АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

Усім хворим було проведено фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний аналіз крові (для хворих, які отримували ПВТ - перед початком та на 4 тиж., 12 тиж. ПВТ), біохімічний аналіз крові, імунологічні дослідження хворим, які лікувалися інтерфероновмісною схемою (ІФА для визначення титру ANA, АМА, АТПО, АТТГ), ПЛР (виявлення РНК

HCV, встановлення генотипу вірусу), методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (фібротест (METAVIR)). Для кожного пацієнта було розраховано APRI та FIB-4, показники неспецифічної імунореактивності, активності запалення та ендогенної інтоксикації.

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

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

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

У загальній групі хворих на ХВГС порівняно з практично здоровими особами спостерігались вищі показники: ентропії лейкоцитарної формули; індекси неспецифічної реактивності – коефіцієнт резистентності (КР), лімфоцитарний індекс (Ілімф), індекс алергізації (ІА) ($p<0,05$); нижчі – індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення еозинофілів та лімфоцитів (ІСЕЛ) ($p<0,05$). Також були змінені усі показники

запалення: знизилися - сумарний індекс запалення (СІЗ) і індекс Кребса (ІК); підвищилися - лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ), індекс співвідношення лейкоцитів та швидкості осідання еритроцитів (ІЛ ШОЕ) ($p<0,05$). У пацієнтів з 2 генотипом спостерігалося нижче значення СІЗ, з 3а генотипом – інтегральний показник тяжкості (ІПТ), ІЛ ШОЕ та показник інтоксикації (ПІ) ($p<0,05$). В осіб з мінімальною активністю було встановлено вищі значення показників ендогенної інтоксикації (індекс агресії - Іагр, гематологічні показники інтоксикації - ГПІ, ПІ); нижчі значення у хворих з помірною активністю - ядерний індекс (ЯІ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), Іагр, ПІ, а у пацієнтів з вираженою активністю - Іагр ($p<0,05$).

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

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

Доведено, що перед початком лікування у загальній вибірці хворих у біохімічному аналізі крові спостерігалося збільшення концентрації білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) ($p<0,05$). Після четвертого тижня лікування у хворих, що перебували на

подвійній та потрійній терапії зменшилась активність АЛТ, АСТ, гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) та підвищилась концентрація загального білірубіну і лужної фосфатази (ЛФ) ($p<0,05$). На 12 тижні у цих пацієнтів знизились показники загального білірубіну, АЛТ, АСТ, ГГТП, креатиніну, але підвищився коефіцієнт де Рітіса ($p<0,05$). У хворих на безінтерфероновій терапії після 4 тижня зменшилась концентрація загального білірубіну, активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, збільшився коефіцієнт де Рітіса ($p<0,05$) і залишився сталим до закінчення лікування.

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

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

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

Клінічна симптоматика (набряково-асцитичний синдром, телеангіектазії, збільшення селезінки) мала прямо пропорційну кореляцію з усіма неінвазивними методами оцінки фіброзу: Fibrotest (METAVIR)

(відповідно +0,211, +0,183, +0,277; p <0,05), APRI (+0,160, +0,133, +0,154; p <0,05) та FIB-4 (+0,231, +0,154, +0,337; p <0,05), прямий ''язок був встановлений між F (METAVIR), FIB-4 і астеновегетативним синдромом (відповідно +0,155, +0,126; p <0,05), між F (METAVIR), APRI і збільшенням розмірів печінки (+0,139, +0,130; p <0,05).

Встановлено обернено пропорційну кореляцію між значеннями F (METAVIR), APRI, FIB-4 і рівнем тромбоцитів (відповідно -0,164, -0,644, -0,700; p <0,05); між APRI, FIB-4 і кількістю лейкоцитів (-0,225, -0,291, p <0,05); FIB-4 і кількістю еритроцитів (-0,228, p <0,05). Прямий зв'язок спостерігався між APRI, FIB-4 і ШОЕ (+ 0,159, + 0,308, p <0,05). Дані всіх трьох методів прямо пропорційно корелювали з вмістом загального білірубіну(F (METAVIR) + 0,219; APRI + 0,261; FIB-4 + 0,248; p <0,05); F (METAVIR) мав зворотний зв'язок, а APRI, FIB-4 - прямий з АЛТ (-0,230, + 0,737, + 0,247; p <0,05), АСТ (-0,125, + 0,891, + 0,531; p <0,05) і ГГТП ((-0,113, + 0,396, + 0,149; p <0,05). Також результати F (METAVIR) мали пряму кореляцію з ЛФ(+ 0,283, p <0,05), F (METAVIR), FIB-4 - з коефіцієнтом де Рітіса (+ 0,302, + 0,345; p <0,05).

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

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

Інфіковані вірусом гепатиту С мали вищий рівень Гал-9, порівняно зі здоровими (p <0,05). Використання у лікуванні Пег-ІФН та рибавірину значно збільшувало вміст лектину у хворих на ХВГС (p <0,05). Спостерігалась

тенденція до зменшення кількості Гал-9 під впливом софосбувіру та велпатасвіру, порівняно з хворими без ПВТ (p=0,073).

Встановлено, що підвищення концентрації Гал-9 корелювало із збільшенням показників F (METAVIR; +0,550; p <0,05), APRI (+0,505; p <0,05), FIB-4 (+0,448; p <0,05), коефіцієнтом де Рітіса (+0,448, p <0,05) та зменшенням кількості тромбоцитів (-0,531, p <0,05), що доводить доцільність визначення кількості лектину у сироватці крові хворих на ХВГС для встановлення фіброзу печінки та ПКН.

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

In order to improve the diagnostics of cirrhosis, prediction of immunological disorders in chronic viral hepatitis C based on the study of clinical, hematological, biochemical, integrative features depending on the regimen of antiviral therapy and galectin-9 concentration, patients were included in the study under the following conditions: the presence of chronic hepatitis C infection confirmed by PCR (qualitative). Patients were not included in the study in the presence of comorbidities in the stage of exacerbation and / or decompensation, acute and chronic infectious diseases of other etiologies, cancer and autoimmune diseases, in the case of established alcohol and drug addiction. All patients examined by us signed informed

voluntary consent for diagnostics and treatment (form № 003-6o). Examination and treatment of infected persons was carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine №729 "On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for viral hepatitis C" from 18.07.2016 and recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) 2016 and 2018.

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

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

All patients underwent physical examination, study of the clinical picture of the disease, clinical blood test (for patients receiving AVT - before it and in the 4th week, 12th week of AVT), biochemical blood test, immunological examination in patients treated with interferon-containing regimen (ELISA to determine the titer of ANA, AMA, ATPO, Anti-Tg Ab), PCR (HCV RNA detection, determining the genotype of the virus), methods for determining the degree of liver fibrosis (fibrotest

(METAVIR)). APRI and FIB-4, indicators of non-specific immunoreactivity, inflammation activity and endogenous intoxication were calculated for each patient.

In order to study and analyze clinical, hematological, biochemical, immunological features of the course and integrative indicators, patients with chronic viral hepatitis C were divided into groups depending on the degree of activity (minimum activity - 210 people, moderate - 68, severe - 9) and the genotype of the virus (1b - 150 people, 2 - 19, 3a - 102; in 16 people the genotype was not determined or was not determined).

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

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

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

intoxication index (II) ($p < 0.05$). In persons with minimal activity, higher values of indicators of endogenous intoxication (aggression index - agrI, hematological index of intoxication - HII, II) were found; lower values were found in patients with moderate activity - nuclear index (NI), leukocyte intoxication index (LII), agrI, II, and in patients with severe activity - agrI ($p < 0.05$).

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

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

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

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

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

Direct correlations were found: between the degree of fibrosis according to METAVIR and FIB-4 (Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis; +0.229, $p < 0.05$); FIB-4 and APRI (AST to Platelet Ratio Index; +0.745, $p < 0.05$) and a tendency to correlate between F (METAVIR) and APRI (+0.635, $p = 0.085$). There was a direct connection between age, body mass index (BMI) and values of F (METAVIR) (respectively +0.372, $p < 0.05$; +0.183, $p < 0.05$), APRI (+0.215, $p < 0,05$; +0.166, $p < 0.05$), FIB-4 and (+0.657, $p < 0.05$; +0.174, $p < 0.05$).

Clinical symptoms (telangiectasia, splenic enlargement) had a directly proportional correlation with all non-invasive methods of fibrosis assessment: Fibrotest (METAVIR) (respectively +0.211, +0.183, +0.277; $p < 0.05$), APRI (+0.160) , +0.133, +0.154; $p < 0.05$) and FIB-4 (+0.231, +0.154, +0.337; $p < 0.05$), direct link was established between F (METAVIR), FIB-4 and asthenovegetative syndrome (respectively +0,155, +0,126; $p < 0,05$), between F (METAVIR), APRI and increase in liver size (+0,139, +0,130; $p < 0,05$).

An inversely proportional correlation was found between the values of F (METAVIR), APRI, FIB-4 and the level of platelets (respectively -0.164, -0.644, -0.700; $p < 0.05$); between APRI, FIB-4 and the number of leukocytes (-0.225, -0.291, $p < 0.05$); FIB-4 and the number of erythrocytes (-0.228, $p < 0,05$). A direct relationship was observed between APRI, FIB-4 and ESR (+ 0.159, + 0.308, p

<0.05). Data from all three methods were directly proportionally correlated with the content of total bilirubin (F (METAVIR) + 0.219; APRI + 0.261; FIB-4 + 0.248; p <0.05); F (METAVIR) had feedback, and APRI, FIB-4 - direct with ALT (-0.230, + 0.737, + 0.247; p <0.05), AST (-0.125, + 0.891, + 0.531; p < 0.05) and GGTP (-0.113, + 0.396, + 0.149; p <0.05). Also, the results of F (METAVIR) had a direct correlation with AP (+ 0.283, p <0.05), F (METAVIR), FIB-4 - with ALT/AST ratio (+ 0.302, + 0.345; p <0.05).

A directly proportional relationship was found between F (METAVIR) and ISI (+ 0.189, p <0.05), ILESR (+ 0.188, p <0.05) and between FIB-4 and ISI (+ 0.187, p < 0.05). Inversely proportional correlation between F (METAVIR) and immunoreactivity index (IR) (-0.204, p <0.05), NLR (-0.131, p <0.05), LMR (-0.206, p <0, 05); between APRI and entropy of leukocyte formula (-0.145, p <0.05), agrI; between FIB-4 and IR (-0.110, p <0.05).

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

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

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

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

It is proved that at the concentration of Gal-9 above 8360 pg / l at the 4th week of interferon-containing AVT there is a high probability of autoimmune processes, which is confirmed by the detection of positive antinuclear antibodies (ANA) at 12th week (sensitivity (Se) - 75.0%, specificity (Sp) - 68.7%). In patients who did not receive AVT, with a Gal-9 above 3929 pg / ml, it is possible to predict the presence of liver cirrhosis (Se - 75.0%, Sp - 81.2%), and above 4829 pg / ml - splenomegaly - 100.0%, Sp - 88.9%).

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

Список публікацій здобувача

Список публікацій, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1) Chemych M. D., Lishnevska A. G. 2021. "The role of galectin-9 in patients with chronic viral hepatitis C and its connection with the type of therapy, the degree of fibrosis, clinical, laboratory, autoimmune and integrative indicators." *Wiadomości Lekarskie* LXXIV (5): 1180-1188. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090287/
2) Лишневская А. Г., Чемич Н. Д. 2020. «Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С.» *Гепатология и гастроэнтерология* 1 (4): 45-54. https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54.
3) Lishnevska, A. H., Chemych, M. D. 2020. "Changes in clinical, biochemical, immunological and integrative parameters in patients with chronic hepatitis C

virus infection according to the virus genotype and the grade of activity." *Zaporozhye Medical Journal* 22(4): 485-494. doi: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208363

4) Lishnevska A. H., Chemych M. D. 2020. "Dependence of changes in hematological and integrative parameters in patients with chronic viral hepatitis C on the received antiviral therapy." *Journal of Education, Health and Sport* 10(2):177-195. eISSN 2391-8306. doi http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.023.
5) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2019. «Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регуляторна роль при хронічному вірусному гепатиті.» *Гепатологія* 3 (45): 6-21. https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/80814
6) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. 2017. «Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С у хворих, які отримують противірусну терапію з використанням пегильованих інтерферонів.» *Гепатологія* 1 (35): 32-39. https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67572
7) Чемич М. Д., Лішневська А. Г. 2017. «Хронічний вірусний гепатит С: клініко-епідеміологічні особливості, сучасні методи діагностики та лікування, взаємозв'язок з автоімунними порушеннями.» *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень* 2 (5): 749-760. https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/58294
8) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. 2017. «Зміни рівнів антимітохондріальних антитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними.» *Гепатологія* 4 (38): 29-36. https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67594
9) Патент на корисну модель №144948. Україна, МПК G01N 33/49. Опубл. 10.11.2020. «Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні

гепатити»/ М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська, О. Б. Берест, В. А. Паращенко, заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № U 2020 02 685 . Заявлено 04.05.2020; Бюл. № 21, 2020р.

10) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Зв'язок концентрації галектину-9 з лабораторними та імунологічними змінами у крові хворих на хронічний гепатит С, залежно від схеми противірусної терапії». X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 року, м. Суми) - Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2021: 76-77.

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

12) Lishnevska A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Features of clinical and biochemical changes and indicators of APRI and FIB-4 in patients with chronic viral hepatitis C." Medicina. Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia Volume 56, Supplement 1, 2020

13) Chemych M., Lishnevska A., Horbachevskyi A. "Dependence of clinical and laboratory changes in chronic viral hepatitis C on the degree of fibrosis." Wiadomości Lekarskie. International public health conference «Public health in Ukraine modern challenges and developing prospects», Sumy, 23−24 April 2020. LXXIII, Issue 5: 1060−1061. doi: 10.36740/WLek202005141.

14) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Взаємозв'язок галектину-9 і фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.» Матеріали Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Участю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків), ХНМУ: Харків, 85–87.

15) Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Порівняльна характеристика розрахунку ступеня фіброзу різними неінвазивними методами за допомогою мобільного додатку для Android.» Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.). Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2019: 96-97.

16) Лішневська А. Г., Берест О. Б., Чемич М. Д., Паращенко В. А. «Розробка мобільного додатку для Android для розрахунку ступеню фіброзу та цирозу у хворих на ХВГС.» Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 29–30 травня 2019 року). Суми: Сумський державний університет, 2019. 65-68 с.

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

18) Lishnevska A.G. "Degree of severity of laboratory syndromes in patients whith chronic viral hepatitis C." Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. – Sumy: Sumy State University, 2018: 54.

19) Чемич М. Д., Лішневська А.Г. «Взаємозв’язок ступеня недостатності імунітету і змін рівнів ANA у хворих на хронічний гепатит С, що перебувають на противірусній терапії.» Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум

ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів” (4-5 жовтня 2018 року, м. Чернівці). – Тернопіль: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2018: 114-116.

20) Лішневська А. Г., Чемич М. Д. «Лейкоцитарний індекс інтоксикації та імунореактивність у хворих на хронічний вірусний гепатит С та їх зміни при лікуванні.» Мечниковські читання - 2018: «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (17-18 травня 2018 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2018: 73-74.

21) Лішневська А. Г. «Зміни біохімічних показників у крові хворих на хронічний вірусний гепатит С, які перебували на противірусній терапії.» Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (19 травня 2017 року, м. Харків). 2017: 85-87.

22) Лішневська А. Г. «Взаємозв’язок автоімунного статусу хворих на хронічний вірусний гепатит С з рівнем тромбоцитів у крові.» Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (Суми, 25–26 травня 2017 року): 152-154.

23) Чемич М. Д., Лішневська А. Г. «Залежність ступеня активності, фіброзу та рівня вірусного навантаження від змін рівня АМА у хворих на хронічний вірусний гепатит С при лікуванні пегильованими інтерферонами.» Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16-17 листопада 2017 р. Суми : СумДУ, 2017: 18-19.

24) Лішневська А. Г. «Залежність ступеня фіброзу від особливостей метаболізму у хворих на хронічний вірусний гепатит С.» Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. / Відп. за вип. М.В. Погорєлов. - Суми : СумДУ, 2017: 466-467.

25) Лішневська А. Г. «Залежність епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту С від автоімунного статусу хворих.» Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО "Всеукраїнська асоціація інфекціоністів", м. Житомир, 5-6 Жовтня 2017 року: 90-92.