з п'ятирічними інтервалами ми обрали вік 75 років, вважаючи, що таким чином вдасться уникнути хоча й незначного, але не виправданого збільшення кількості летальних випадків від ЦП і ГЦК, пов'язаних із можливістю прогресування захворювання у наступні 10 років, якщо користуватись віковою межею у 85 років.

Нарешті, по-шосте, при визначенні впливу на чисельність і структуру популяції хворих на ХГС в Україні, ми не розглядали варіанти лікування з використанням PegINF та альтернативні стратегії у вигляді збільшення ефективності або збільшення ефективності плюс охоплення лікуванням. Ми виходили з принципу, що наші пацієнти будуть отримувати найбільш ефективне лікування, але в умовах обмежених фінансових ресурсів. Таким чином, основною стратегією лікування ми вибрали ту, яка б дозволяла при мінімальних витратах досягти цілей елімінаційної Програми. Як альтернативні стратегії розглядали варіанти лікування, що дозволили б здолати недоліки основної стратегії за відсутності чи мінімальному збільшенні вартості лікування.

### 5.3 Результати моделювання природного перебігу гепатиту у популяції хворих на гепатит С в Україні

На 2011 рік при природному перебігу захворювання популяція хворих на ХГС в Україні складала 3 % від загальної кількості населення або близько 1,5 млн осіб. Близько третини пацієнтів до цього часу, згідно з нашими даними, мала тяжкий фіброз або ЦП (рис. 5.4).

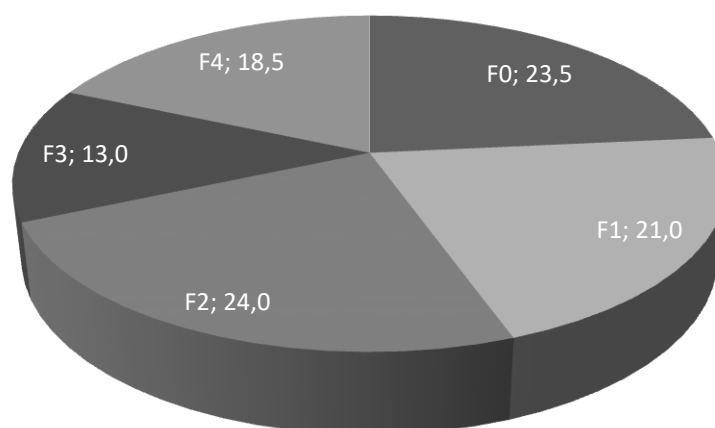


Рис. 5.4 - Питома вага хворих із різними стадіями фіброзу в 2011 році.

Згідно з розробленою моделлю, при природному перебігу захворювання у наступні 19 років кількість хворих із початковими стадіями фіброзу печінки має

зменшитись, а з тяжким фіброзом/ЦП, навпаки, збільшитись (рис. 5.5). Зміна кількості хворих із термінальними стадіями захворювання печінки (ДЦ і ГЦК), як і пов'язана з ними летальність, не такі динамічні, однак, мають стійку тенденцію до зростання.

Чисельність усієї популяції хворих на ХГС в Україні, згідно з нашою моделлю, буде знижуватись (табл. 5.2). До 2030 року її розмір скоротиться на 25 %, при цьому пацієнти з тяжким фіброзом і ЦП будуть складати 57 % популяції, що майже вдвічі більше порівняно з 2011 роком (разом із ДЦ і ГЦК – 61 % (рис. 5.6)).

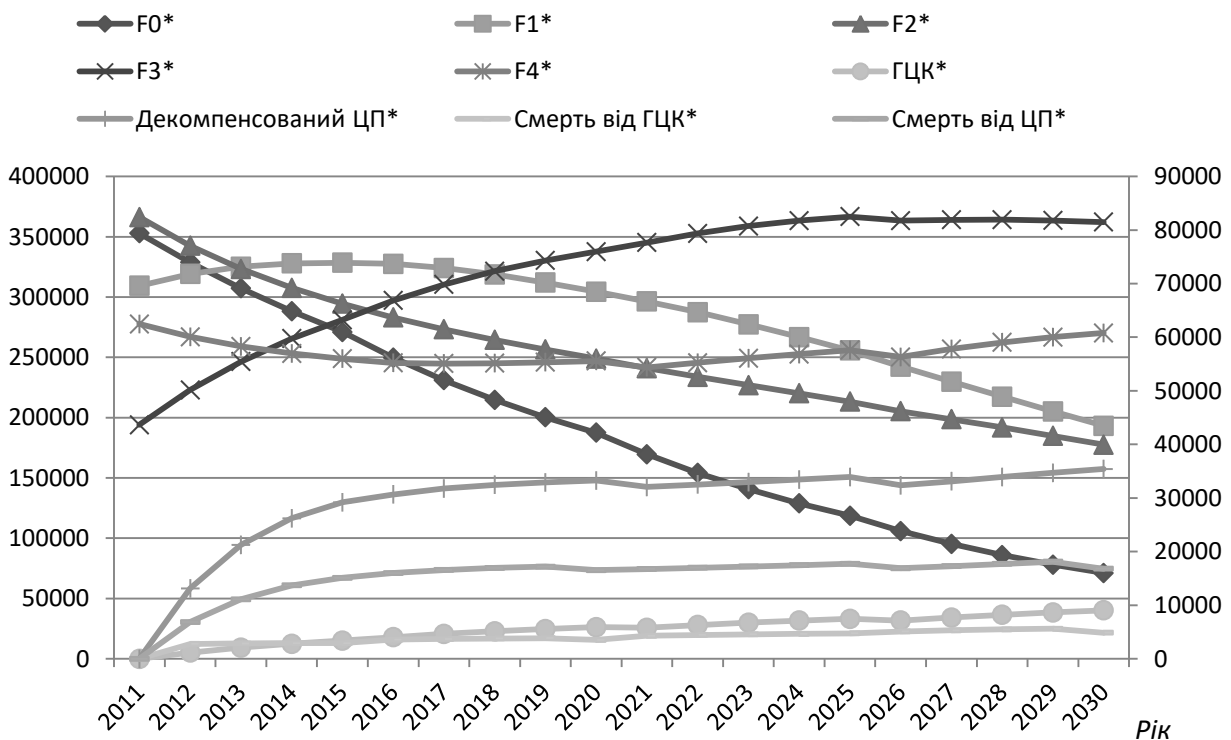


Рис. 5.5 - Прогнозовані зміни природного перебігу з 2011 до 2030 року з урахуванням нових випадків захворювання.

Примітка: \*- дані мають проєкцію на праву вісь. Будь які дані про чисельність пацієнтів з ДЦ, ГЦК, а також смертності від ДЦ та ГЦК в Україні відсутні, тому ріст цих показників з 2011 по 2015 рік відображає природній перебіг захворювання виходячи з чисельності популяції хворих на гепатит С та встановленого розподілу стадій фіброзу на 2011 р.

Таблиця 5.2 - Порівняння прогнозованої кількості інфікованої популяції у 2011, 2015, 2020 і 2030 роках із урахуванням нових випадків захворювання на ХГС

Характеристика популяції	Рік			
	2011	2015	2020	2030
Загальна чисельність інфікованої популяції	1500000	1456449	1364501	1118530
Кількість хворих зі стадією фіброзу F0	352844	271028	187491	71054
Кількість хворих зі стадією фіброзу F1	309357	328450	304353	193143
Кількість хворих зі стадією фіброзу F2	366210	294481	248961	177555
Кількість хворих зі стадією фіброзу F3	193973	281048	337587	362130
Кількість хворих із компенсованим ЦП	277616	248846	246974	270220
Кількість хворих із ДЦ	–	29201	33251	35407
Кількість хворих із ГЦК	–	3395	5885	9021
Кількість померлих за рік від ДЦ	–	15088	16545	16792
Кількість померлих за рік від ГЦК	–	2898	3510	4860

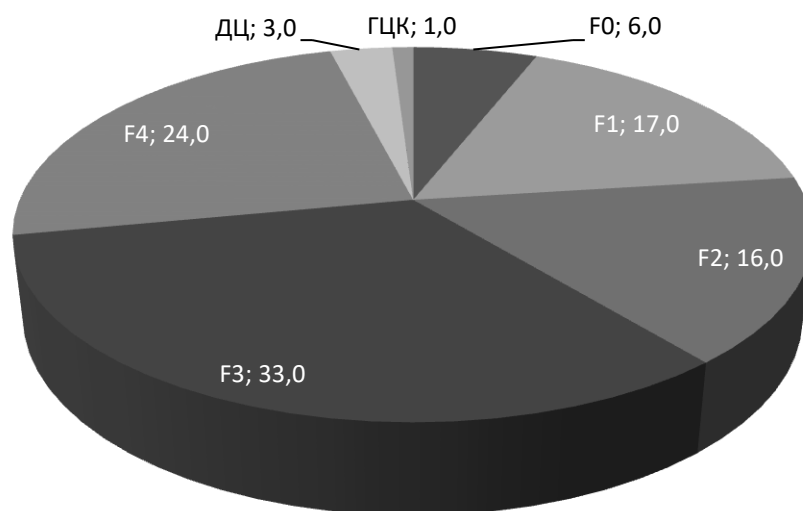


Рис. 5.6 - Питома вага хворих із різними стадіями фіброзу в 2030 році (розрахункові дані).

Відповідно до результатів моделювання, більша частина летальних випадків, пов'язаних із кінцевими стадіями захворювання печінки, припаде на вік старше 55 років, причому від 2011 до 2030 року частка пацієнтів старшого віку серед померлих буде збільшуватись. Так, якщо з 2012 до 2020 року частка померлих до 50 років буде складати 34 %, то з 2021 до 2030 року цей показник зменшиться до 14 %, і навпаки, частка померлих у віці старше 60 років збільшиться з 36 % до 56 %. Таким чином, превалювання летальності від ЦП над захворюваністю ГГС призведе не тільки до скорочення чисельності популяції інфікованих, але й до старіння останньої (рис. 5.7)

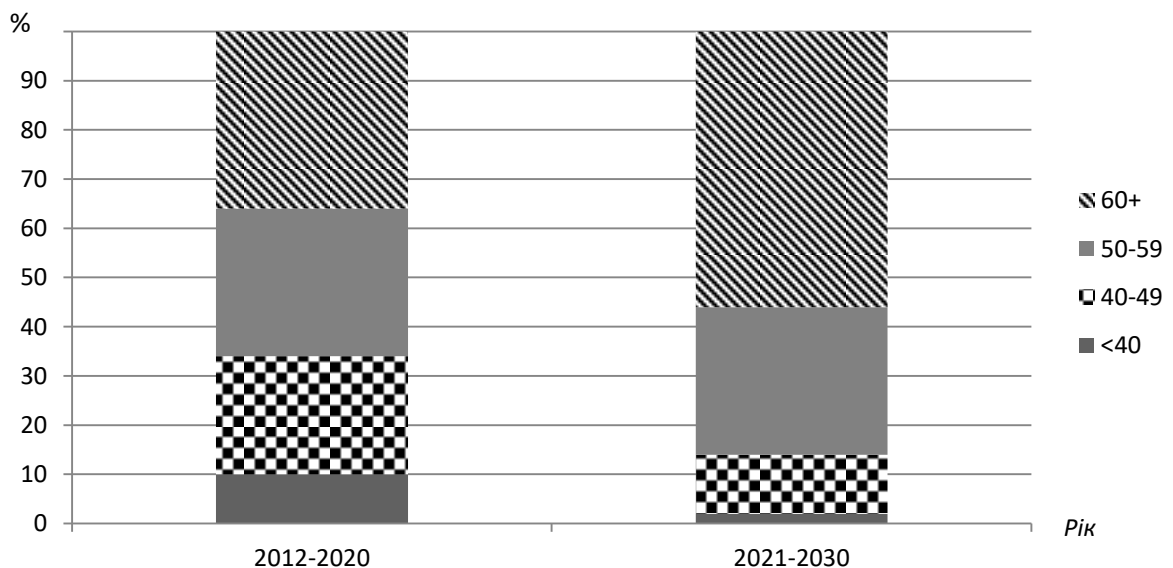


Рис. 5.7 - Прогнозована зміна питомої ваги пацієнтів із ХГС різних вікових груп у структурі летальності від ДЦ і ГЦК за період 2012-2020, 2021-2030 рр.

З метою верифікації показників летальності, отриманих шляхом моделювання, ми порівняли їх з опублікованими Українським інститутом стратегічних досліджень МОЗ України даними про смертність від захворювань органів травлення в Україні за 2012 - 2016 рік, яка склала за цей період близько 120 тис. осіб, з урахуванням чисельності населення за кожний рік спостереження. Приблизно 50 % із них, або близько 60 тис. осіб, загинуло від фіброзу і ЦП неалкогольної етіології. Згідно з розробленою нами моделлю за аналогічний період мали б померти близько 63 тис. хворих. Зіставлення наявних статистичних

і розрахункових даних за роками показує достатньо добре співпадіння результатів (рис. 5.8): коефіцієнт кореляції ( $r$ ) склав 0,6118, коефіцієнт множинної детермінації ( $R^2$ )=0,3744, ( $p < 0,05$ ). Це дозволяє нам вважати, що розроблена модель відбиває особливості природного перебігу гепатиту С в Україні і може бути використана для можливості досягнення цілей Програми ВООЗ щодо елімінації ВГС у країні.

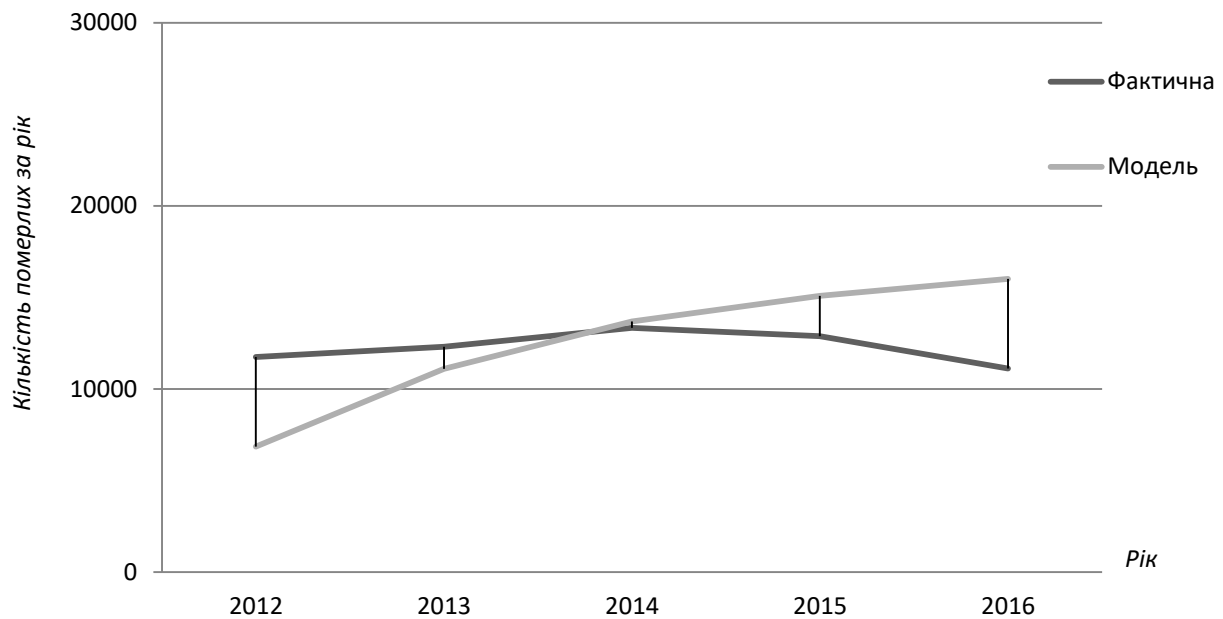


Рис. 5.8 - Кількість померлих від цирозу печінки в Україні (2012-2016 рр.) згідно зі статистичними даними і результатами моделювання.

Таким чином, відповідно до результатів моделювання, при природному перебігу захворювання з 2011 до 2030 рр. чисельність хворих на ХГС в Україні повинна зменшитись винятково за рахунок превалювання летальності від кінцевих стадій захворювання печінки над захворюваністю ХГС. Згідно з розрахунковими даними, за цей час можуть загинути 381605 пацієнтів. Це робить дуже актуальною для України реалізацію Програми ВООЗ щодо елімінації вірусного гепатиту. Якщо Програма виконуватиметься, то зниження летальності на 65 % за період 2016-2030 рр. буде рівнозначним збереженню життя більше 116 тис. хворих (рис. 5.9). Але втрати від гепатиту за 19 років все одно можуть

скласти 264732 людини! Очевидно, якщо вдасться добитися зниження летальності на 65 % раніше 2030 року, кількість летальних випадків буде менше.

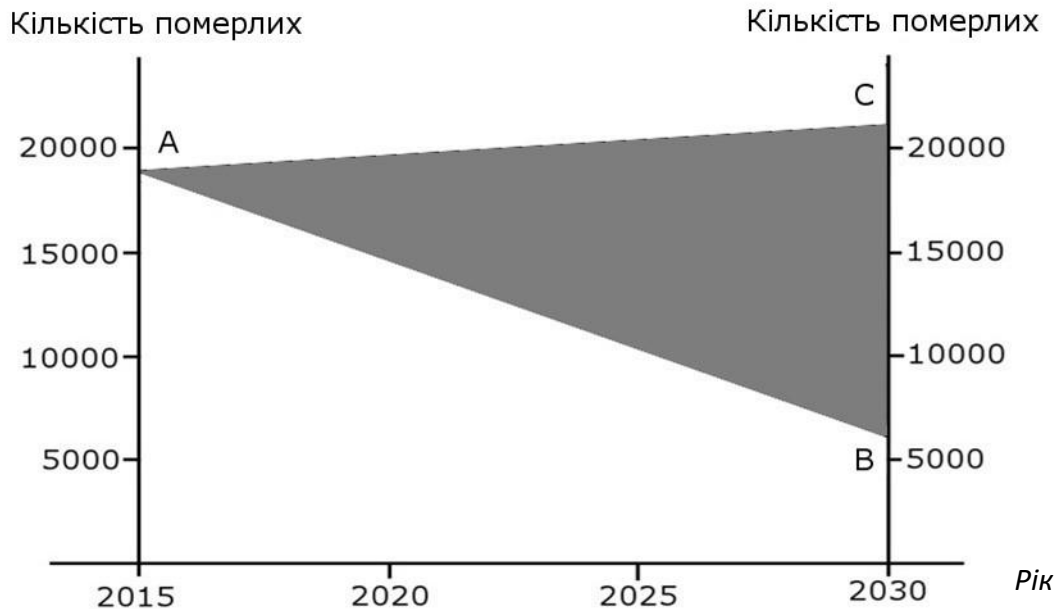


Рис. 5.9 - Прогнозована кількості померлих від ХГС в Україні за 2015-2030рр., для природного перебігу захворювання й у разі виконання Програми ВООЗ щодо елімінації ВГС: (A) кількість померлих у 2015 році; (B) прогнозована кількість померлих, за умови здійснення елімінаційної Програми; (C) - при природному перебігу захворювання; Площа сірого трикутника відповідає кількості збережених життів.

#### **5.4 Прогнозований вплив використовуваної ПВТ на природний перебіг ХГС і чисельність хворих**

На початок 2017 року в Україні було офіційно зареєстровано 104879 пацієнтів, які претендують на безкоштовне лікування у рамках державної Програми. Це близько 7 % від передбачуваної кількості інфікованої популяції. У 2016 році за рахунок держави було проліковано 1768 осіб комбінацією



SOF+RBV+PegINF, це склало 1,7 % від кількості хворих, які були зареєстровані. Із них 95,2 % досягли СВВ.

Якщо у майбутньому темпи лікування не зміняться (складатимуть близько 2000 осіб на рік), то до 2030 року пролікуються майже 30 тис. осіб, а це складе близько 30 % від уже зареєстрованих хворих або тільки 2 % від кількості інфікованої популяції в Україні. Ми вирішили розглянути оптимістичніший варіант, коли за ці роки буде пролікована вся популяція уже виявлених і зареєстрованих пацієнтів. У цьому випадку, з 2016 до 2030 року щорічно необхідно було б надавати лікування 6668 хворим (відому кількість хворих ми округлили до 100 тисяч).

Згідно з результатами моделювання, це дозволить скоротити загальну кількість померлих від ДЦ і ГЦК лише на 6,6 % у порівнянні з природним перебігом захворювання. Частка хворих із тяжким фіброзом/ЦП зменшиться лише на 3 % і складе 54 % до 2030 року, порівняно з 57 % при природному перебігу, до того ж питома вага хворих із ДЦ і ГЦК не буде відрізнятися від такої при природному перебігу захворювання (табл. 5.3).

Таким чином, збільшення охоплення лікуванням у 3,3 раза, порівняно з кількістю пацієнтів, які отримали терапію за бюджетні кошти у 2016 році, не приведе до значущих змін у динаміці інфікованої популяції та не дозволить досягти цілей елімінаційної Програми ВООЗ.

У зв'язку з цим нашою наступною задачею було розв'язання питання про те, як багато пацієнтів мають отримувати лікування щорічно протягом 2016-2030 років для досягнення поставлених у елімінаційній Програмі цілей.

Таблиця 5.3 - Порівняльна характеристика інфікованої популяції при природному перебігу захворювання та у випадку надання лікування всім хворим, зареєстрованим в Україні на початок 2015 року

Показник	Популяція хворих на гепатит С	
	При природному перебігу	У випадку надання лікування
Популяція хворих у 2015 році	1456449	
З них F0/F1/F2/ F3/F4/ДЦ/ГЦК (%)	18,6/22,6/20,2/19,3/17,1/2,0/0,2	
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	29201/3395	
Кількість нових випадків ХГС	30732	
Кількість пролікованих хворих	0	100000
Кількість вилікованих	0	92519
Кількість померлих хворих від ДЦ і ГЦК	323427	302011
Кількість померлих після досягнення віку 75+	83365	75725
Кількість хворих із прогресування захворювання із F2 у F3/F4	478494	478494
Популяція хворих у 2030 році	1118530	1049169
З них F0/F1/F2/ F3/F4/ДЦ/ГЦК (%)	6,3/17,3/15,9/32,4/ 24,1/3,2/0,8	6,8/18,4/16,9/31,8/ 22,3/3,0/0,8
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	35407/9021	31263/8110
Кількість збережених життів	0	21416
Кількість померлих у 2015 році	17986	17986
Кількість померлих у 2020 році абс./у % відносно 2015 року	20055/ 111,5	19423/ 107,9
Кількість померлих у 2030 році абс./у % відносно 2015 року	21652/ 120,3	19121/ 106,3

### 5.5 Оцінка впливу різних варіантів ПВТ на популяцію хворих на ХГС в Україні згідно з моделлю

Досягнення глобальної мети - елімінації ВГС до 2030 року, згідно з Програмою ВООЗ, передбачає, у тому числі, необхідність забезпечення доступу пацієнтів до сучасної високоефективної терапії в обсязі, який забезпечує зниження летальності як мінімум на 65 % до 2030 року.

При моделюванні впливу ПВТ на популяцію хворих на ВГС в Україні, ми виходили із таких початкових припущень:

1. Пацієнти будуть отримувати лікування тільки ППД
2. Частота СВВ безвідносно генотипу вірусу буде складати 95 % у хворих без ЦП і 90 % - у пацієнтів з ЦП.
3. Оскільки Україна належить до країн з обмеженими фінансовими можливостями, витрати на лікування мають бути мінімізовані та рівномірно розподілені на весь час виконання Програми.

Ми вважали за необхідне відповісти на такі питання:

1. Яка мінімальна кількість та яких пацієнтів має бути пролікована щорічно протягом 2016-2030 року для досягнення поставлених елімінаційною Програмою цілей (стратегія №1)?
2. У чому полягатимуть переваги та недоліки стратегії №1?
3. Чи можливі альтернативні стратегії (стратегія №2), які б зберігали переваги та були позбавлені недоліків стратегії №1? При цьому витрати мають залишатися на рівні стратегії №1.

Оскільки ефективність елімінаційної Програми ВООЗ оцінюється за динамікою летальності, відповідь на перше питання здається очевидною: найменш витратним варіантом реалізації Програми буде стратегія, що припускає лікування пацієнтів, які знаходяться у зоні ризику розвитку летального випадку, а саме хворих із тяжким фіброзом і ЦП. Мінімальна кількість пацієнтів із F3/F4, які повинні отримувати лікування за 15 років, щоб досягти цілей елімінаційної Програми, еквівалентна мінімальним витратам на реалізацію Програми.

Розглянемо докладно умови реалізації стратегії № 1. Лікування отримуватимуть тільки хворі з тяжким фіброзом, компенсованим ЦП (F3/F4). Протягом 15 років (з 2016 до 2030 року) кількість пролікованих хворих буде постійною. Кінцевою метою є зниження летальності на 65 % порівняно з 2015 роком.

Моделювання показало, що в рамках стратегії №1 для зниження летальності на 65 % до 2030 року необхідно щорічно надати лікування 41 тис. пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП (по 20500 тис. хворих із кожною стадією). Це дозволить знизити кількість летальних випадків, яка прогнозується, на 66,2 %: з 17986 у 2015 році до 6069 – у 2030. Щорічне лікування 41 тис. хворих дозволить досягти і проміжного показника ВООЗ: кількість померлих у 2020 році знизиться на 10,1 % порівняно з 2015 роком і складе 16168 (рис. 5.10, табл. 5.6). Таким чином, ця стратегія дозволяє досягти як проміжних, так і кінцевих цільових показників із мінімальними витратами. Загальна кількість хворих, які мали отримати лікування з 2016 до 2030 року, згідно з даною стратегією, складе 615 тис. Витрати на лікування цих пацієнтів можна розглядати як мінімально можливі для реалізації елімінаційної Програми ВООЗ, надалі вони будуть еталонними.

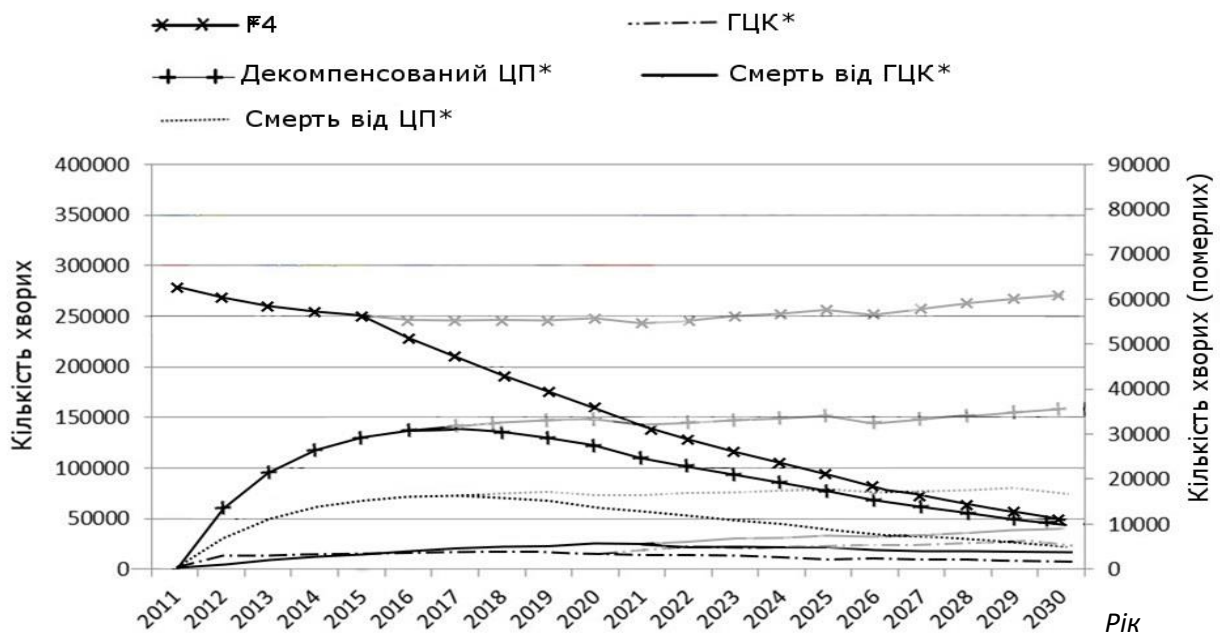


Рис. 5.10 - Моделювання динаміки популяції хворих на ХГС в Україні у випадку реалізації стратегії № 1. \*- Дані проєктуються на праву вісь. Сірим кольором позначена динаміка популяції при природному перебігу, чорним – у випадку реалізації стратегії №1

Таким чином, якщо дотримуватися стратегії №1, для зниження кількості померлих на 65 % до 2030 року, порівняно з 2015-м, з 2016 до 2030 року

необхідно пролікувати 615 тис. пацієнтів, що складе 42,2 % від кількості хворих на ВГС на 2015 рік. Вигоди від реалізації Програми очевидні: кількість померлих від ДЦ і ГЦК пацієнтів скоротиться на 123307 осіб (кількість збережених життів), а частка пацієнтів із ДЦ і ГЦК у популяції хворих у 2030 році зменшиться у 2 рази, порівняно з природним перебігом захворювання. (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 - Порівняльна характеристика інфікованої популяції при природному перебігу та в умовах застосування стратегії №1 за час виконання Програми ВООЗ

Показник	Природний перебіг	Стратегія №1
Популяція хворих у 2015 році	1456449	1456449
З них F0/F1/F2/F3/F4/ДЦ/ГЦК ( %)	18,6/22,6/20,2/19,3/ 17,1/2,0/0,2	18,6/22,6/20,2/19,3/ 17,1/2,0/0,2
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	29201/3395	29201/3395
Кількість нових випадків ХГС	30732	30732
Кількість пролікованих хворих	0	615000
Кількістьвилікуваних	0	568875
Кількість померлих хворих від ДЦ і ГЦК	323427	200120
Кількість померлих після досягнення віку 75+	83365	37794
Кількість хворих із прогресуванням захворювання із F2 у F3/4	478494	478494
Популяція хворих у 2030 році	1118530	691599
З них F0/F1/F2/F3/F4/ДЦ/ГЦК ( %)	6,3/17,3/15,9/32,4/ 24,1/3,2/0,8	10,3/27,9/25,7/27,4/ 6,8/1,4/0,5
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	35407/9021	9909/3447
Кількість збережених життів	0	123307

Слід зазначити, що досягнення цілей елімінаційної Програми не тотожно елімінації ВГС. По-перше, з 2015 до 2030 року популяція інфікованих поповниться майже 31 тис. нових хворих на хронічний гепатит (за рахунок трансформації гострого гепатиту у хронічний). По-друге, стратегія №1 не передбачає лікування пацієнтів із фіброзом F0-F2. Тому більше ніж у 478 тис.

пацієнтів із початковим м'яким/помірним фіброзом за час виконання Програми відбудеться прогресування захворювання і розвинеться тяжкий фіброз або ЦП. Такі хворі поповнять ряди пацієнтів, які вимагатимуть негайної ПВТ. Це потребує пошуку альтернативних стратегій реалізації елімінаційної Програми ВООЗ в Україні.

## **5.6 Оцінка впливу альтернативних варіантів ПВТ на природний перебіг і кількість хворих на ХГС в Україні**

Як було показано раніше, стратегія №1 дозволяє досягнути цільових показників елімінаційної Програми ВООЗ із мінімальними витратами: для цього необхідно пролікувати 42,2 % від загальної кількості інфікованих на 2015 рік, причому терапію мають одержати тільки хворі з тяжким фіброзом і ЦП. Як вже згадувалось, такий підхід призведе до того, що більше ніж у половини хворих, які не одержуватимуть ПВТ, захворювання буде прогресувати, у тому числі до F3/F4. Таким чином, вони поповнять кількість тих, хто потребує ПВТ за час виконання елімінаційної Програми.

Виходячи з цього, є сенс розглянути інші стратегії лікування, що нівелюватимуть недоліки стратегії №1 і, одночасно, дозволятимуть досягнути цілей елімінаційної Програми ВООЗ. При розробці альтернативних стратегій ми виходили з того, що витрати на лікування збільшуватись не повинні, тобто загальна кількість пролікованих хворих має бути такою ж, як і під час реалізації стратегії №1. Допускався лише перерозподіл коштів, а не залучення нових.

Нами були розглянуті такі варіанти реалізації елімінаційної Програми:

1. Стратегії з пропорційним перерозподілом коштів
  1. Пропорційний перерозподіл коштів для лікування між пацієнтами зі стадіями фіброзу F0-F4 (стратегія 2.1)
  2. Пропорційний перерозподіл коштів для лікування між пацієнтами зі стадіями фіброзу F1-F4 (стратегія 2.2)

3. Пропорційний перерозподіл коштів для лікування між пацієнтами зі стадіями фіброзу F2-F4 (стратегія 2.3)
2. Стратегії з диспропорційним перерозподілом коштів між хворими з різними стадіями фіброзу або у часі
  1. Із 2016 до 2022 і у 2023 році лікування 15 тис., 10 тис., 16 тис., і 9 тис., 12 тис., 20 тис. хворих зі стадіями захворювання F2, F3, F4 відповідно; з 2024 до 2030 року лікування 11 тис. і 30 тис. хворих із F3, F4 відповідно (стратегія 2.4)
  2. Із 2016 до 2022, у 2023 році і з 2024 до 2030 року лікування 15 тис., 10 тис., 16 тис.; 11 тис., 10 тис., 20 тис.; і 2 тис., 9 тис., 30 тис. хворих зі стадіями захворювання F2, F3, F4 відповідно (стратегія 2.5)
  3. Із 2016 до 2022, у 2023 році і з 2024 до 2030 року лікування 16 тис., 8 тис., 17 тис.; 11 тис., 9 тис., 21 тис.; і 2 тис., 9 тис., 30 тис. хворих зі стадіями захворювання F2, F3, F4 відповідно (стратегія 2.6)
  4. Із 2016 до 2022, у 2023 році і з 2024 до 2030 року лікування 2 тис., 9 тис., 30 тис.; 11 тис., 9 тис., 21 тис.; і 16 тис., 8 тис., 17 тис. хворих зі стадіями захворювання F2, F3, F4 відповідно (стратегія 2.7)
  5. Із 2016 до 2022, у 2023 році і з 2024 до 2030 року лікування 16 тис., 8 тис., 17 тис.; 3250 тис., 8 тис., 21 тис.; і 3250 тис., 9 тис., 30 тис. хворих зі стадіями захворювання F2, F3, F4 відповідно (стратегія 2.8).

Розгляньмо детальніше стратегії з пропорційним перерозподілом коштів. Як видно із Таблиці 5.5, послідовне виключення із програми лікування пацієнтів із відсутністю (стратегія 2.2) або мінімальним фіброзом (стратегія 2.3) наближає результати терапії до цільових показників: кількість померлих у 2030 році скоротиться з 14322 при реалізації стратегії 2.1 до 9859 – при реалізації стратегії 2.3. Пов'язано це зі збільшенням частки пацієнтів із тяжким фіброзом і ЦП, які отримують ПВТ. Однак, жодна із стратегій не дозволяє досягти цілей елімінаційної Програми: навіть за умов реалізації кращої стратегії 2.3, кількість летальних випадків у 2030 році знизиться лише на 55 % відносно 2015 року, що на 10 % менше, ніж показник цільової Програми.

Таблиця 5.5 - Порівняльна характеристика стратегій із пропорційним перерозподілом коштів

Показник	Природний перебіг	Стратегія		
		2.1	2.2	2.3
Кількість померлих у 2015 році	17986			
Кількість померлих у 2020 році абс./в % відносно 2015 року	20055/111,5	18487/102,7	18095/100,6	17442/96,9
Кількість померлих у 2030 році абс./в % відносно 2015 року	21652/120,3	14322/79,6	12545/69,7	9859/54,8

Краще над усе переваги і недоліки стратегій із пропорційним перерозподілом коштів видно при детальному розгляді стратегії 2.1. При цьому варіанті реалізації елімінаційної Програми лікування призначається безвідносно тяжкості фіброзу, кількість пролікованих хворих із різними стадіями фіброзу однакова, а загальна кількість та кількість тих пацієнтів, які щорічно отримують лікування, така ж, як при стратегії №1 (по 8200 пацієнтів із кожною стадією фіброзу або 41000 осіб щорічно протягом 15 років).

Як показало моделювання, реалізація стратегії 2.1 збільшить кількість хворих зі СВВ порівняно зі стратегією №1, на 9225 осіб (пов'язано з більшою ефективністю ПВТ хворих із F0-F3, ніж F4), зменшить кількість пацієнтів із прогресуванням фіброзу із F0-F2 у F3-4 на 99575 хворих. Однак, через те, що кількість пролікованих хворих із термінальними стадіями захворювання (F3/F4) зменшиться, летальність від ДЦ і ГЦК зросте на 34,8 % порівняно зі стратегією №1 (табл. 5.4). Крім того, стратегія 2.1, як й інші з пропорційним перерозподілом коштів, достатньо інертна: її реалізація відбивається на показниках летальності достатньо пізно, проміжні цілі елімінаційної Програми не можуть бути досягнуті (табл. 5.6).



Таблиця 5.6 - Динаміка інфікованої популяції при природному перебігу та при реалізації стратегій №1 та №2.1

Показник	Природний перебіг	Стратегія	
		№1	№2.1
Популяція хворих у 2015 році	1456449		
З них F0/F1/F2/ F3/F4/ДЦ/ГЦК (%)	18,6/22,6/20,2/19,3/17,1/2,0/0,2		
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	29201/3395		
Кількість нових випадків ХГС	30732		
Кількість пролікованих хворих	0	615000	
Кількість вилікуваних	0	568875	578100
Кількість померлих хворих від ДЦ/ГЦК	323427	200120	269881
Кількість померлих після досягнення віку 75+	83365	37794	56215
Кількість хворих з прогресування захворювання із F2 у F3/F4	478494	478494	378919
Популяція хворих у 2030 році	1118530	691599	604038
З них F0/F1/F2/ F3/F4/ДЦ/ГЦК (%)	6,3/17,3/15,9/ 32,4/ 24,1/3,2/0,8	10,3/27,9/25,7/ 27,4/ 6,8/1,4/0,5	2,0/15,3/14,4/ 36,7/26,6/3,9/1,1
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	35407/9021	9909/3447	23535/6421
Кількість збережених життів	0	123307	53546
Кількість померлих у 2015 році	17986	17986	17986
Кількість померлих у 2020 році абс./у % відносно 2015 року	20055/111,5	16168/89,8	18487/102,7
Кількість померлих у 2030 році абс./у % відносно 2015 року	21652/120,3	6069/33,7	14322/79,6

Враховуючи той факт, що пропорційний розподіл коштів між стадіями фіброзу F2-F4, хоч і дозволяє скоротити кількість хворих із прогресуванням захворювання, тим не менше не приводить до досягнення цільового показника ВООЗ до 2030 року. Ми припустили, що диспропорційний розподіл коштів може допомогти здолати згадані недоліки при збереженні тих же витрат на лікування. При цьому ми виходили з того, що пріоритет у лікуванні повинні мати хворі з тяжким фіброзом, як із точки зору етичної (пацієнти у групі ризику летального випадку), так і з позицій досягнення цілей елімінаційної Програми: аналіз стратегії №1 демонструє, що знизити летальність простіше над усе, сконцентрувавшись на лікуванні хворих з тяжким фіброзом/ЦП. Оскільки ми упевнились, що перерозподіл коштів на лікування хворих із F0-F1 (стратегія 2.1) знижує шанси на досягнення цільових показників, ми не розглядали більше цих пацієнтів як кандидатів на лікування у стратегіях із диспропорційним розподілом коштів. У той же час розуміючи, що кількість хворих, які потребують лікування, збільшується внаслідок прогресування фіброзу саме із F2 у F3, терапія пацієнтів з помірним фіброзом (F2) передбачалась у всіх розглянутих стратегіях. Увесь період лікування був умовно розподілений на 2 етапи. Перший переслідував дві цілі: 1) швидкого зниження летальності і досягнення проміжного цільового показника і 2) попередження прогресування фіброзу із F2 у F3. У зв'язку з цим, у всіх варіантах стратегій кількість хворих з F2 і F4, які отримували лікування, була приблизно однаковою й більшою, ніж F3 ( $F2 \sim F4 > F3$ ). Виняток склала стратегія 2.7, де співвідношення пацієнтів було  $F4 \gg F3 > F2$  (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 - Схематична характеристика досліджених стратегій із диспропорційним розподілом коштів на лікування

Стратегії	2016-2022	2024-2030
2.4	$F2 \sim F4 > F3$	$F4 \gg F3$ <del><math>F2</math></del>
2.5, 2.6, 2.8	$F2 \sim F4 > F3$	$F4 \gg F3 > F2$
2.7	$F4 \gg F3 > F2$	$F2 \sim F4 > F3$

Другий період охоплює останні 7 років Програми і спрямований на досягнення кінцевих цільових показників, що вимагає зміщення акценту на лікування хворих із F4. Уповільненню прогресування трансформації помірного фіброзу у тяжкий приділяється менше уваги. Співвідношення пацієнтів  $F4 \gg F3 > F2$ . Винятком є стратегія 2.7, де кількість хворих із F2 і F4, які отримують лікування, приблизно однакова і більша, ніж F3 ( $F2 \sim F4 > F3$ ), та стратегія 2.4, де лікування отримують тільки хворі з F3 та F4 ( $F3 < F4$ ).

Моделювання показало, що всі стратегії, крім 2.7, дозволять досягти цільового показника ВООЗ до 2030 року (табл. 5.8). А найкращою ми вважаємо стратегію 2.6, використання якої дозволить максимально скоротити кількість хворих із прогресуванням захворювання із F2 у F3.

Таблиця 5.8 - Характеристика стратегій з диспропорційним перерозподілом коштів

Показник	Стратегія №1	Стратегія				
		№2.4	№2.5	№2.6	№2.7	№2.8
Кількість померлих у 2015 році	17986	17986	17986	17986	17986	17986
Прогнозована кількість померлих у 2020 році абс./у % відносно 2015 року	16168/ 89,8	17111/ 95,1	17111/ 95,1	16977/ 94,3	14761/ 82,0	16977/ 94,3
Кількість померлих у 2030 році абс./у % відносно 2015 року	6069/ 33,7	5606/ 31,1	5721/ 31,8	5731/ 31,8	7356/ 40,8	5785/ 32,1
Кількість хворих з прогресуванням захворювання з F2 у F3	478494	39348 5	387523	382229	423607	384197

У результаті реалізації стратегії №2.6 з 2016 до 2030 року мали пролікуватися 615 тис. пацієнтів: 137 тис. (22 %) – зі стадією F2, 128 тис. (21 %) – зі стадією F3, і 350 тис. (57 %) – зі стадією F4 (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 Розподіл хворих, які потребували лікування, за роками та стадіями фіброзу згідно зі стратегією № 2.6

Рік	Стадія фіброзу					
	F0	F1	F2	F3	F4	Усього
З 2016 до 2022 щорічно	0	0	16000	8000	17000	287000
2023	0	0	11000	9000	21000	41000
З 2024 до 2030 щорічно	0	0	2000	9000	30000	287000
Усього	0	0	137000	128000	350000	615000

Застосування стратегії 2.6. з 2016 до 2023 року приведе до швидкого зниження летальності від ЦП і ГЦК, у першу чергу - за рахунок лікування хворих з тяжким фіброзом і ЦП (рис. 5.11). З 2024 року темпи зниження кількості хворих із помірним фіброзом (F2) зменшаться, бо кошти будуть перерозподілені переважно на лікування хворих з F3/F4. Але за попередні роки, за рахунок пріоритетного лікування F2 (табл. 5.8), частка хворих на помірний фіброз значно зменшиться, абсолютна кількість хворих зі стадією F2, у яких хвороба прогресуватиме у F3/F4, після 2024 року буде невеликою і мінімально впливатиме на збільшення кількості хворих із тяжким фіброзом.

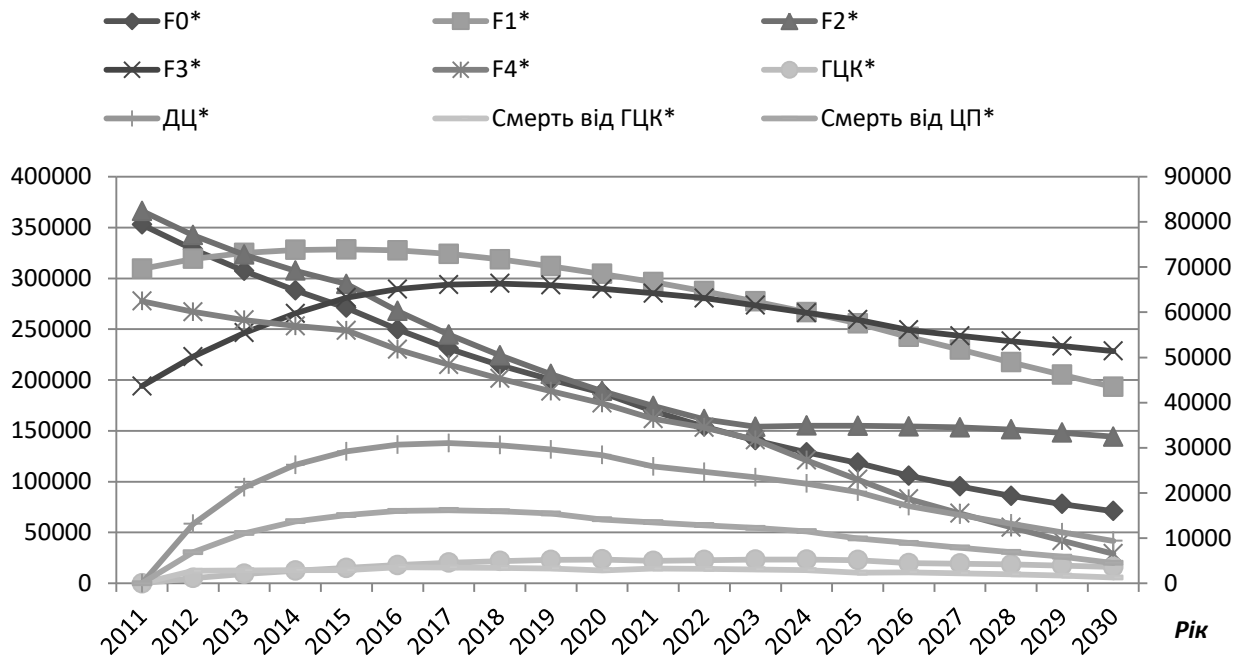


Рис. 5.11 - Динаміка популяції хворих на ХГС в Україні при застосуванні стратегії №2.6 з урахуванням нових випадків захворювання.

Примітка. \*- Дані проєктуються на праву вісь.

Порівняно зі стратегією №1, 2.6 дає можливість попередити прогресування захворювання у 96265 хворих і знизити летальність від ДЦ і ГЦК до 2030 року на 68 %, порівняно з 2015 роком, що, фактично, означає досягнення цільового показника Програми ВООЗ (табл. 5.10). Однак, як і у випадку інших стратегій з пропорційним та диспропорційним перерозподілом коштів (за винятком стратегії № 2.7), досягти проміжних цілей Програми ВООЗ до 2020 року не вдається: летальність скоротиться лише на 5,7 %, що на 4,3 % менше цільового показника ВООЗ (табл. 5.10, рис. 5.11). Тим не менше, ми вважаємо це припустимим, бо інакше знизити летальність до цільового рівня до 2030 року й, одночасно, запобігти прогресуванню захворювання у хворих з F2, не змінюючи обсяг фінансування Програми, не вдається.

Таблиця 5.10 - Характеристика інфікованої популяції при природному перебігу захворювання та у випадку використання стратегій №1, №2.1, № 2.6 за час виконання Програми ВООЗ

Показник	Природний перебіг	Стратегія		
		№1	№2.1	№2.6
Популяція хворих у 2015 році	1456449			
З них F0/F1/F2/ F3/F4/ДЦ/ГЦК (%)	18,6/22,6/20,2/19,3/17,1/2,0/0,2			
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	29201/3395			
Кількість нових випадків ХГС	30732			
Кількість пролікованих хворих	0	615000		
Кількість вилікованих	0	568875	578100	566750
Кількість померлих від ДЦ і ГЦК	323427	200120	269881	212794
Кількість померлих після досягнення віку 75+	83365	37794	56215	38664
Кількість хворих із прогресування захворювання із F2 у F3/ F4	478494	478494	378919	382229
Популяція хворих у 2030 році	1118530	691599	604038	679058
З них F0/F1/F2/F3/F4/ ДЦ/ГЦК (%)	6,3/17,3/ 15,9/32,4/ 24,1/3,2/0,8	10,3/27,9/ 25,7/27,4/ 6,8/1,4/0,5	2,0/15,3/ 14,4/36,7/ 26,6/3,9/1,1	10,5/28,4/ 21,2/33,7/ 4,3/1,4/0,5
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	35407/ 9021	9909/ 3447	23535/ 6421	4478/ 1253
Кількість збережених життів	0	123307	53546	110633
Кількість померлих у 2015 році	17986	17986	17986	17986
Кількість померлих у 2020 році абс./у % відносно 2015 року	20055/ 111,5	16168/ 89,8	18487/ 102,7	16977/ 94,3
Кількість померлих у 2030 році абс./у % відносно 2015 року	21652/ 120,3	6069/ 33,7	14322/ 79,6	5731/ 31,8

Слід вказати, що реалізація стратегії №2.6, хоча і дозволить досягти цільового показника ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки та наблизить до досягнення цільового показника щодо зниження захворюваності на ХВГС до 2030 року, тим не менше, як і стратегія №1, не приведе до елімінації ВГС в Україні. Популяція інфікованих щорічно буде поповнюватись новими випадками ХГС; майже у 230 тис. хворих до кінця виконання Програми буде тяжкий фіброз.

### **Резюме.**

Таким чином, моделювання динаміки інфікованої популяції за умов природного перебігу показало, що к 2030 року загальна чисельність інфікованої популяції скоротиться на 23 % за рахунок превалювання летальності від кінцевих стадій прогресії фіброзу над захворюваністю на ГГС. Питома вага хворих зі стадіями фіброзу F3/F4 збільшиться на 20 % і складе 56 %. Кількість летальних випадків від ДЦ й ГЦК серед хворих у віці старше за 60 років складе 56 % за останні 10 років виконання Програми ВООЗ, що на 20 % більше у порівнянні з першими 10-ма роками виконання Програми. Для того щоб вплинути на показники летальності, пов'язаної з кінцевими стадіями захворювання печінки згідно з Програмою ВООЗ, потрібно пролікувати 615 тис. хворих зі стадіями фіброзу F3/F4 або F2-F4 згідно зі стратегіями №1 і №2.6 відповідно. Й нарешті, виконання вищезазначених стратегій дозволить скоротити летальність не менш як на 65 %, але не може забезпечити елімінації ВГС в Україні.

### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году. *Гепатология*. 2017. № 4 (38). С. 6-13. (Дисертанту належить ідея розраховання мінімальної кількості хворих, яких потрібно щорічно лікувати, для того щоб досягти цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).

2. Зайцев И. А., Потий В. В., Кірієнко В. Т. Стратегія реалізації Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року. *Інфекційні хвороби в*

*практиці лікаря інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 30–31.05.2018 р.). Суми, 2018. С. 40-42.*

*(Особисто здобувачем визначена стратегія, яка дозволить досягти цільових показників Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року).*

3. Предикторы ответа на терапию боцепревиrom и телaпревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012. №3-4 (03). С. 120-131. *(Особисто здобувачем підсумовані результати клінічних досліджень, які оцінюють ефективність телaпревіра і боцепревіра).*



## РОЗДІЛ 6

### ЕФЕКТИВНИЙ СКРИНІНГ ЯК НЕОБХІДНА УМОВА РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМИ ВООЗ ЩОДО ЕЛІМІНАЦІЇ ВГС В УКРАЇНІ

Необхідною умовою реалізації Програми ВООЗ щодо елімінації ВГС є не тільки наявність достатнього мінімуму коштів для придбання противірусних препаратів, але й достатньої кількості пацієнтів, яким би таке лікування могло бути призначено [186, 187]. Так, при реалізації в Україні Програми ВООЗ щодо стратегії №1, щорічно слід призначати лікування не менше 41 тис. хворих із тяжким фіброзом і ЦП. Однак, частка пацієнтів із F3/F4 у популяції хворих на ХГС, наприклад, у 2015 році складала тільки 36,4 %, тому, щоб призначити лікування 41 тис. пацієнтів із F3/F4, слід виявити близько 113 тис. хворих за умови, що розподіл фіброзу за стадіями серед них відповідає генеральній популяції.

Однак це не означає, що і в наступні роки треба буде виявляти по 114 тис. хворих. Оскільки з часом у популяції хворих на ВГС частка пацієнтів із F3/F4 буде збільшуватись, кількість пацієнтів, яких необхідно буде виявляти щорічно, щоб мати можливість призначити лікування 41 тис. хворих із тяжким фіброзом/ЦП, буде зменшуватись. Крім того, у деякої частки раніше виявлених хворих з початковими стадіями фіброзу, які не отримали лікування, відбудеться прогресування фіброзу із F0-F2 у F3. Це також зменшить кількість хворих, яких необхідно виявляти щорічно для лікування 41 тис. пацієнтів із F3/F4.

Виходячи з цього, ми вважали за необхідне відповісти на два питання: 1. Яку мінімальну кількість пацієнтів слід виявляти щорічно, щоб серед них була достатня кількість хворих із F3/F4, враховуючи загальну тенденцію до збільшення частки хворих із тяжким фіброзом/ЦП, а потім і прогресування захворювання серед уже виявлених хворих із мінімальним фіброзом? 2. Чи достатньо буде виявленої кількості пацієнтів, щоб реалізувати другу задачу ВООЗ щодо

елімінації ВГС до 2030 року, а саме - зменшити кількість нових випадків ВГС до цього часу на 90 %?

Мінімальну кількість хворих, яку слід виявити, щоб серед них була 41 тис. пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП, визначали за формулою:

$$X=41000*100/A - B \quad (6.1)$$

де X – кількість пацієнтів, яких необхідно виявляти щорічно; A – частка хворих із F3/F4 у популяції пацієнтів на ВГС у поточному році; B – кількість виявлених у минулі роки пацієнтів із F0-F2, у яких захворювання трансформувалось у F3 в попередньому році.

Як видно із рис. 6.1, необхідність у виявленні нових хворих із ВГС та фіброзом F0-F4 для реалізації стратегії №1 буде неупинно знижуватись із 112691 пацієнтів у 2015 році до 35859 у 2029-му. Пов'язано це як із збільшенням частки хворих із тяжким фіброзом/ЦП у генеральній популяції (36 % і 55 %, відповідно у 2015 і 2029 році), так і збільшенням кількості пацієнтів із прогресуванням захворювання у F3 серед раніше виявлених хворих із F0-F2 (219415 хворих за 2015-2029 рр.). Усього ж, для лікування 615 тис. хворих зі стадією фіброзу F3/F4 (по 41 тис. щорічно з 2016 до 2030 року), необхідно виявити 954954 пацієнтів зі стадіями фіброзу F0-F4 (65 % від чисельності інфікованої популяції на початок 2015 року).

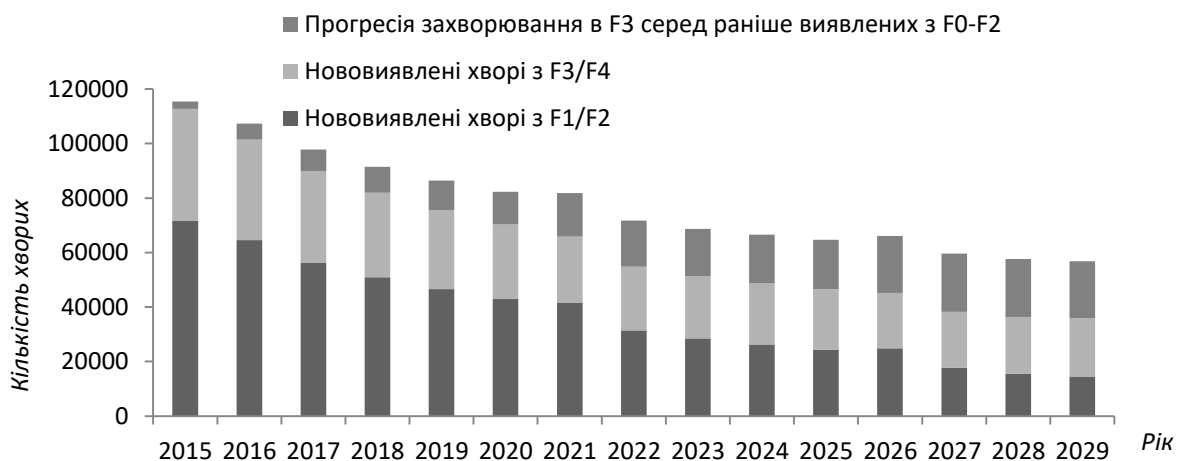


Рис. 6.1 - Щорічна кількість і структура популяції хворих, яких виявляють знову і кількість яких є достатньою для призначення лікування 41000 пацієнтів із F3/F4 згідно зі стратегією №1.

Відповідаючи на друге питання, чи достатньо буде виявленої кількості пацієнтів, щоб зменшити кількість нових випадків ВГС до 2030 року на 90 %, слід почати з того, що якби виявлення і лікування хворих не проводилось, то до 2030 року чисельність невиявленої популяції зменшилась б до 1141416 осіб. Навпаки, у випадку успішної реалізації стратегії №1, з 2016 до 2030 року було б виявлено 955 тис. хворих, із них 615 тис. із тяжким фіброзом/ЦП печінки одержали б ПВТ. З тих хворих, які залишилися невиявленими, 516479 за 15 років – 30 % (154368) можуть померти від ЦП або ГЦК, ще 3,5 % - від інших причин, не пов'язаних із захворюванням печінки (у нашій моделі - після досягнення віку старше 75 років). Таким чином, до 2030 року чисельність невиявленої популяції складе 343517 хворих або 30 % від такої при природному перебігу захворювання. Це на 20 % більше цільового показника ВООЗ і дає можливість зробити висновок, що реалізація стратегії №1, хоча і дозволить знизити летальність до необхідного рівня (65 %), тим не менше, не гарантує реалізації Програми ВООЗ в Україні у повному обсязі.

При реалізації стратегії № 2.6 кількість хворих, яких необхідно виявляти щорічно, також визначається питомою вагою пацієнтів із ЦП: у 2015 році їх було 17 %, що менше, ніж із F2 (21 %) і F3 (18 %), а співвідношення, при якому хворі мають отримати лікування з 2016 до 2022 рр. складає 2:1:2, а з 2024 до 2030 року - 1:5:15, для стадій фіброзу F2:F3:F4 відповідно.

Виходячи з цих міркувань, кількість пацієнтів, яких необхідно виявляти щорічно при реалізації стратегії №2.6, визначали за формулами: 6.2 (для 2016-2022 рр); 6.3 (для 2023 р); 6.4 (для 2024-2030 рр).

$$X_{15-21} = \frac{\left(\frac{41000}{5} * 2 - F4_{15-21}^{3 \rightarrow 4}\right) * 100}{F4_{15-21}} \quad (6.2)$$

де  $X_{15-21}$  – кількість пацієнтів, яких необхідно виявляти щорічно з 2015 до 2021 рр.;  $F4_{15-21}$  – частка хворих із F4 у популяції хворих на гепатит С із 2015 до 2021 року;  $F4_{15-21}^{3 \rightarrow 4}$  – кількість виявлених у минулі роки пацієнтів із F0-F3, у яких захворювання трансформувалось у F4 торік.

$$X_{22} = \frac{\left(\frac{41000}{14} * 7 - F4_{22}^{3 \rightarrow 4}\right) * 100}{F4_{22}} \quad (6.3)$$

де  $X_{22}$  – кількість пацієнтів, яких необхідно виявити у 2022 р.;  $F4_{22}$  – частка хворих із F4 у популяції хворих на гепатит С у 2022 році;  $F4_{22}^{3 \rightarrow 4}$  – кількість виявлених у минулі роки пацієнтів із F0-F3, у яких захворювання трансформувалось у F4 у 2022 році.

$$X_{23-29} = \frac{\left(\frac{41000}{21} * 15 - F4_{23-29}^{3 \rightarrow 4}\right) * 100}{F4_{23-29}} \quad (6.4)$$

де  $X_{23-29}$  – кількість пацієнтів, яких необхідно виявляти щорічно з 2023 до 2029 рр.;  $F4_{23-29}$  – щорічна частка хворих із F4 у популяції хворих на гепатит С із 2023 до 2029 рр.;  $F4_{23-29}^{3 \rightarrow 4}$  – кількість виявлених за минулі роки хворих із F0-F3, у яких у минулому році захворювання спрогресувало із F3 у F4.

Згідно з нашими розрахунками, проведеними у відповідності з формулами 6.2-6.4, для реалізації стратегії №2.6 з 2016 до 2030 року необхідно виявити 1133572 хворих зі стадіями фіброзу F0-F4, що на 178618 пацієнтів більше порівняно зі стратегією №1. З 337861 невиявлених хворих за 15 років 40,9 % (138221) помруть від ЦП або ГЦК, ще 5,4 % - від інших причин, не пов'язаних з захворюваннями печінки (у нашій моделі - після досягнення віку старше 75 років). Таким чином, до 2030 року чисельність невиявленої популяції складе 181332 хворих або 15,8 % від такої при природному перебігу захворювання.

Реалізація Програми ВООЗ в Україні за стратегією №2.6 є найприйнятнішою. Формально вона наближає нас до досягнення обох цільових показників: до 2030 року летальність вдасться знизити на 65 % (цільовий показник 65 %), а кількість нових випадків захворювання - на 84,2 % (цільовий показник 90 %). Одночасно з цим, стратегія 2.6 передбачає лікування значної кількості пацієнтів із F2, що дозволяє попередити небажану прогресію

захворювання у цієї категорії хворих і тим самим вигідно відрізняє стратегію №2.6. від стратегії №1.

### **Резюме.**

Таким чином, щоб пролікувати 615 тис. хворих зі стадіями фіброзу F3/F4 або F2-F4, потрібно виявити майже 955 тис. і більш ніж 1,13 млн. хворих зі стадіями захворювання F0-F4 згідно зі стратегіями №1 і №2.6 відповідно. Тим не менш, виконання жодної зі стратегій не гарантує досягнення другого цільового показника ВООЗ, а саме скорочення захворюваності на 90 %.

### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине. *Гепатологія*. 2018. № 1 (39). С. 6-11. (Особисто здобувачем розраховано мінімальну кількість хворих, яких потрібно щорічно виявляти, для того щоб мати можливість пролікувати необхідну кількість хворих з метою досягнення цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).

2. Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030. *Journal of education, health and sport*. 2018. V.8. №6. P. 324-335. (Особисто здобувачем визначені можливі стратегії виконання Програми ВООЗ з елімінації вірусного гепатиту С до 2030 року).

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХГС належить до широко розповсюджених захворювань і є серйозною проблемою для охорони здоров'я України. За даними проведених епідеміологічних досліджень, в Україні HCV інфіковано близько 3 % (1,3 млн) населення [2, 3, 4]. Здатність ВГС прогресувати у ЦП і ГЦК у кожного четвертого пацієнта веде до інвалідизації та збільшує кількість летальних випадків у популяції хворих працездатного віку, що є додатковим економічним і соціальним тягарем захворювання.

Поява вискоєфективних режимів терапії, заснованих на ППД, значно вплинула на можливість керування захворюванням, надавши гарантії вилікування більшості пацієнтів [5, 6, 7, 8]. У зв'язку з цим, ВООЗ у 2015 році прийняла Програму щодо елімінації вірусних гепатитів, яку підтримала більшість країн світу, в тому числі й Україна, і яка базується на принципах, викладених у публікації «Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action» [188, 189]. Основними цілями такої Програми є значне зниження захворюваності на ВГС і летальності, пов'язаної з кінцевими стадіями захворювання печінки до 2030 року [188].

Реалізація елімінаційної Програми вимагає, в першу чергу, розуміння масштабів епідемії ВГС у країні та пов'язаного з нею збитку. Моделювання природного перебігу вірусного гепатиту у популяції хворих на ВГС в Україні є ефективним методом оцінки тягара цього захворювання, а також дозволяє оцінити клінічну й економічну ефективність різних заходів, спрямованих на зниження захворюваності та лікування хворих.

Серед країн, де Програма успішно реалізується, слід, у першу чергу, згадати Єгипет, у якому частка пролікованих за 2016 рік склала 12 % (близько 500 тис. інфікованих HCV) [190]. На жаль, в Україні сьогодні в рамках Державної Програми лікування отримують не більше 2 тис. хворих (1768 за 2016 рік) [191],

тобто охоплення лікуванням складає близько 0,1 % інфікованої популяції за рік, що порівнюється з країнами Африки до півдня від Сахари [190].

Результати нашого дослідження показали, що при природному перебігу захворювання до 2030 року чисельність інфікованої популяції може скоротитися більше ніж на 300 тис. осіб. На жаль, відбудеться це не завдяки ефективним лікувально-профілактичним заходам, а у результаті превалювання летальності від ДЦ і ГЦК над захворюваністю на ГГС. До цього часу більшу частину хворих (57 %) будуть складати пацієнти зі стадіями фіброзу F3/F4, внаслідок чого летальність від ДЦ і ГЦК зросте на 20 % порівняно з 2015 роком. Крім того, популяція хворих постарішає, питома вага літальних випадків від кінцевих стадій захворювання печінки серед хворих, яким за 60 років, з 2021 по 2030 рік збільшиться на 20 % і складе 56 % у порівнянні з періодом до 2021 року.

Результати моделювання показують: якщо охоплення хворих лікуванням збережеться на теперішньому рівні, досягти зниження летальності, пов'язаної з захворюванням печінки, буде неможливо. І навіть якщо усі виявлені дотепер пацієнти (близько 100 тис. осіб) [192] протягом наступних 15 років одержать лікування, це не приведе до значущих змін у структурі інфікованої популяції порівняно з природним перебігом захворювання.

Очевидно, що для досягнення цільових показників ВООЗ необхідно збільшити охоплення хворих лікуванням. Якщо виходити з принципу мінімізації витрат, а це є дуже важливим для України, бо вона відноситься до країн з обмеженими матеріальними ресурсами, доцільно, в першу чергу, лікувати хворих з тяжким фіброзом або ЦП. Саме у цій групі спостерігається найбільша летальність за якою оцінюється ефективність елімінаційної Програми. Відповідно до наших розрахунків, для зниження летальності на 65 % необхідно щорічно, з 2016 до 2030 року, надавати лікування 41 тис. хворих зі стадією захворювання F3/F4, що складе, загалом, 615 тис. пацієнтів або 42 % від чисельності інфікованої популяції на 2015 рік. Однак необхідно пам'ятати, що лікування хворих тільки з важким фіброзом та ЦП асоційовано з прогресією захворювання у значної

кількості пацієнтів, у яких початково було діагностовано мінімальний та помірний фіброз і які не одержали через це терапію.

Також розвиток СВВ на лікування у хворих на ЦП не виключає подальшу прогресію захворювання, розвиток декомпенсації та ГЦК, бо питання про оборотність ЦП все ще залишається відкритим. Ряд досліджень демонструють поліпшення гістологічної картини тканини печінки у більшості пацієнтів після досягнення СВВ, і доводить, що процес фіброгенезу має двонаправлений характер, і здатний до зворотного розвитку після вилучення етіологічного фактора. СВВ асоційована з поліпшенням якості життя, зі зниженням ризику декомпенсації ЦП, ризику розвитку ГЦК, летальності [193, 194, 195, 196, 197]. Проте, для пацієнтів з ЦП ризик розвитку термінальних стадій захворювання і пов'язаних з ними випадків смерті, все ж залишається. В одному з досліджень показано, що основним чинником, що визначає зворотність фіброзу, є відсутність портальної гіпертензії у пацієнтів з «раннім» ЦП [198]. І навпаки, більш тривалий процес фіброгенезу (більше року) у пацієнтів з уже сформованим ЦП, збільшує накопичення фібрилярних колагенів високої щільності, стійких до процесів деградації колагену, що є головним чинником, який визначає незворотність фіброзу у хворих, навіть, після досягнення ними СВВ [199], а отже, збереження ризику декомпенсації. Крім того, існують докази того, що у пацієнтів з важким фіброзом або ЦП, які досягли СВВ зберігається і ризик розвитку ГЦК [200]. У мета-аналізі, що об'єднав результати 30 клінічних досліджень було показано, що захворюваність на ГЦК серед пацієнтів які досягли СВВ склала 1,05 % за рік в порівнянні з 3,3 % - у групі хворих без СВВ [201]. Таким чином, результати великих клінічних досліджень демонструють важливість СВВ для хворих на ХГС незалежно від стадії фіброзу, тим не менш, ризик прогресії захворювання для пацієнтів які мають ЦП все ж залишається, незважаючи на досягнення ними СВВ.

Таким чином, найбільш ефективна з точки зору співвідношення вартість – ефективність стратегія лікування №1, має суттєві недоліки, перш за все, за рахунок прогресування захворювання у пацієнтів, яких було виявлено, але вони



не отримали лікування через відсутність у них тяжкого фіброзу або цирозу. Якщо не збільшувати об'єм фінансування, тобто охоплення лікуванням хворих з іншими стадіями фіброзу, а задовольнятися простим перерозподілом коштів, це неминуче приведе до підвищення летальності через скорочення охоплення лікуванням хворих з тяжким фіброзом або ЦП. Перебрані нами числені стратегії, дозволили виділити компромісну (далі – альтернативну) стратегію лікування (стратегія № 2.6), застосування якої дозволить не збільшуючи об'єм фінансування наблизитися до досягнення мети ВООЗ й значно скоротити кількість хворих з прогресуванням захворювання. Альтернативна стратегія передбачає лікування хворих з 2016 до 2022 у співвідношенні 2:1:2, а з 2024 до 2030 року - 1:5:15, для стадій фіброзу F2:F3:F4 відповідно. Такий підхід забезпечить скорочення летальності на 68 % (цільовий показник 65 %) й дозволить скоротити чисельність хворих з прогресуванням захворювання на майже на 100 тис. пацієнтів. Крім того, захворюваність на ВГС скоротиться на 84 %, що на 6 % менше цільового показника ВОЗ, але на 14 % більше у порівнянні з базисною стратегією.

Застосування як базисної, так і альтернативної стратегії призведе до скорочення летальності згідно показника ВООЗ, однак не є тотожним елімінації ВГС в Україні. Питома вага інфікованих серед іншого населення знизиться з 3,28 % у 2011 р. до 1,6 % у 2030-му, це буде немало, якщо врахувати, що в багатьох європейських країнах чисельність інфікованої популяції не перевищувала 2 % ще до початку виконання Програми ВООЗ [25, 26, 27, 28, 29].

Для того, щоб призначити лікування 615 тис. хворих, слід виявити за роки виконання Програми близько 955 тис. та 1,13 млн пацієнтів, зокрема з іншими стадіями захворювання, при виконанні базисної та альтернативної стратегій, що складе як мінімум 63 % та 75 % від наявних в Україні хворих відповідно. Це надзвичайно амбітна задача, враховуючи те, що приблизно 90 % інфікованих у наших країні не знають про свій статус. Наприклад, у США, де існує державна програма скринінгу ВГС, до нинішнього часу виявлені близько 50 % хворих [202], у європейських країнах – від 30 % до 57 %; найбільша кількість діагностованих

випадків у Швеції- 81 % [165]. Таким чином, формування програми скринінгу на вірусні гепатити в Україні може розглядатися як першочергова задача.

Створена нами модель природного перебігу ВГС є невід'ємною частиною національної стратегії елімінації HCV-інфекції в Україні і дозволяє оцінити ефективність різних стратегій лікування хворих на ВГС відносно до витрат на їхню реалізацію. Користуючись моделлю природного перебігу ВГС, ми маємо можливість прогнозувати кількість хворих, які потребують лікування у найближчій та віддаленій перспективі з метою досягнення цільових показників ВООЗ, порівнювати ефективність різних стратегій лікування, а також їхню вартість, ставити задачі з виявлення нових хворих.

На жаль, в умовах недостатнього фінансування у частини пацієнтів, у першу чергу, з низьким ризиком прогресування захворювання, лікування може бути відкладено на непевний термін. У зв'язку з цим надзвичайно важливою є індивідуальна оцінка шансів прогресування захворювання. Ефективність неінвазивних методів оцінки вираженості фіброзу, які є альтернативою біопсії печінки, була продемонстрована у багатьох дослідженнях. Набагато менше відомо про можливість використання цих тестів для довгострокового спостереження за хворими.

Зіставлення нами результатів біопсій та неінвазивних тестів підтвердило високі діагностичні можливості останніх у розмежуванні хворих з мінімальним і значним фіброзом (F0-F1 і F3-F4 відповідно) ( $\chi^2=0,00$ ;  $p=0,4$ ), що узгоджується з результатами дослідження інших авторів [ 203 ]. Нами показано, що стадія захворювання, оцінена як за сироватковими тестами, так і за біопсією, корелює з віком пацієнтів ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,5$ ,  $p<0,05$  відповідно), а частота тяжкого фіброзу і ЦП вище серед чоловіків ( $p<0,05$ ). Як за даними біопсій, так і за даними неінвазивних методів дослідження, простежується залежність ступеня гістологічної активності від рівня АЛТ ( $\chi^2=8,2$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,82$ ,  $p<0,05$  відповідно).

Однак наше дослідження виявило і ряд невідповідностей між результатами біопсії та неінвазивними методами дослідження.

По-перше, питома вага хворих із відсутністю фіброзу за результатами біопсій надзвичайно мала, порівняно з даними FibroTest (3 % і 29 % відповідно). До того ж, сумнів викликає, у першу чергу, висока частота пацієнтів із відсутністю фіброзу за даними неінвазивної методики. Достатня кількість спостережень у групі (206 пацієнтів із F0) виключає помилку, пов'язану з невеликим обсягом вибірки. Середній вік пацієнтів у цій групі -  $39 \pm 0,7$  років, це дозволяє припустити, що у багатьох хворих тривалість захворювання могла перевищувати 10 і навіть 15 років, протягом яких фіброз мав би прогресувати у більшій частині хворих. Як приклад, можна навести дослідження, у яких за результатами парних біопсій з інтервалами 3-8 років у хворих на ХГС, які не мали досвіду лікування, прогресування захворювання мало місце у 32 % - 60 % пацієнтів, причому стадія захворювання F3-F4 розвивалась у 2 % - 27 % хворих [204, 205]. Тому в нашому дослідженні правдивіше виглядає віковий розподіл хворих за стадіями захворювання згідно з результатами біопсій. Середній вік пацієнтів з відсутністю або початковими стадіями фіброзу (F0-F1) був вірогідно нижче, ніж за результатами FibroTest ( $p < 0,05$ ), інтервал між середнім віком пацієнтів з відсутністю, мінімальною та помірною вираженістю фіброзу відрізнявся на 5-10 років, що теоретично достатньо для прогресування захворювання. У той же час, за результатами FibroTest вірогідних відмінностей між віком пацієнтів зі стадіями F0-F1 не було. У деяких працях, де одним і тим же хворим виконувалась біопсія та FibroTest одночасно, неспівпадіння результатів FibroTest і біопсії відзначали у 10 % - 20 % випадків [206]. До того ж, частіше зустрічається недооцінювання стадії захворювання, іноді на 2 та більше рівня, причому більша частина неспівпадінь припадає на стадії фіброзу F3-F4 (близько 15 % від загальної кількості пацієнтів зі стадією захворювання F3-F4) [138]. Цікаво, що зіставлення ефективності ПВТ залежно від вираженості фіброзу у хворих з початковими стадіями захворювання, підтверджує відому залежність «тяжче фіброз – гірше результати», якщо фіброз оцінюється за даними біопсій, і не підтверджує – за результатами неінвазивних методів [207]. Тому ми не виключаємо, що частина хворих, особливо старшого віку, зі стадією

захворювання F0-F1 за результатами FibroTest, насправді мають тяжче ураження печінки. У всякому разі, нам здається доцільним акцентувати увагу на необхідності верифікації за допомогою біопсії або еластометрії печінки виявлених за допомогою FibroTest початкових стадій захворювання в осіб старшого віку.

Те ж можна сказати й про оцінку активності гепатиту: в нашому дослідженні питома вага пацієнтів із відсутністю або мінімальною активністю гепатиту за даними ActiTest була вірогідно вище, ніж за результатами біопсії (відповідно, 41 % і 24 %,  $\chi^2= 35$ ,  $p<0,05$ ). Схоже, що у хворих із нормальним рівнем трансаміназ результати ActiTest можуть бути дійсно іншими, що може приводити до недооцінки загроз, у першу чергу – ризику прогресування захворювання.

Інші виявлені нами розбіжності, однак статистично не доведені, - між інвазивними та неінвазивними методами - полягають у тому, що у хворих на ЦП, діагностованих згідно з результатами біопсії, рівень трансаміназ знижується, порівняно з попередньою стадією захворювання (F3), у той час як за даними неінвазивних методів дослідження – не змінюється (в інтервалі від F0 до F3 активність АЛТ зростає, незалежно від способу верифікації та стадії захворювання).

Наявність нормального рівня сироваткових трансаміназ не є синонімом благополуччя [208]: він спостерігався у 25 % наших пацієнтів, із яких 35 % мали стадію фіброзу F1, 30% - F2 і 35 % - F4. Наявні у літературі дані за цією темою суперечливі. Ті, хто знаходить зниження активності АЛТ у хворих на ЦП, пов'язують це зі зменшенням маси гепатоцитів, які функціонують, та заміщенням їх сполучною тканиною. Так, за думкою Lim E. J., така невідповідність пояснюється тим, що характерний для HCV-інфекції апоптоз гепатоцитів не супроводжується явною зміною рівня трансаміназ і, у той же час, обумовлює прогресію захворювання у хворих із нормальним рівнем АЛТ [209]. Але нами показано, що АЛТ залежить також і від гістологічної активності. Тому, щоб виключити вплив гістологічної активності на АЛТ, ми вивчили активність

трансаміназ залежно від вираженості фіброзу у хворих з одним і тим же ступенем активності гепатиту (табл. 1).

Таблиця 1 - Активність АЛТ залежно від вираженості фіброзу у хворих з тим же ступенем активності за результатами біопсії та FibroTest

Ступінь активності	Стадія фіброзу					
	ЦП		Ф0-3		Ф0-2	
	Біопсія	FibroTest/ ActiTest	Біопсія	FibroTest/ ActiTest	Біопсія	FibroTest/ ActiTest
A0-2	77,32± 26,53	41,18± 2,05	82,51± 7,11	50,13± 1,32	79,55± 7,05	50,36± 1,39
A3	53,65± 6,37	168,27± 10,03	99,62± 12,99	189,74± 9,40	100,83± 15,32	186,21± 11,07

З'ясувалося, що як за результатами біопсій, так і за результатами FibroTest/ActiTest, активність трансаміназ у хворих із ЦП була менше, ніж у пацієнтів з його відсутністю. Таким чином, можна вважати доведеним, що у хворих на ЦП дійсно відбувається зниження активності трансаміназ, що, однак, не завжди відповідає зниженню гістологічної активності захворювання.

У цілому, незважаючи на виявлені відмінності між деякими результатами біопсій та неінвазивних методів дослідження, необхідно відзначити, що вони ідентичні у головному – здатності відрізнити пацієнтів без фіброзу та зі значущим фіброзом, а також хворих з ЦП від пацієнтів, які не мають ЦП.

Ще одним важливим аспектом, який базується на оцінці вираженості фіброзу, є оцінка прогнозу його розвитку в майбутньому. У повсякденній практиці ми відштовхуємось від наявної у хворого стадії захворювання та гістологічної активності. Очевидно, що у пацієнта з тяжким фіброзом та високою активністю гепатиту шанси досягти ЦП вище, ніж у хворого з мінімальним фіброзом та мінімальною активністю. А як бути у тому випадку, якщо у хворих однакові активність і стадія фіброзу, а в умовах обмеженого фінансування ми

повинні вирішити питання про пріоритетність призначення їм ПВТ. Очевидно, що використаний підхід занадто грубий. У такому випадку необхідно звернути увагу на те, що одній і тій же активності (чи одній і тій же стадії фіброзу) відповідають різні кількісні діапазони.

Наприклад, у двох пацієнтів А і В встановлена одна й та ж стадія фіброзу F3. Але у пацієнта А значення FibroTest складає 0,59 та ближче до F2, ніж у пацієнта В, у котрого значення FibroTest дорівнює 0,72, і він ближче до ЦП. Очевидно, що у цьому випадку, при тотожній стадії фіброзу F3, пріоритет у лікуванні повинен мати пацієнт В. Прогнозування розвитку фіброзу істотно ускладниться, якщо в обох пацієнтів однакова активність гепатиту (припустимо, А3), але у пацієнта А значення ActiTest більше, ніж у пацієнта В (наприклад, 0,7 і 0,63). Якщо до цього додати, що пацієнт А жінка 45 років, а пацієнт В – чоловік 35 років, питання про те, кому дати лікування в першу чергу, є нетривіальним. У цьому випадку може допомогти отримане нами рівняння, яке пов'язує вираженість фіброзу з активністю гепатиту, віком і статтю пацієнта (рівняння 4.3). Якщо підставити у таке рівняння значення статі, віку пацієнтів, активності гепатиту, виявиться, що отриманий результат рівняння, для пацієнта В буде більше, ніж для пацієнта А (0,25 і 0,18 відповідно). Таким чином, прогноз розвитку ЦП гірше у пацієнта В, він має отримати лікування у першу чергу. Таке передбачення буде правильним у 81% випадків, імовірність помилки (гіпердіагностики фіброзу) складає 21 % ( $\chi^2=574,17$ ,  $df=3$ ,  $p<0,001$ ). Як уже вказувалося вище (Підрозділ 4.2), таке співвідношення (чутливість – 81 %, специфічність – 79 %) дозволяє досягти балансу між інтересами хворого (не пропустити пацієнтів, які потребують лікування) та необхідністю раціонального витрачання ресурсів.

Таким чином, розрахунки згідно отриманої нами моделі показали, що різні комбінації значущих чинників, зв'язок яких з фіброзом є доведеним, не однозначно впливають на прогресію захворювання. У підсумку, отримане нами

рівняння дозволяє розподіляти за рангами пацієнтів згідно з ризиком розвитку фіброзу і, таким чином, упорядкувати їхні позиції в аркуші очікування ПВТ.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання, яке полягає у підвищенні ефективності елімінації ХГС в рамках національної Програми елімінації HCV-інфекції в Україні з 2015 до 2030 року шляхом створення моделі природного перебігу захворювання та оцінки ефективності різних стратегій лікування відносно витрат на їх реалізацію. Побудована модель логістичної регресії залежності фіброзу печінки від часового чинника (віку), статі й активності захворювання забезпечує моніторинг природного перебігу ХГС та дає змогу визначити пацієнтів, які потребують ПВТ у першу чергу.

1 В Україні HCV уражено близько 1,3 млн осіб, у 25 % з яких, захворювання з часом прогресує у ЦП і ГЦК. Поява нових високоефективних протівірусних препаратів дозволила ВООЗ запропонувати Програму елімінації вірусних гепатитів у світі до 2030 року, яку, у числі інших країн, підтримала і Україна. Найважливішою складовою реалізації Програми є моделювання природного перебігу захворювання для визначення тягаря ВГС, впливу на нього різних схем ПВТ, а також визначення пріоритетності в лікуванні пацієнтів з різною стадією фіброзу в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

2 Головними складовими тягаря ВГС в Україні є 1,3 млн HCV-інфікованих з них у 33 % з наявністю тяжкого фіброзу або ЦП та високий показник смертності (30 на 100 тис. населення). Прогностично несприятливими популяційними чинниками є превалювання серед них чоловіків (61 %), інфікування у молодому віці (63,3 % у віці від 16-30 років), раннє формування тяжкого фіброзу/ЦП (31 % хворих молодше 60 років).

3 У хворих на ХГС найбільш значущими чинниками, які впливають на прогресування фіброзу, є вік (OR=1,09), стать (OR=4,95) й активність гепатиту (OR=123,45). Рівняння логістичної регресії, яке пов'язує ці показники, дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу та визначити позицію пацієнта в аркуші очікування ПВТ ( $\chi^2=574,17$ ,  $df=3$ ,  $p<0,001$ ).



4 Природний перебіг ВГС в Україні, згідно отриманої моделі, характеризується зменшенням кількості інфікованих на 337919 осіб до 2030 року за рахунок превалювання летальних випадків від ЦП і ГЦК (323427) над випадками ГГС (30732), що пов'язано зі «старінням» HCV-інфікованої популяції: частка хворих старше 60 років до 2030 року збільшиться на 20 %, порівняно з періодом до 2021 року, і складатиме 56 %; збільшиться частка осіб із тяжким фіброзом/ЦП до 2030 року - до 56,5 %, порівняно з 36,4 % у 2015 році.

5 Запропонована стратегія № 1 для досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами передбачає лікування 615 тис. пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП (42,2 % від чисельності інфікованої популяції у 2015 році). Недоліком цієї стратегії є прогресування захворювання у 478494 виявлених хворих із мінімальним-помірним фіброзом печінки, пов'язана з ненаданням терапії. Здолати недолік стратегії № 1 можна за умов збільшення витрат на лікування.

6 Реалізація стратегії №1 передбачає виявлення 954954 хворих на ХГС зі стадіями фіброзу печінки F0-F4 та проведення противірусного лікування пацієнтів з тяжким фіброзом/ЦП, що дозволить до 2030 року знизити кількість нових випадків ХГС на 70 % порівняно з 2015 роком, що, однак, буде на 20 % менше цільового показника Програми ВООЗ. Необхідними умовами для досягнення цільового показника Програми є активізація скринінгу та збільшення фінансування, за рахунок чого буде можливим охоплення достатньої кількості хворих противірусним лікуванням, що зробить скринінг максимально доцільним й наблизить Україну до досягнення цільового показника ВООЗ.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 Рекомендовано верифікувати стадію фіброзу печінки у пацієнтів з ХГС похилого віку за результатами морфологічного дослідження гепатобіоптатів, оскільки частка хворих у популяції без фіброзу за результатами FibroTest істотно менше, ніж за даними біопсії (3 % проти 29 %), а середній вік пацієнтів з початковими стадіями фіброзу печінки (F0-F1) вірогідно нижче ( $p < 0,05$ ), ніж за результатами FibroTest.

2 Для упорядкування позиції хворих на ХГС в аркуші очікування протівірусної терапії рекомендовано застосовувати регресійне рівняння, в якому враховуються показники ActiTest ( $y$ ), FibroTest ( $Z$ ) стать хворого ( $g$ ), вік ( $x$ ), яке дозволяє ранжувати хворих згідно з ризиком прогресування фіброзу печінки.

$$Z = \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g) / (1 + \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g)).$$

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection / Lee M. H., Yang H. I., Yuan Y., et al. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (28). P. 9270–9280.
2. Характеристика и тенденция развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева, та ін. *Профілактична медицина.* 2011. № 1 (13). С. 9–17.
3. Сергеева Т. А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду: автореф. дис. докт. мед. наук: 14.02.02. Київ, 2008. 30 с.
4. Население Украины. *Минфин.* URL: <https://index.minfin.com.ua/reference/people/> (дата звернення: 07.06.2018).
5. Efficacy and safety of 8 wks versus 12 wks of treatment with grazoprevir (МК-5172) and elbasvir (МК-8742) with or without ribavirin in patients with HCV GT1 mono-infection and HIV/HCV coinfection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial / Sulkowski M. S., Hézode C., Gerstoft J., et al. *Lancet.* 2015. Vol. 285 (9973). P. 1087–1097.
6. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome / Zeuzem S., Mizokami M., Pianko S., et al. *J Hepatol.* 2017. Vol. 66(5). P. 910–918.
7. Efficacy and safety of 12 wks vs 18 wks of treatment w/ GRZ and ELB w/ or without RBV for HCV GT1 infection in previously untreated pts w/ cirrhosis and pts w/ previous null response w/ or without cirrhosis (C-WORTHY), randomised, open-label phase 2 trial / Lawitz E. J., GaAne E. J., Pearlman B., et al. *Lancet.* 2015. Vol. 385(9973). P. 1075–1086.
8. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection / Afdhal N. H., Zeuzem S., Kwo P. Y., et al. *N Engl J Med.* 2014. Vol. 370 (20). P. 1889–1898.
9. The authoritative resource for epidemiological data, modeling tools, training, and decision analytics to support global elimination of hepatitis B and C by 2030. *Polaris Observatory.* URL: <http://cdafound.org/polaris/> (Last accessed 07.06.2018).

10. Епідеміологічні аспекти соціально значущих інфекцій / Т. А. Сергеева Ю. В. Круглов, О. В. Максименок та ін. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016. № 4 (93). С. 18–28.
11. Жидких В. Н., Зайцев И. А., Мирошниченко В. А. Факторы риска инфицирования вирусными гепатитами В и С у беременных женщин Донецкой области. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2011. Т. 16, № 1. С. 35–40.
12. Распространение гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях неинфекционного профиля / В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева, А. Л. Гураль, та ін. *Гепатологія*. 2009. № 3. С. 56–67.
13. Малый В. П., Чуйков М. Л., Цукор Н. Г. Эпидемиологические аспекты заболеваемости вирусным гепатитом С медицинских работников г. Харькова. *Гепатологія*. 2011. №1 (11). С. 41–45.
14. Естественное течение вирусного гепатита С в Донецкой области / И. А. Зайцев, В. В. Потий, А. А. Заплотная, О. О. Демкович. *Лікарська справа*. 2014. № 11. С. 122–127.
15. Генотипування облігатно-гепатотропних вірусів та його клінічне значення / В. П. Малий, Т. І. Лядова, М. А. Тимкович, та ін. *Гепатологія*. 2010. №1 (7). С. 42–52.
16. Вивчення сучасної епідеміологічної і вірусологічної характеристики гепатиту С на території північно-західної частини України (по матеріалах Рівненської області) / І. С. Хоронжевська-Муляр, Г. А. Мартинюк, Г. М. Шевченко, та ін. *Гепатологія* 2010. №1 (7). С. 35–41.
17. Коваль Т. И., Дубинская Г. М., Сизова Л. М. Прогнозирование скорости развития фиброза печени при хроническом гепатите С у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017, Т. 6, № 3. С. 344–354.
18. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. URL: <https://www.iarc.fr/> (Last accessed 07.06.2018).

19. Чепелевська Л. А., Дзюба О. М., Карамзіна Л. А. Сучасні проблеми смертності населення України від хвороб органів травлення. *Україна. Здоров'я нації*. 2013. №1 (25). С. 54–58.
20. Дзюба О. М., Чепелевська Л. А., Карамзіна Л. А. Сучасні тенденції смертності населення працездатного віку від хвороб органів травлення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2016. № 1 (67). С. 24–29.
21. Чепелевська Л. А., Дзюба О. М., Кручаниця В. В. Регіональні особливості смертності населення України від фіброзу і цирозу печінки та алкогольної хвороби печінки. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 4/1 (41). С. 218–224.
22. Чепелевська Л.А. Тенденції медико-демографічних показників України у ХХІ столітті. *Україна. Здоров'я нації*. 2018. №1 (47). С. 48-51.
23. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. URI: [http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice\\_guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2018](http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice_guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2018) (Last accessed 07.06.2018).
24. Stephen L. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *International Journal of Medical Sciences*. California, 2006. № 3(2). P. 47–52.
25. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association / Hope V. D., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M. C. *Epidemiol Infect.* 2014. Vol. 142(2). P. 270–286.
26. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study / Sola R., Cruz De Castro E., Hombrados M. et al. *Med Clin (Barc.)*. 2002. Vol. 119. P. 90–95.
27. Cohort profile: the Swiss hepatitis C cohort study (SCCS) / Prasad L, Spicher V. M., Zwahlen M., et. al. *Int J Epidemiol.* 2007. № 36. P. 731–737.
28. Gerkens S., Martin N., Thiry N. Hepatitis C: Screening and Prevention. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Center (KCE). 2012.

29. Hepatitis C prevalence in England remains low and varies by ethnicity: an updated evidence synthesis / Harris R. J., Ramsay M., Hope V. D. et al. *Eur J Public Health*. 2012. No. 22. P. 187–192.

30. Genetic diversity in hepatitis C virus in Egypt and possible association with hepatocellular carcinoma / Abdel-Hamid M., El-Daly M., Molnégren V. et al. *J Gen Virol*. 2007. No. 88. P. 1526–1531.

31. Гураль А. Л., Мариевский В. Ф., Сергеева Т. А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2000. Вип. 9, Кн. 4. С. 56–60.

32. Мірошніченко В. О., Зайцев І. А. Результати скринінгу на парентеральні вірусні гепатити у багатопрофільній клінічній лікарні. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Природно- осередкові інфекції»*. Ужгород, 2012. С. 238–239.

33. Жандарова Н.О. Випадки спонтанного кліренсу серед HCV- позитивних пацієнтів Запорізького регіону. Їх зв'язок з епіданамнезом, статтю, віком, наявністю маркерів HIV, HBV. *Профілактична медицина*. 2012. №3-4(19). С. 29-32.

34. Alberti A. Hepatitis C. Epidemiology Update. *Pegintron Investigators' Update Meeting*. Barcelona: Spain, 2002.

35. Современные эпидемиологические особенности гепатитов В и С среди лиц употребляющих инъекционные наркотики / Ю. Б. Новикова, А. А. Асратан, С. М. Казарян, Е. В. Русакова. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. №6 (79). С. 35-39.

36. Зайцев И. А. Мирощниченко В. А. Скрининг на вирусные гепатиты: актуальность проблемы и пути совершенствования (обзор литературы). *Актуальная инфектология*. 2017. Т. 5. №2. С. 71-77.

37. Естественное течение вирусного гепатита С / Зайцев И. А., Кириенко В. Т. Шевлякова Н. А. та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 6 (26). С. 86 -90

38. Sherlock S. Viral hepatitis C. *Curr. Opin. Gastroentero.* 1993. Vol. 9. P. 341–348.
- 39 . Зайцев И. А., Мирошниченко В. А., Кириенко В. Т. Эпидемиологические факторы риска у больных с острыми и хроническими парентеральными вирусными гепатитами. *Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць Головного військово-медичного центру МО України.* 2010. С. 140-146.
40. Setia S., Gambhir R., Капоо V. Hepatitis B and C infection: Clinical implications in dental practice. *European Journal of General Dentistry.* 2013.Vol. 2. P. 13-19.
41. Малый В.П., Чуйков М.Л. Вирусный гепатит С как профессиональная патология работников здравоохранения. *Международный медицинский журнал.* 2011. №3. С. 106-109.
42. Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors / McCaughan G. W., McGuinness P. H., Bishop G. A., et al. *Med J Aust.* 1992. Vol.157(4). P. 231–233.
43. Alter H. J., Seeff L. B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis,* 2000. No 20 (1). P. 17–35.
44. Thimme R. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med.* 2001. Vol. 194 (10). P. 1395–1406.
45. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology.* 2017. Vol. 66. P. 1047-1081.
46. Julius W., Keyur P. A Review of the Natural History of Chronic Hepatitis C Infection. *NA J Med Sci.* 2014. No 7(1). P. 1–7. DOI: 10.7156/najms. 2014.

47. Al-Quaiz M. N., Madani T. A. The natural history of hepatitis C virus infection. *Saudi Med J.* 2003. Vol. 24 (Suppl. 2). P. 67–70.

48. Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection / Heydtmann M., Shields P., McCaughan G., Adams D. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 14, No 3. P. 279–287.

49. Abnormal priming of CD4 [ + ] T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins / Sarobe P., Lasarte J. J., Casares N. et al. *J. Virol.* 2002. Vol. 76, No 10. P. 5062–5070.

50. How hepatitis C virus invades hepatocytes: the mystery of viral entry / Zhu Y. Z., Qian X.J., Zhao P., Qi Z.T. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 7. № 20 (13). P. 3457-3467.

51. Di Biscegli A. M. Natural History of Hepatitis C: Its Impact on Clinical Management. *Hepatology.* 2000. Vol. 31, No 4. P. 1014–1018.

52. Natural course of chronic hepatitis C / Takahashi M., Yamada G., Miyamoto R. et al. *Am. J. Gastroenterol.* 1993. Vol. 88, No 2. P. 240–243.

53. Зайцев И. А., Кобзева В. В., Шевлякова Н. А. Естественное течение вирусного гепатита С. *Новости медицины и фармации.* 2010. № 11–12. С. 331–332.

54 . Вирусный гепатит С: современные возможности диагностики (клиническая лекция) / А. К. Дуда, В. А. Бойко, И. Н. Агафонкина, А. В. Яковлева. *Актуальная инфектология.* 2015. № 4(9). С. 9-16.

55. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth / Casiraghi M. A., De Paschale M., Romano L. et al. *Hepatology.* 2004. No 39(1). P. 90–96.

56. Tovo P. A, Pembrey L. J, Newell M. L. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis.* 2000. Vol. 181(2). P. 419–424.



57. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-832.
58. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., Ratziu V., Charlotte F., et al. *J Hepatol*. 2001. Vol. 34(5). P. 730–739.
59. Deuffic-Burban S., Poynard T., Valleron A. J. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat*. 2002. No 9(2). P. 114–122.
60. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis / Massard J., Ratziu V., Thabut D. et al. *C. J Hepatol*. 2006. Vol. 44 (1 Suppl). P. 19–24.
61. Missiha S. B., Ostrowski M., Heathcote E. J. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134(6). P. 1699–1714.
62. Seeff L. B. Natural history of hepatitis C. *Hepatology*. 1997. Vol. 26(3) (Suppl 1). P. 21–28.
63. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C / Ratziu V., Munteanu M., Charlotte F., et. al. *J Hepatol*. 2003. Vol. 39(6). P. 1049–1055.
64. Bissell D. M. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology*. 1999. Vol. 29(3). P. 988–989.
65. Poynard T. et al. HCV & HCV/HIV Rates of Fibrosis Progression. *Journal of Hepatology*, 2003. Vol. 38 (3). P. 257–265.
66. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production / Naugler W. E., Sakurai T., Kim S. et al. *Science*. 2007. Vol. 317(5834). P. 121–124.
67. Racial differences in liver inflammation and fibrosis related to chronic hepatitis C / Crosse K., Umeadi O. G., Anania F. A. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004. No 2(6). P. 463–468.

68. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans / Sterling R. K., Stravitz R. T., Luketic V. A. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004. No 2(6). P. 469–473.

69. Chronic hepatitis C in ethnic minority patients evaluated in Los Angeles County / Bonacini M., Groshen M. D., Yu M. C., et. al. *Am J Gastroenterol*. 2001. Vol. 96(8). P. 2438–2441.

70. Prevalence of hepatitis C-related cirrhosis in elderly Asian patients infected in childhood / D'Souza R., Glynn M. J., Ushiro-Lumb I. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. No 3(9). P. 910–917.

71. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / Ge D., Fellay J., Thompson A. J. et al. *Nature*. 2009. Vol. 461(7262). P. 399–401.

72. Маринчак О. В. Особливості перебігу хронічного гепатиту С у хворих зі супутним цукровим діабетом та корекція лікування: автореф. дис. канд. мед. наук / Івано-Франківський нац. мед. ун-т. Івано-Франківськ, 2017. 199 с.

73. Меланіч С.Л. Діагностична значимість сироваткових маркерів фіброзу печінки у хворих на HCV- інфекцію. *Гастроентерологія*. 2013. №4 (40). С. 43-49.

74. Кірієнко В. Т. Якість життя хворих на хронічний гепатит С та її роль в оцінці ефективності протівірусної терапії: дис. канд. мед. наук / Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького, Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л. В. Громашевського. Київ, 2011. 112 с.

75. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation / Hwang S. J., Luo J. C., Chu C. W. et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001. Vol. 16(2). P. 190–195.

76. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? / Fiore G., Fera G., Napoli N., Vella F., Schiraldi O. et. al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996. No 8(2). P. 125–129.

77. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity / Adinolfi L. E., Gambardella M., Andreana A., et.al. *G.Hepatology*. 2001. Vol. 33(6). P. 1358–1364.

78. Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer*. 2003. Vol. 97(12). P. 3036–3043.

79. Westin J., Nordlinder H., Lagging M. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol*. 2002. Vol. 37(6). P. 837–842.

80. Hui J. M., Sud A., Farrell G. C. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125(6). P. 1695–1704.

81. McCaughan G. W., George J. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. *Gut*. 2004. Vol. 53(3). P. 318–321.

82. Romero-Gomez M., Del Mar Vilorio M, Andrade R. J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128(3). P. 636–641.

83. FriedenberG F. Hepatitis C and diabetes: an update from the National Health and Nutrition Examination Survey (abstr). *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132 (A775).

84. Arciello M., Gori M., Balsano C. Mitochondrial Dysfunctions and Altered Metals Homeostasis: New Weapons to Counteract HCV-Related Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2013. 2013:971024.

85. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: a clinicopathologic study / Haque S., Chandra B., Gerber M. A., Lok A. S. *Hum Pathol*. 1996. Vol. 27(12). P. 1277–1281.

86. Bonkovsky H. L., Banner B. F., Rothman A. L. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 1997. Vol. 25 (3). P. 759–768.

87. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C / Olynyk J. K., Reddy K. R., Di Bisceglie A. M. et al. *Gastroenterology*. 1995. Vol. 108(4). P. 1104–1109.

88. Iron reduction and sustained response to interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: results of an Italian multicenter randomized study / Fargion S., Fracanzani A. L., Rossini A. et al. *Am J Gastroenterol*. 2002. Vol. 97(5). P. 1204–1210.

89 . Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection / Diwakaran H. H., Befeler A. S., Britton R. S., et.al. *J Hepatol*. 2002. Vol. 36(5). P. 687–691.

90. Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C / Yano M., Hayashi H., Wakusawa S. et al. *Am J Gastroenterol*. 2002. Vol. 97(1). P. 133–137.

91. Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial / Di Bisceglie A. M. , Bonkovsky H. L., Chopra S. et al. *Hepatology*. 2000. Vol. 32(1). P. 135–138.

92. Iron and hepatic carcinogenesis / Tirnitz-Parker J. E., Glanfield A., Olynyk J. K., Ramm G. A. *Crit Rev Oncog*. 2013. Vol. 18(5). P. 391–407.

93. Hamed M. A., Ali S. A. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2013. No 5(6). P. 311–322.

94. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C / Zarski J. P., Mc Hutchison J., Bronowicki J. P. et al. *J Hepatol*. 2003. Vol. 38(3). P. 307–314.

95. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis / Monto A., Patel K., Bostrom A. et al. *Hepatology*. 2004. Vol. 39(3). P. 826–834.

96. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C / Hezode C., Lonjon I., Roudot-Thoraval F, et al. *Gut*. 2003. Vol. 52(1). P. 126–129.

97. Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C / Dev A., Patel K., Conrad A., et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006. No 4(6). P. 797–801.

98. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C / Hezode C., Roudot-Thoraval F., Nguyen S. et al. *Hepatology*. 2005. Vol. 42(1). P. 63–71.

99. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C / Freedman N. D., Everhart J. E., Lindsay K. L. et al. *Hepatology*. 2009. Vol. 50 (5). P. 1360–1369.

100. Altekruse S. F., McGlynn K. A., Reichman M. E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27(9). P. 1485–1491.

101. Ragni M. V., Belle S. H. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 2001. Vol. 183(7). P. 1112–1115.

102. Benhamou Y. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology*, 1999. Vol. 30(4). P. 1054–1058.

103. Di Martino V. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*, 2001. Vol. 34(6). P. 1193–1999.

104 . Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIVHCV International Panel / Soriano V., Sulkowski M., Bergin C. et al. *AIDS*. 2002. Vol. 16(6). P. 813–828.

105. Lesens O. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis*. 1999. Vol. 179(5). P. 1254–1258.

106. Role of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C / N. Coppola, L. Onorato, M. Pisaturo et.al. *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 14. № 21(42). P. 11931–11940.

107. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses / Zarski J. P., Bohn B., Bastie A. et al. *J Hepatol*. 1998. Vol. 28(1). P. 27–33.

108. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study / Gaeta G. B., Stornaiuolo G., Precone D. F. et al. *J Hepatol*. 2003. Vol. 39(6). P. 1036–1041.

109. Мірошниченко В.О., Кірієнко В.Т., Потій В.В. Пошук факторів ризику парентеральних вірусних гепатитів серед пацієнтів багатопрофільної клінічної лікарні в Донбасі. *Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України (Алушта, 3-4 жовтня 2013 р.)*. Алушта, 2013. С. 98-99.

110. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C / Bochud P. Y., Cai T., Overbeck K. et al. *J Hepatol*. 2009. Vol. 51(4). P. 655–666.

111. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / Backus L. I., Boothroyd D. B., Phillips B. R, et. al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol. 9(6). P. 509–516.

112 . Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis / Di Bisceglie A. M., Goodman Z. D., Ishak K. G., et. al. *Hepatology*. 1991.Vol. 14(6). P. 969–974.

113 . Gordon S. C., Bayati N., Silverman A. L. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology*. 1998. Vol. 28(2). P. 562–567.

114. Tong M. J. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995. Vol. 332(22). P. 1463–1466.

115. Castells L. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver*, 1995. Vol. 15(3). P. 159–163.

116. Serfaty L. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*, 1998. Vol. 27(5). P. 1435–1440.
117. Fattovich G. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. 1995. Vol. 21(1). P. 77–82.
118. Nishiguchi S. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995. Vol. 346(8982). P. 1051–1055.
119. Degos F. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000. Vol. 47(1). P. 131–136.
120. Chiba T. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 1996. Vol. 31(4). P. 552–558.
121. Clinical Impact of Viral Load on the Development of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality in Patients with Hepatitis C Virus Infection / Ran Noh, Doo Hyuck Lee, Byoung Woon Kwon, et. al. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016. ID 7476231. 8 p.
122. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review / Page A., Zunirah A., Sujan R., Ashwani K. S. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2018. 6(1). P. 79-84.
123. HCV-інфекція й лімфорполіферація (огляд літератури) / В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. Т. Кірієнко та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2016. №3. С. 7-9.
124. Рак в Україні, 2014–2015 / Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін. *Бюл. Нац. Канцер-реєстру України*. 2016. № 17. 144 с.
125. Sunkara V., Hebert J. R. The application of the mortality-to-incidence ratio for the evaluation of cancer care disparities globally. *Cancer*. 2016. Vol. 122. P. 487–488.

126. Sunkara V., Hebert J. R. The colorectal cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of global cancer screening and care. *Cancer*. 2015. Vol. 121. P. 1563–1569.

127. Prostate cancer mortality-to-incidence ratios are associated with cancer care disparities in 35 countries / Chen S. L., Wang S. C., Ho C. J., et al. *Sci Rep*. 2017. No. 7: 40003.

128. The gender difference and mortality-to-incidence ratio relate to health care disparities in bladder cancer: national estimates from 33 countries / Wang S. C., Sung W. W., Kao Y. L., et al. *Scientific reports*. 2017. No. 7: 4360.

129. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012. Vol. 56. P. 908–943.

130. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы / Кириенко В.Т., Зайцев И.А., Грушкевич В.В., Потий В.В. *Актуальная инфектология*. 2018. Т.6, №2. С. 70-76.

131. Active Disease in Chronic Hepatitis C Patients with Normal Alanine Aminotransferase / Ambreen A., Waquaruddin A., Syed Ejaz A., Huma Q. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012. Vol. 22 (8). P. 488-491.

132. Roshan B., Guzman G. Histological and Clinical Characteristics of Patients with Chronic Hepatitis C and Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels. *Hepatitis Research and Treatment*. 2014. ID 760943. 6 p.

133. Histological and virological features and follow\_up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels; the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC) / Puoti C., Castellacci R., Mantagnese F. et al. *J. Hepatol*. 2002. Vol. 37, No 1. P. 117–123.

134. Progression of fibrosis in chronic hepatitis G / Ghany M. G., Kleiner D. E., Alter H. et al. *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124. P. 97–104.

135. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase / Hui C. K., Belaye T., Montegrando K., Wright T. L. *J. Hepatol*. 2003. Vol. 38. P. 511–517.



136. Poynard T. Alternatives to Liver Biopsy for Assessing Liver Disease. *US Gastroenterology Review*. 2006. P. 1–6.

137. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., Munteanu M., Imbert-Bismut F., et. al. *Clin Chem*. 2004. Vol. 50 (8). P. 1344–1355.

138. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C / Ngo Y., Munteanu M., Messous D. et al. *Clin. Chem*. 2006. Vol. 52. P. 1887–1896.

139. Treatment of HCV with ABT450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin / Feld J. J., Kowdley K.V., Coakley E, et al. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370. P. 1594-1603.

140. Retreatment of HCV with ABT450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin / Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T., et al. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370. P. 1604-1614.

141. ABT-450 , Ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97 % and 100 % sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection / Andreone P. Colombo M.G. Enejosa J.V. et. al. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. P. 359-365.

142. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV / Ferenci P., Bernstein D. Lalezari J. et. al. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370. P. 1983-1992.

143. Pearl-III: 12 weeks of ABT-450/r/267 + ABT-333 achieved SVR in >99 % of 419 treatment-naive HCV genotype 1b-infected adults with or without ribavirin / Ferenci P., Nyberg A. Enayati P. et. al. *Hepatology*. 2014. Vol. 60.P. 523-537.

144. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis / Poordad F, Hezode C, Trinh R, et. al. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370. P. 1973-1982.

145. Hepatitis C. *World Health Organization*. Media centre. 2014. Fact sheet No 164. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (Last accessed 07.06.2018)

146. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis / Kowdley K. V., Gordon S. C., Reddy K. R., Rossaro L., Bernstein D. E., Lawitz E. J. et al. *N Engl J Med.* 2014. Vol. 370(20). P. 1879–1888.

147. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection / Afdhal N., Reddy R., Nelson D. R. et al. *N Engl J Med.* 2014. Vol. 370. P. 1483–1493.

148. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence / Poordad F., Schiff E. R., Vierling J. M., et al. *Hepatology.* 2016. Vol. 63(5). P. 1493–1505.

149. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens / Luetkemeyer A. F., McDonald C., Ramgopal M., *Clin Infect Dis.* 2016. Vol. 62. P. 1489–1496.

150. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study / Nelson D. R., Cooper J. N., Lalezari J. P., et al. *Hepatology.* 2015. 61(4). P. 1127–1135.

151. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+) / Leroy V., Angus P., Bronowicki J. P., et al. *Hepatology.* 2016. Vol. 63(5). P. 1430–1441.

152. Yi Q., Wang P. P., Krahn M. Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004. No. 11. P. 166–174.

153. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre / Datz C., Cramp M., Haas T. et al. *Gut.* 1999. Vol. 44. P. 563–567.

154. Limitations of conventionally derived chronic liver disease mortality rates: Results of a comprehensive assessment. / Manos M. M., Leyden W. A., Murphy R. C. et al. *Hepatology.* 2008. Vol. 47. P. 1150–1157.

155. Increased all-cause, liver, and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am J Epidemiol.* 2008. Vol. 167. P. 743–750.

156. Cruts G., Buster M., Vincente J. et al. Estimating the total mortality among problem drug users / *Subst Use Misuse*. 2008. Vol. 43. P.733–747.

157. Estimating Future Hepatitis C Morbidity, Mortality, and Costs in the United States / Wong J. B., McQuillan G. M., McHutchison J. G., Poynard T. *American Journal of Public Health*. 2000. Vol. 90, No. 10. P. 1562–1569.

158. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C / Bennett W. G., Inoue Y., Beck J. R., et.al. *Ann Intern Med*. 1997. Vol. 127. P. 855–865.

159. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits and costs / Wong J. B., Bennett W. G., Koff R. S., Pauker S. G. *JAMA*. 1998. Vol. 280. P. 2088–2093.

160. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading, and staging / Desmet V. J., Gerber M., Hoofnagle J. H., et al. *Hepatology*. 1994. Vol. 19. P. 1513–1520.

161. Projecting Future Complications of Chronic Hepatitis C in the United States / Davis G. L., Albright J. E., Cook S. F., Rosenberg D. M. *Liver Transplantation*. 2003. Vol. 9, No 4. P. 331–333.

162. Modeling the Hepatitis C Virus Epidemic in France / Deuffic S., Buffat L., Poynard T., Valleron A. J. *Hepatology*. 1999. Vol. 29, No. 5. P. 1596–1601.

163. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression / Davis G. L., Alter M. J., El-Serag H., et.al. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. P. 513–521.

164. Estimating the Incidence and Prevalence of Chronic Hepatitis C Infection in Taiwan Using Back Projection / Ewan P., Ward T., Chen C. J. et al. *Value in health regional issues* 2014. Vol. 3. P. 5–11.

165. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries / Bruggmann P., Berg T., Øvrehus A. L. H. et al. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 5–33.

166. The present and future disease burden of hepatitis C virus(HCV) infection with today's treatment paradigm / Razavi H., Waked I., Sarrazin C, et al. *J of Viral Hepatitis*. 2014. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 34–59.

167. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2 / Hatzakis A., Chulanov V., Gadano A. C. et al. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015. Vol. 22. (Suppl. S1). P. 26–45.

168. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden – volume 2 Gane E., Kershenobich D., Seguin-Devaux C. et al. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015. Vol. 22 (Suppl. S1). P. 46–73.

169. University of California, B, Mack Planck Institute for Demographic Research. Human Mortality Database. URL: [www.mortality.org](http://www.mortality.org) (Last accessed 07.06.2018).

170. Metz C. E., Kronman H. B. Statistical significance tests for binormal ROC curves. *J. Math. Psychol.* 1980. Vol. 22. P. 218–243.

171. Campbell M. J., Machin D., Walters J. S. Medical statistics: a textbook for the health sciences. 4th ed. Chester: Wiley, 2007. 331 p.

172. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 330 с.

173. Зайцев И. А., Потий В. В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени (Forns, MDA) у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2011. Т. 20. № 2. С. 194-197.

174. Потій В. В. Віковий розподіл захворюваності на гострі гепатити В і С у Донецькій області. *Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України (Алушта, 3-4.10.2013 р.). Алушта, 2013. С. 134-135.

175. Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів). *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах*: матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Житомир, 5-6 жовтня 2017 р.). Житомир, 2017.

176. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Значущість дослідження сироваткових трансаміназ для моніторингу природного перебігу вірусного гепатиту. *Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Вінниця, 29-30.09.2016 р.). Вінниця, 2016. С. 74-76.

177. Потій В. В., Зайцев І.А. «Портрет» хворого на гепатит С у Донецькій області. *Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (жовтень 2014 року). С. 163-164.

178. Zaytsev I., Potiy V., Miroshnichenko V., Kiriienko V. Epidemiology of Viral Hepatitis C in Donetsk Region of Ukraine. *Viral Hepatitis and Co-infection with HIV: 1st Central and Eastern European Meeting* (Warsaw, Poland, 22-23.06.2015). Warsaw, 2015. P. 27.

179. Оцінка фіброзу печінки як головної складової природного перебігу хронічного гепатиту С залежно від віку/ В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. О. Мірошніченко, А. Ю. Лях. *Природно-осередкові інфекції*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів (Ужгород, 17-18.05.2012 р.). Ужгород, 2012. С. 264- 265.

180. Потій В. В., Зайцев І. А., Кириєнко В. Т. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных. *Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 12-13.03.2015р.). Харків, 2015. С. 192-195.

181. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году. *Гепатология*. 2017. № 4 (38). С. 6-13.

182. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Стратегія реалізації Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря інтерніста: сучасні аспекти*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 30–31.05.2018 р.). Суми, 2018. С. 40-42.

183. Предикторы ответа на терапию боцепревиром и телапревиром в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012. №3-4 (03). С. 120-131.

184. Increased uptake and new therapies are needed to avert rising hepatitis C-related end stage liver disease in England: modelling the predicted impact of treatment under different scenarios / Harris R., Thomas B., Griffiths J. et al. *J Hepatol*. 2014. 61. P. 530–537.

185. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study / Fleming K. M., Aitha G. P., Card T. R., West J. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010. Vol. 32. P. 1343–1350.

186. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине. *Гепатология*. 2018. № 1 (39). С. 6-11.

187. Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030. *Journal of education, health and sport*. 2018. V.8. №6. P. 324-335.

188. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. *Всемирная организация здоровья*. 2016. URL: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>. (Last accessed 07.06.2018).

189. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. *World Health Organization*. 2012. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/Framework/en/>. (Last accessed 07.06.2018).

190. Andrew M. H., Sanjay N., Bryony S. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. *Journal of Virus Eradication*. 2017. № 3. P. 117–123.

191. Голубовская О. А. Украина на пути элиминации вирусных гепатитов в Европе: достижения и перспективы. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017. Т. 6, № 3. С. 270–275.

192. Муртузаоглы А., Голубовская О. А., Буггиш П. Расширяя возможности лечения гепатита С. *Здоров'я України*. 2017. № 3. С 14–15.

193. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients / Bernstein D, Kleinman L, Barker C.M., et al. *J Hepatology*. 2002 Mar; 35(3):704-8.

194. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C / John-Baptiste A. A., Tomlinson G, Hsu P.C., et. al. *J Gastroenterol*. 2009 Oct; 104 (10). P. 2439-2448.

195. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis / Veldt B. J., Heathcote E. J., Wedemeyer H., et. al. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20. 147 (10). P. 677-84.

196. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / van der Meer A. J., Veldt B. J., Feld J. J., et. al. *JAMA*. 2012 Dec 26. 308 (24). P. 2584-2593.

197. Outcome of Sustained Virological Responders With Histologically Advanced Chronic Hepatitis C / Timothy R. Morgan, Marc G. Ghany, Hae-Young Kim, et. al. *Hepatology*. 2010. Vol. 52. №3. P. 833-844.

198. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis / Roberts S., Gordon A., McLean C., *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007. No 5(8). P. 932–937.

199. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking / Issa R., Zhou X., Constandinou C. M., et.al. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126 (7). P. 1795–1808.

200. Hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients achieving a sustained virological response to interferon: significance of lifelong periodic cancer screening for improving outcomes / Yamashita N., Ohho A., Yamasaki A., et.al. *J Gastroenterol*. 2014. Vol. 49 (11). P. 1504–1513.

201 . Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies / Morgan R. L., Baack B., Smith B. D., et. al. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5. 158 (5 Pt 1). P. 329-337.

202. Yehia B., Schranz A., Umscheid C. The Treatment Cascade for Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plo S*. 2014. № 9 (7): e101554. DOI: 10.1371/journal.pone.0101554

203. Independent Prospective Multicenter Validation of Biochemical Markers (Fibrotest–Actitest) for the Prediction of Liver Fibrosis and Activity in Patients with Chronic Hepatitis C: The Fibropaca Study / Halfon P., Bourliere M., Deydier R. et al. *Gastroenterol*. 2006. Vol. 101. P. 547–555.

204. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / Marcellin P., Asselah T., Boyer N. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 47–56.

205 . Natural History of Hepatitis C and Prognostic Factors of Disease Progression / Alberti A., Boccato S., Vario A., et. al. *Management of Patients with Viral Hepatitis*, Paris. 2004. P. 35-46.

206. Mi Sung Park, et al. Discordance between Liver Biopsy and FibroTest in Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS one*. 2018. Vol. 8(2). e55759. doi:10.1371/journal.pone.0055759.

207 . Patel K. Safety and Efficacy of LDV/SOF in African Americans: A Retrospective Analysis of Phase 3 Data. *65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, MA-Hynes Convention Center, November 7–11, 2014.



208. Swaff R. A. Correlation between alanine aminotransferase level, HCV-RNA titer and fibrosis stage in chronic HCV genotype 4 infection. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2012. No 13. P. 207–212.

209. Hepatitis C virus-induced hepatocyte cell death and protection by inhibition of apoptosis / Lim E. J., El Khobar K., Chin R. et al. *J Gen Virol*. 2014. 95 (10). P. 2204-2215

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача:

1. Зайцев И. А., Потий В. В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени (Forns, MDA) у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2011. Т. 20. № 2. С. 194-197. *(Дисертанту належить ідея розрахунку стадію фіброзу за допомогою індексів Forns й MDA та отримані результати зіставити з результатами біопсії печінки. Особисто здобувачем проведена статистична обробка отриманих результатів).*

2. Зайцев И. А., Потий В. В. Предикторы ответа на терапию боцепревиrom и теллапревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012. №3-4 (03). С. 120-131. *(Особисто здобувачем підсумовані результати клінічних досліджень, які оцінюють ефективність теллапревіра і боцепревіра).*

3. HCV-інфекція й лімфорпроліферація (огляд літератури) / В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. Т. Кірієнко та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2016. №3. С. 7-9. *(Особисто здобувачем проведено пошук літератури присвяченій ролі HCV-інфекції у запуску процесів лімфопроліферації).*

4. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году. *Гепатология*. 2017. № 4 (38). С. 6-13. *(Дисертанту належить ідея розраховання мінімальної кількості хворих, яких потрібно щорічно лікувати, для того щоб досягти цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).*

5. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине. *Гепатология*. 2018. № 1 (39). С. 6-11. *(Особисто здобувачем розраховано мінімальну кількість хворих, яких потрібно щорічно виявляти, для*

того щоб мати можливість пролікувати необхідну кількість хворих з метою досягнення цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).

6. Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030. *Journal of education, health and sport*. 2018. V.8. №6. P. 324-335. (Особисто здобувачем визначені можливі стратегії виконання Програми ВООЗ з елімінації вірусного гепатиту С до 2030 року).

7. Оцінка фіброзу печінки як головної складової природного перебігу хронічного гепатиту С залежно від віку/ В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. О. Мірошниченко, А. Ю. Лях. *Природно-осередкові інфекції: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів (Ужгород, 17-18.05.2012 р.)*. Ужгород, 2012. С. 264- 265. (Особисто здобувачем зіставлені стадія фіброзу з віком хворих, проведена статистична обробка отриманих результатів).

8. Потій В. В. Віковий розподіл захворюваності на гострі гепатити В і С у Донецькій області. *Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України (Алушта, 3-4.10.2013 р.)*. Алушта, 2013. С. 134-135.

9. Потій В. В., Зайцев І. А. «Портрет» хворого на гепатит С у Донецькій області. *Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (жовтень 2014 року)*. С. 163-164. (Особисто здобувачем оцінено питому вагу хворих з різними стадіями фіброзу, зіставлені ступінь активності захворювання з рівнем АЛТ та стадією фіброзу печінки).

10. Потій В. В., Зайцев І. А., Кириєнко В. Т. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных. *Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи: матеріали науково-*

практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 12-13.03.2015 р.). Харків, 2015. С. 192-195. (*Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з віком та статтю хворих*).

11. Zaytsev I., Potiy V., Miroshnichenko V., Kiriienko V. Epidemiology of Viral Hepatitis C in Donetsk Region of Ukraine. *Viral Hepatitis and Co-infection with HIV: 1st Central and Eastern European Meeting* (Warsaw, Poland, 22-23.06.2015). Warsaw, 2015. P. 27. (*Особисто здобувачем визначено вік інфікування переважної більшості хворих на гострий гепатит С. Оцінено питому вагу пацієнтів з різними генотипами вірусу та стадіями фіброзу. Проведена статистична обробка отриманих результатів*).

12. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Значущість дослідження сироваткових трансаміназ для моніторингу природного перебігу вірусного гепатиту. *Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»* (Вінниця, 29-30.09.2016 р.). Вінниця, 2016. С. 74-76. (*Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з рівнем АЛТ*).

13. Потій В. В., Зайцев І. А., Кірієнко В. Т. Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів). *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»* (Житомир, 5-6 жовтня 2017 р.). Житомир, 2017. С. 126-127. (*Особисто здобувачем зіставлені ступінь гістологічної активності гепатиту з віком та статтю хворих. Проведена статистична обробка отриманих результатів*).

14. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Стратегія реалізації Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-*

практичної конференції (Суми, 30–31.05.2018 р.). Суми, 2018. С. 40-42.

*(Особисто здобувачем визначена стратегія, яка дозволить досягти цільових показників Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року).*

## ДОДАТОК Б

### **Апробація результатів дослідження:**

- першій Центральній - та Східноєвропейській зустрічі «Viral hepatitis and co-infection with HIV» (м. Варшава, 22-23 червня 2015 р.),
- «VI З'їзд Української Гастроентерологічної Асоціації» (м. Київ, 28-29 вересня 2017 р.),
- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря - інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 30-31 травня 2018 р.).

## ДОДАТОК В

## Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар КЛПУ

«Міська інфекційна лікарня

м. Костянтинівки»

Н.В. Шейченко

2018 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Діагностика фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С при досягненні хворим певного віку в залежності від статі й активності захворювання за допомогою регресійного рівняння:  $Z = \exp(-9,1781 + (0,0864) \cdot x + (4,8158) \cdot y + 1,59960 \cdot g) / (1 + \exp(9,1781 + (0,0864) \cdot x + (4,8158) \cdot y + 1,59960 \cdot g))$ , де  $x$  – вік хворого,  $y$  – показник ActiTest (0,0 – 1,0),  $g$  – стать хворого («ж» – 0, «м» – 1)».

2. Ким запропонована: м. Лиман вул. Привокзальна, 27 Донецька область, Україна, 84404 ВНЗ України «Донецький національний медичний університет», асистентом кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Потій В.В.

3. Джерело інформації: Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С / И. А. Зайцев, В.В. Потий, // Архив клінічної та експериментальної медицини – 2011. – № 2 (20) – С. 194-198. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных / В.В. Потий, И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко, /Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи» (12-13 березня 2015р., м. Харків), С. 192-195. Зв'язок між фіброзом печінки і гістологічною активністю у хворих на хронічний гепатит С (за результатами неінвазивних тестів і біопсій). Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів) / В.В. Потий, І.А. Зайцев, В.Т. Кірієнко, /Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир), С. 127-129, С. 126-127.

4. Де впроваджено: м. Костянтинівка, вул. Європейська, буд. 17, Донецька область, Україна 85113 КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Костянтинівки», інфекційне відділення.

5. Строки впровадження: 2017 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 85 хворих на хронічний гепатит С.

7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Співпадіння результатів стадії фіброзу отриманих за допомогою регресійного рівняння з результатами FibroTest	81%	83%

8. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження  
завідувач інфекційного відділення КЛПУ  
«Міська інфекційна лікарня м. Костянтинівки»:



Н.В. Юринок

«23» 07 2018 р.



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

головний лікар КЛПУ

«Міська інфекційна лікарня

м. Костянтинівки»

Н.В. Шейченко

2018 р.



### **АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції: «Верифікація стадії захворювання печінки за допомогою еластометрії у хворих старше 50 років і у яких діагностовано стадію фіброзу F0-F1 за допомогою FibroTest».
2. Ким запропонована: м. Лиман вул. Привокзальна, 27 Донецька область, Україна, 84404 ВНЗ України «Донецький національний медичний університет», асистентом кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Потій В.В.
3. Джерело інформації: Деякі невідповідності результатів неінвазивних тестів (FIBROTEST, FIBROMAX) результатам біопсій печінки / *В.В. Потій, І.А. Зайцев, В.Т. Кірієнко* / Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Вінниця, 29-30 вересня 2016 року), С. 133-135. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С / *И.А. Зайцев, В.В. Потий*, // Архів клінічної та експериментальної медицини – 2011. – № 2 (20), С. 194-198. Зв'язок між фіброзом печінки і гістологічною активністю у хворих на хронічний гепатит С (за результатами неінвазивних тестів і біопсій) / *В.В. Потій, І.А. Зайцев, В.Т. Кірієнко*, /Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир), С. 127-129.
4. Де впроваджено: м. Костянтинівка, вул. Європейська, буд. 17, Донецька область, Україна 85113 КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Костянтинівки», інфекційне відділення.
5. Строки впровадження: травень 2017 – травень 2018 року.

6. Загальна кількість спостережень: 45 хворих на хронічний гепатит С, старше за 50 років.

7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Стадія фіброзу, визначена за допомогою еластометрії, відмінна від стадії фіброзу F0-F1, визначеної за допомогою FibroTest	30%	31%

8. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження  
завідувач інфекційного відділення КЛПУ

«Міська інфекційна лікарня м. Костянтинівки»:



Н.В. Юринок

«23» \_\_\_\_\_ 2018 р.

УКРАЇНА			
КОМУНАЛЬНА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА УСТАНОВА			
"МІСЬКА ІНФЕКЦІЙНА ЛІКАРНЯ			
м. МИРНОГРАД"			
Ідент. код 31338129			
85320, м. Мирноград, Донецької обл., пров. Толбухіна, 44			
P/p			
	МФО		
№	Від	"	20 р.
На №	Від	"	20 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Головний лікар КЛПУ  
«Міська інфекційна лікарня  
м. Мирноград»

А.Л. Переясловський

2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Діагностика фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С при досягненні хворим певного віку в залежності від статі й активності захворювання за допомогою регресійного рівняння:  $Z = \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g) / (1 + \exp(9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g))$ , де  $x$  – вік хворого,  $y$  – показник ActiTest (0,0 – 1,0),  $g$  – стать хворого («ж» – 0, «м» – 1)».
2. Ким запропонована: м. Лиман вул. Привокзальна, 27 Донецька область, Україна, 84404 ВНЗ України «Донецький національний медичний університет», асистентом кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Потій В.В.
3. Джерело інформації: Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С / И. А. Зайцев, В.В. Потий, // Архив клінічної та експериментальної медицини – 2011. – № 2 (20) – С. 194-198. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных / В.В. Потий, И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко, /Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи» (12-13 березня 2015р., м. Харків), С. 192-195. Зв'язок між фіброзом печінки і гістологічною активністю у хворих на хронічний гепатит С (за результатами неінвазивних тестів і біопсій). Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів) / В.В. Потий, І.А. Зайцев, В.Т. Кірієнко, /Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир), С. 127-129, С. 126-127.



4. Де впроваджено: м. Мирноград, пров. Толбухіна, буд. 44, Донецька область, Україна 85320 КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Мирноград», інфекційне відділення.

5. Строки впровадження: травень 2017 - травень 2018 року.

6. Загальна кількість спостережень: 68 хворих на хронічний гепатит С.

7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Співпадіння результатів стадії фіброзу отриманих за допомогою регресійного рівняння з результатами FibroTest	81%	82%

8. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження  
завідуюча інфекційним відділенням КЛПУ  
«Міська інфекційна лікарня м. Мирноград»



Ю.Я. Самойлова

«12» листопада 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

головний лікар КЛЗ  
«Центральна міська клінічна лікарня»  
м. Дружківка

В.М. Федоренко  
«25» \_\_\_\_\_ 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Діагностика фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С при досягненні хворим певного віку в залежності від статі й активності захворювання за допомогою регресійного рівняння:  $Z = \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g) / (1 + \exp(9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g))$ , де  $x$  – вік хворого,  $y$  – показник ActiTest (0,0 – 1,0),  $g$  – стать хворого («ж» – 0, «м» – 1)».
2. Ким запропонована: м. Лиман вул. Привокзальна, 27 Донецька область, Україна, 84404 ВНЗ України «Донецький національний медичний університет», асистентом кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Потій В.В.
3. Джерело інформації: Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С / И. А. Зайцев, В.В. Потий, // Архів клінічної та експериментальної медицини – 2011. – № 2 (20) – С. 194-198. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных / В.В. Потий, И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко, / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи» (12-13 березня 2015р., м. Харків), С. 192-195. Зв'язок між фіброзом печінки і гістологічною активністю у хворих на хронічний гепатит С (за результатами неінвазивних тестів і біопсій). Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів) / В.В. Потий, І.А. Зайцев, В.Т. Кірієнко, / Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів». «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир), С. 127-129, С. 126-127.

4. Де впроваджено: м. Дружківка, вул. Короленка, буд. 12, Донецька область, Україна 84200 КЛЗ «Центральна міська клінічна лікарня» м. Дружківка, терапевтичне відділення.

5. Строки впровадження: 2017 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 78 хворих на хронічний гепатит С.

7. Результати й ефективність застосування методу:

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впровадила
Співпадіння результатів стадії фіброзу отриманих за допомогою регресійного рівняння з результатами FibroTest	81%	84%

8. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до подальшого впровадження у відповідні медичні заклади України.

Відповідальний за впровадження  
заступник головного лікаря з  
медичної частини КЛЗ «ЦМКЛ»  
м. Дружківка:



О.С. Куницька

«25» 04 2018 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Донецького національного  
медичного університету,  
професор

П. Г. Кондратенко

2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С» у навчальний процес

1. Установа-розробник (найменування; адреса): Донецький національний медичний університет, кафедра епідеміології; інфекційних хвороб і лабораторної діагностики вул. Привокзальна, 27, м.Лиман, Донецька область, Україна.
2. Автор розробки: Потій Вікторія Віталіївна, здобувач кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Донецького національного медичного університету.
3. Джерело інформації: Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году / И. А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кірієнко // Гепатологія – 2017. – № 4 (38). – С. 6-13; Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине / И.А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кириенко // Гепатологія. – 2018. – № 1 (39). – С. 6-11; Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030 / Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. // Journal of education, health and sport – 2018. – V.8 № 6. – P. 324-335.
4. Установа, в якій проведено впровадження (найменування; адреса): Донецький національний медичний університет, кафедра епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики; вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404.
5. Дата початку впровадження: 03.01.2018 р.
6. Форма впровадження та її результат: результати дослідження впроваджено у навчальний процес (лекційний курс, практичні та семінарські заняття для студентів 5-6 курсів медичних факультетів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів) при викладанні циклу «Інфекційні хвороби», що дозволило

розширити відомості про природний перебіг гепатиту С в Україні й можливі шляхи протидії цьому захворюванню.

7. Зауваження та пропозиції: пропонується подальше широке впровадження і використання результатів дослідження Потій В.В. у навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю медичних навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри епідеміології, інфекційних хвороб  
і лабораторної діагностики, к.мед.н., доцент



Л. І. Слюсар





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Донецького національного  
медичного університету,  
професор

П. І. Кондратенко

«28» \_\_\_\_\_ 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С» у навчальний процес

1. Установа-розробник (найменування; адреса): Донецький національний медичний університет, кафедра епідеміології; інфекційних хвороб і лабораторної діагностики вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна.
2. Автор розробки: Потій Вікторія Віталіївна, здобувач кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Донецького національного медичного університету.
3. Джерело інформації: Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году / И. А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кірієнко // Гепатологія – 2017. – № 4 (38). – С. 6-13; Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине / И.А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кириенко // Гепатологія. – 2018. – № 1 (39). – С. 6-11; Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030 / Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. // Journal of education, health and sport – 2018. – V.8 № 6. – P. 324-335.
4. Установа, в якій проведено впровадження (найменування; адреса): Донецький національний медичний університет, кафедра організації вищої освіти, управління охороною здоров'я та гігієни; вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404.
5. Дата початку впровадження: 03.01.2018 р.
6. Форма впровадження та її результат: результати дослідження впроваджено у навчальний процес (лекційний курс, практичні та семінарські заняття для

лікарів-курсантів), що дозволило розширити відомості про природній перебіг гепатиту С в Україні й можливі шляхи протидії цьому захворюванню.

7. Зауваження та пропозиції: пропонується подальше широке впровадження і використання результатів дослідження Потій В.В. в навчальному процесі кафедр організації охорони здоров'я медичних навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри організації вищої освіти,  
управління охороною здоров'я та гігієни,  
д.мед.н., професор

В. М. Лобас





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Національного медичного університету  
ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент НАПН  
України, доктор педагогічних наук,  
професор Цехмістер Я.В.



« 10 » вересня 2018

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів дисертаційної роботи «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С» у навчальний процес

1. Установа-розробник (найменування; адреса): Донецький національний медичний університет, кафедра епідеміології; інфекційних хвороб і лабораторної діагностики вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна.
2. Автор розробки: Потій Вікторія Віталіївна, здобувач кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Донецького національного медичного університету.
3. Джерело інформації: Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году / И. А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кірієнко // Гепатологія – 2017. – № 4 (38). – С. 6-13; Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине / И.А. Зайцев, В.В. Потий, В.Т. Кириенко // Гепатологія. – 2018. – № 1 (39). – С. 6-11; Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030 / Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. // Journal of education, health and sport – 2018. – V.8 № 6. – P. 324-335.
4. Установа, в якій проведено впровадження (найменування; адреса): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра терапії, інфекційних хвороб і дерматовенерології післядипломної освіти, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13, Київська область, Україна.
5. Дата початку впровадження: 03.01.2018 р.
6. Форма впровадження та її результат: результати дослідження впроваджено у навчальний процес (лекційний курс, практичні та семінарські заняття для лікарів-інтернів, лікарів-курсантів) при викладанні циклу «Інфекційні хвороби», що дозволило розширити відомості про природний перебіг гепатиту С в Україні й можливі шляхи протидії цьому захворюванню.
7. Зауваження та пропозиції: пропонується подальше широке впровадження і використання результатів дослідження Потій В.В. в навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю медичних навчальних закладів.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри терапії, інфекційних  
хвороб та дерматовенерології ПДО  
д.мед.н., професор

« 07 » вересня 2018 р.

Зайцев І.А.



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

вул. Ярославська, 41, м. Київ, 04071, тел. (044) 425-43-54, 281-23-57  
E-mail: info@phc.org.ua, код ЄДРПОУ 40524109

15.09.2018 № 3310

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів дисертаційної роботи «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С» у роботу ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

1. Установа-розробник (найменування; адреса): Донецький національний медичний університет, кафедра епідеміології; інфекційних хвороб і лабораторної діагностики; вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404.
2. Автор розробки: Потій Вікторія Віталіївна, здобувач кафедри епідеміології, інфекційних хвороб і лабораторної діагностики Донецького національного медичного університету.
3. Джерело інформації: Можливі стратегії реалізації програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року / І. А. Зайцев, В.В. Потій, В.Т. Кірієнко // Гепатологія. – 2017. – № 4 (38). – С. 6-13; Ефективний скринінг як необхідна умова реалізації програми ВООЗ з елімінації вірусних гепатитів в Україні / І.А. Зайцев, В.В. Потій, В.Т. Кириєнко // Гепатологія. – 2018. – № 1 (39). – С. 6-11; Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030 / Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. // Journal of education, health and sport. – 2018. – V.8 № 6. – P. 324-335.
4. Установа, в якій проведено впровадження (найменування; адреса): ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; вул. Ярославська, 41, м. Київ, Україна, 04071.



5. Дата початку впровадження: 01.06.2018 р.

6. Форма впровадження та її результат: результати дисертаційної роботи впроваджено у роботу ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Результати впровадження у процесі оцінки.

7. Зауваження та пропозиції: пропонується подальше впровадження і використання результатів дисертаційної роботи Потій В.В. у роботу ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» з метою визначення щорічного об'єму скринінгу на вірусний гепатит С та довгострокової оцінки зміни динаміки інфікованої популяції під впливом існуючого об'єму терапії та корекції останньої у разі необхідності. Результати використовуються при розробці Національної Стратегії та плану дій з елімінації вірусних гепатитів, у частині елімінації вірусного гепатиту С.

Відповідальний за впровадження: Іванчук Ірина Олександрівна, начальник сектору, Відділу координації програм лікування ВІЛ, вірусних гепатитів та замісної підтримувальної терапії.



Віктор ЛЯШКО