

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДАНКАНИЧ ЄВГЕНІЯ ЕМІЛІЯНІВНА

УДК: 616.36-002.2+616.33-002:579.83

ДИСЕРТАЦІЯ

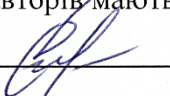
**Клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С
у хворих з гелікобактерною інфекцією та їх лікування**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 С. Е. Данканич

Науковий керівник - Дербак Марія Антонівна, доктор медичних наук,
професор

Ужгород – 2021

АНОТАЦІЯ

Данканич Є.Е. Клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С у хворих з гелікобактерною інфекцією та їх лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, 2021.

Дисертаційна робота присвячена комплексному підходу у вивченні клініко-епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту С (ХГС) за умови супутнього інфікування *Helicobacter pylori* (*Hp*) та оцінці ефективності і безпечності ерадикаційної терапії *Hp* у цих хворих.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» та в умовах кабінету амбулаторного прийому КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради м. Ужгорода (КНП «ОКІЛ» ЗОР») і гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» (ЗОКЛ ім. А. Новака) за період 2018-2020 рр.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з гелікобактерною інфекцією шляхом вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, дисбалансом цитокинової системи, стадією фіброзу печінки та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori*.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту *Helicobacter pylori* та оцінити характер уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним тропологічним статусом.
2. Виявити клініко-біохімічні особливості перебігу хронічного гепатиту С за наявності інфікування *Helicobacter pylori*.

3. Встановити взаємозв'язок між стадіями фіброзу печінки та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гепатит С.

4. Дослідити стан цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С за рівнями про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ, неоптерину, ІЛ-4, ІЛ-10) та визначити їх залежність від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*.

5. Обґрунтувати ефективність та безпечність ерадикаційної терапії за умови додаткового застосування пробіотики та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на хронічний гепатит С.

Реалізація мети потребувала використання наступних методів: епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки - ФіброМакс та непряма фіброеластометрія, інструментальні - ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоскопія (ФГДС), рН-метрія шлунку, швидкий уреазний тест (CLO-test), C13 дихальний уреазний тест.

Для виконання першого етапу дисертаційного дослідження, а саме вивчення частоти *Hp* у хворих на ХГС з різним трофологічним статусом, виявлення клініко-біохімічних особливостей ХГС та з'ясування стану цитокінової ланки імунної системи, під спостереженням знаходились 150 хворих на ХГС, які перебували на стаціонарному та/або амбулаторному лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні (КНП «ОКІЛ» ЗОР) м. Ужгорода, а також гастроентерологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака (КНП ЗОКЛ ЗОР) за період 2018-2020 рр.

Для вивчення впливу *Hp* на перебіг основного захворювання (ХГС) сформовані дві групи: група 1 (n = 52) - хворі з ХГС інфіковані *Hp* і група 2 (n = 98) - хворі з ХГС без *Hp*. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, середній вік $43,5 \pm 1,9$ років.

Для виявлення клініко-морфологічних особливостей ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на ХГС з різною масою тіла нами

проведено оцінку трофологічного статусу за загальноприйнятими антропометричними показниками. Залежно від отриманих результатів пацієнтів розділено на дві групи: група 1 (n=35) - хворі на ХГС з підвищеною масою тіла (ПМТ) і група 2 (n=115) - хворі на ХГС з нормальною масою тіла (НМТ).

Для виконання завдань другого етапу, а саме вивчення клінічної ефективності комплексної ерадикаційної терапії, прийняло участь 94 хворих на ХГС поєднаний з *Hp*. В залежності від призначеної фармакотерапії всі пацієнти розділені на три групи. До групи А ввійшли 32 особи, які отримували тільки стандартну потрійну ерадикаційну терапію (СЕТ), до групи В – 30 пацієнтів, які на тлі СЕТ отримували пробіотик *Saccharomyces boulardii* (СЕТ+ пробіотик), а до групи С – 32 хворих, які поряд із СЕТ приймали пробіотик *Saccharomyces boulardii* і препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Всі хворі на ХГС на момент проведення даного дослідження специфічну противірусну терапію з різних причин не отримували. Групи були репрезентативні за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів.

Серед пацієнтів, що ввійшли до першого етапу роботи, було 82 чоловіків (54,7%) та 68 жінок (45,3%), середній вік склав ($56,4 \pm 2,2$) року. У другому етапі дослідження прийняло участь 52 чоловіки (55,3%) та 42 жінки (44,7%), середній вік пацієнтів — ($58,5 \pm 1,5$) років. Окрім того, у дослідження залучено 30 клініко-анамнестично здорових осіб (контрольна група), до якої ввійшли 17 чоловіків (56,7%) та 13 жінок (43,3%), середній вік – ($43,5 \pm 1,9$) років.

Встановлено, що частота *Hp* у хворих на ХГС складає 34,7%, без достовірної різниці між хворими з ПМТ і НМТ. Виявлені патологічні зміни з боку ШКТ відповідають гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) та хронічному гелікобактер-асоційованому гастриту (ХГ). ГЕРХ у хворих на ХГС достовірно частіше реєструється у осіб з ПМТ, аніж з НМТ (48,6% проти 31,3%, $p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ХГС за наявності *Hp* ендоскопічна картина частіше відповідає хронічному поверхневому гастриту: еритематозна

гастропатія виявлена у 65% обстежених пацієнтів, набряк слизової антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки – в 72,3%, підслизові крововиливи – в 33,2%, згладження і витончення слизової оболонки з наявністю великої кількості слизу мали місце в 86,7% пацієнтів. Ендоскопічним проявом ГЕРХ у хворих на ХГС з ПМТ є рефлюкс-езофагіт, що відповідає ступеню ураження LA-B (у 47,1%) в той час, як у переважної більшості хворих з НМТ – рефлюкс-езофагіт LA-A (у 69,4%).

З'ясовано, що у хворих на ХГС, поєднаний з *Hp*, диспептичний синдром спостерігається у 1,8 разів ($p < 0,05$), болі у правому підребер'ї – у 3,2 рази ($p < 0,05$), періодичний свербіж шкіри – в 4,6 раз ($p < 0,05$) частіше порівняно з хворими на ХГС без *Hp*.

У хворих на ХГС за наявності *Hp* порівняно з пацієнтами без *Hp*, у 3,6 рази частіше ($p < 0,001$) виявлено підвищену активність печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП), що корелюють із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r=0,57$; $p < 0,05$). Аналіз активності цитолітичного синдрому показав, що у пацієнтів з ХГС на тлі інфікування *Hp* рівні АЛТ в 1,6 разів частіше відповідають середньому (3-10 норм) та у 1,4 разів – високому ступеню активності (більше ніж 10 норм), у порівнянні з хворими на ХГС без *Hp* ($p < 0,05$). У хворих на ХГС без супутнього інфікування *Hp* мінімальна ступінь активності ХГС зустрічалася у 1,5 рази частіше, ніж у інфікованих *Hp*. Також у пацієнтів з ХГС в поєднанні з *Hp* встановлено достовірно вищі рівні загального білірубіну, ГГТП і лужної фосфатази в порівнянні з пацієнтами без *Hp* ($p < 0,05$), що свідчить про переважання у них синдрому холестазу.

Узагальнивши основні клінічні симптоми і результати біохімічних показників, у інфікованих *Hp* хворих виділено три варіанти перебігу ХГС, частота яких відрізнялася від такої у хворих, що не були інфікованими *Hp*. Перебіг ХГС з переважанням явищ холестазу був зареєстрований в 57,7% (30 з 52 осіб), з перевагою типових симптомів ураження печінки – в 32,7% (17 з 52 осіб), з вираженими позапечінковими проявами – у 9,6% (5 з 52) пацієнтів.

Необхідно зазначити, що виразність ступеня фіброзу печінки залежала не лише від генотипу вірусу гепатиту С, а і від наявності *Hp*. У хворих із поєднаним інфікуванням (ХГС+*Hp*) при 1 генотипі вірусу у 2,2 рази частіше виявлено ступінь фіброзу печінки F2- F3 та F3- F4, ніж у хворих на ХГС без *Hp* (47,6% проти 23,5%, $p < 0,05$); 14,9% проти 10,2%, $p < 0,05$). Також встановлено, що у хворих на ХГС за умови супутнього інфікування *Hp* у 2,3 рази частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без *Hp*, що стверджено прямою залежністю ($r=0,47$; $p < 0,05$) між стадією фіброзу та ступенем обсіменіння *Hp*. У пацієнтів із стадіями фіброзу F2-3 та F3-4 достовірно частіше виявлено високий ступінь обсіменіння *Hp* (74,3% та 92,3% хворих), а у хворих з F0-1 – низький та середній ступені обсіменіння *Hp*, що вказує на потенціювання дії двох інфекційних факторів агресії на гепатоцит.

До лікування у всіх хворих зареєстровано дисбаланс цитокинової ланки імунної системи, який проявлявся підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , неоптерин), та незначним підвищенням рівнів протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) з більш виразними змінами у хворих із ХГС+*Hp*, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними. Так, рівень ІЛ-1 β у хворих на ХГС з гелікобактеріозом був вищим за показник у хворих на ХГС без *Hp* у 1,91 раз ($p < 0,01$), складаючи при цьому 164,39 пг/мл. Медіана ІЛ-6 складала 245,17 пг/мл у 2 групі хворих проти 158,14 ($p=0,046$) у хворих 1 групи. З'ясовано, що при поєднанні ХГС та *Hp* дисбаланс цитокінів прямо пропорційно залежить від ступеня обсіменіння слизової облонки шлунка *Hp* ($r=0,44$; $p < 0,05$).

Рівні прозапальних цитокінів ФНП- α та неоптерину у крові хворих обох груп були статистично вищими ($p < 0,01$) за показники контрольної групи. Та варто звернути увагу на той факт, що високі рівні неоптерину у обох групах не виявили достовірної різниці між собою ($p > 0,05$). Рівень ФНП- α виявився у 1,5 раз підвищеним у 2 групі порівняно з 1 групою, що також є недостовірним

($p > 0,05$). Це може свідчити про активну роль даних цитокінів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

При оцінці проведеного лікування встановлено, що додаткове паралельне призначення препарату УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* на тлі стандартної ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС веде до достовірного ($p < 0,05$) зменшення вираженості проявів астено-вегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, зменшує частоту небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує переносимість СЕТ та підвищує частоту повної ерадикації *Hp*.

Також з'ясовано, що запропонована нами схема комплексної терапії, із одночасним призначенням УДХК та *Saccharomyces boulardii* на тлі ерадикації *Hp*, сприяє усуненню цитокінового дисбалансу, достовірно знижуючи рівні ФНП- α (з $282,6 \pm 2,49$ пг/мл до $62,15 \pm 0,88$ пг/мл, $p < 0,01$), неоптерину (з $255,32 \pm 2,15$ нмоль/л до $69,54 \pm 1,87$ нмоль/л, $p < 0,01$), ІЛ-6 (з $248,32 \pm 1,75$ пг/мл до $52,24 \pm 1,33$ пг/мл, $p < 0,01$) та активуючи протизапальні цитокіни (рівень ІЛ-10 достовірно зростав з $4,75 \pm 0,88$ пг/мл до $12,54 \pm 1,36$ пг/мл, $p < 0,01$, рівень ІЛ-4 – з $2,17 \pm 0,74$ пг/мл до $5,44 \pm 0,82$ пг/мл).

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше проаналізовано частоту та особливості уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони хворих на ХГС при їх супутньому інфікуванні *Helicobacter pylori*. Вперше встановлено, що частота *Helicobacter pylori* у хворих на ХГС складає 34,7% та не залежить від трофологічного статусу пацієнта. Ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони у цих хворих за характером відповідають хронічному поверхневому гастриту та рефлюкс-езофагіту. Гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у хворих на ХГС достовірно частіше реєструється у осіб із підвищеною масою тіла, аніж з нормальною (48,6% проти 31,3%, $p < 0,05$).

Вперше доведено, що у хворих на ХГС за наявності *Helicobacter pylori* частіше реєструються підвищені рівні активності печінкових ферментів

(АлАТ, АсАТ, ГГТП), які корелюють із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r=0,57$; $p < 0,05$).

Вперше встановлено, що хворі на ХГС за наявності супутнього інфікування *Helicobacter pylori* частіше мають глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3), ніж хворі без *Hp*, що стверджено прямою залежністю ($r=0,47$; $p < 0,05$) між стадією фіброзу та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунка цією бактерією.

Доповнено дані про вплив стандартної ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС на маркери холестазу (ЛФ та ГГТП), що дозволяє припускати наявність взаємозв'язку між інфікованістю *Hp* і синдромом холестазу.

Розширено уяву про імунологічні особливості ХГС за наявності гелікобактерної інфекції та з'ясовано, що при поєднанні ХГС та *Hp* цитокіновий дисбаланс прямо пропорційно залежить від ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка *Hp* ($r=0,44$; $p < 0,05$). При цьому рівні ФНП- α та неоптерину у хворих на ХГС з та без *Hp* достовірно не відрізняються ($p > 0,05$), що підтверджує активну участь даних цитокінів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

Удосконалено схему лікування хворих на ХГС шляхом обґрунтування доцільності одночасного додаткового призначення препарату УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* на тлі стандартної ерадикаційної терапії *Hp*. Встановлено, що одночасне додаткове призначення УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* у хворих на ХГС з *Hp* веде до достовірного ($p < 0,05$) зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, зменшує частоту небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує переносимість ерадикаційної терапії та частоту повної ерадикації *Hp*.

Практичні результати. Дисертація має важливе практичне значення, оскільки отримані результати допомагають підвищити ефективність лікування хворих на ХГС за наявності гелікобактерної інфекції. В результаті проведеного дослідження вперше встановлено, що у хворих на ХГС за

наявності хронічного гелікобактер-асоційованого гастриту частіше реєструється підвищена активність печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) та виявляються більш глибокі стадії фіброзу печінки F2-3 у порівнянні з хворими без гастриту, а також збільшується частота стеатозу печінки S2-3, що дозволяє аргументувати доцільність визначення *Hp* у цієї категорії хворих.

Обґрунтовано рекомендацію про лабораторне тестування пацієнтів із ХГС на можливе супутнє інфікування *Hp*, а у випадку виявлення *Hp* – необхідність вчасної ерадикаційної терапії перед початком проведенням противірусної терапії, з метою прогнозування ризику розвитку гастродуоденальних уражень.

На підставі отриманих даних, враховуючи високу частоту хронічного гелікобактер-асоційованого гастриту та ГЕРХ у хворих на ХГС з наявними диспептичними скаргами, перед проведенням противірусної терапії таким пацієнтам рекомендовано проводити ФГДС.

Для запобігання виникнення небажаних явищ та покращення переносимості ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС доцільно на тлі стандартної схеми лікування призначати пробіотик *Saccharomyces boulardii* та УДХК.

Одержані результати дослідження впроваджені в практичну діяльність гастроентерологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» ЗОР»; КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОР»; відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня Закарпатської обласної ради»; ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», а також у науково-методичну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, кафедри факультетської терапії та кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що 54,6% хворих на ХГС мають ураження гастродуоденальної зони, серед яких домінуючими є GERX та хронічний гелікобактер-асоційований гастрит. GERX достовірно частіше реєструється у осіб із підвищеною масою тіла, аніж із нормальною (48,6% проти 31,3%, $p < 0,05$). Частота *Hp* у хворих на ХГС складає 34,7%, без достовірної різниці між хворими з ПМТ і НМТ.

2. Виявлено, що у хворих на ХГС за наявності *Hp* ендоскопічна картина частіше відповідає хронічному поверхневому гастриту, а саме: еритематозна гастропатія (65%), набряк слизової антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки (72,3%), підслизові крововиливи (33,2%), та згладження і витончення слизової оболонки з наявністю великої кількості слизу (86,7%). Ендоскопічним проявом GERX у хворих на ХГС з підвищеною масою тіла є рефлюкс-езофагіт, що відповідає ступеню ураження LA-B (у 47,1%) в той час, як у хворих з нормальною масою тіла – рефлюкс-езофагіт LA-A (у 69,4%).

3. З'ясовано, що у хворих на ХГС, поєднаний з *Hp*, спостерігається збільшення частоти диспептичного синдрому у 1,8 разів ($p < 0,05$), болів у правому підребер'ї у 3,2 раза ($p < 0,05$), та періодичного свербіжжю шкіри в 4,7 раз ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ХГС без супутнього *Hp*. У хворих на ХГС за наявності *Hp* виявлено у 3,6 раза ($p < 0,001$) частіше підвищену активність печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП), порівняно з пацієнтами без *Hp*, що корелює із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r=0,57$; $p < 0,05$).

4. Встановлено, що у хворих на ХГС за умови інфікування *Hp* у 2,3 раза частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з ХГС-пацієнтами без *Hp*, що стверджено прямою залежністю ($r=0,47$; $p < 0,05$) між стадією фіброзу та ступенем обсіменіння *Hp*. У пацієнтів із стадіями фіброзу F2-3 та F3-4 достовірно частіше виявлено високий ступінь обсіменіння *Hp* (74,3% та 92,3% хворих), а низький та середній ступені

обсмінення *Hp* частіше виявлявся у пацієнтів із F0-1, що вказує на потенціювання дії двох інфекційних факторів агресії на гепатоцит.

5. Доведено, що при поєднанні ХГС та *Hp* цитокіновий дисбаланс прямо пропорційно залежить від ступеня обсмінення слизової оболонки шлунка *Hp* ($r=0,44$; $p<0,05$). Рівень ІЛ-1 β у хворих на ХГС за наявності *Hp* є вищим за показник у хворих на ХГС без *Hp* у 1,91 раз ($p<0,01$), ІЛ-6 у 1,78 раз ($p<0,05$). ФНП- α та неоптерин достовірно не відрізнялися між групами *Hp*-позитивних та *Hp*-негативних пацієнтів з ХГС ($p>0,05$), що може свідчити про активну участь даних цитокінів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

6. Встановлено, що включення до стандартної ерадикаційної терапії *Hp* УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* веде до достовірного ($p<0,05$) зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, сприяє усуненню цитокінового дисбалансу та зменшує частоту небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує її переносимість та підвищує частоту повної ерадикації *Hp*.

Ключові слова: хронічний гепатит С, маса тіла, *Helicobacter pylori*, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит, холестаза, ерадикаційна терапія, *Saccharomyces boulardii*, урсодезоксихолева кислота.

Список публікацій

Статті у журналах, що входять до переліку фахових видань України та у закордонних виданнях:

1. Дербак М.А Клинико-эндоскопическая характеристика поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с различной массой тела и хроническим гепатитом С / М.А. Дербак, А.А. Болдичар, Г.Н. Коваль, Е.Е. Данканич, Я.В. Лазур. – Georgian Medical News. – 2019. – №3 (288).– С.73-77.

2. Дербак М.А. Клинико-лабораторные особенности хронического гепатита С у больных хеликобактериозом / М.А. Дербак, Е.Е. Данканич, И.И.

Пушкаш, О.Т. Ганич, В.М.Поляк-Товт – Georgian Medical News. – 2019.– №10 (295).– С.101-105.

3. Дербак М.А, Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба та гелікобактерна інфекція у хворих на хронічний гепатит С з різним тропологічним статусом / М.А. Дербак, Є.Є. Данканич, О.Т. Ганич // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Випуск 4, Т.1 (153). – С. 85-89. DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-85-89 (наукове фахове видання України)

4. Дербак М.А, Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Можливість ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Дербак, // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117.

DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-113-117 (наукове фахове видання України)

5. Дербак М.А., Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих із коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Є. Данканич, О.Т. Ганич // Проблеми клінічної педіатрії. – 2020. – №4 (50). – С.11-17

DOI 10.24144/1998-6475.2020.50.11-17 (наукове фахове видання України)

Тези опубліковані в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій (апробація результатів дисертаційного дослідження):

1. Частота уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С //Дербак М.А., Данканич Є.Є., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т., Попович А.І. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2019. – С.342-344.

2.Дербак М.А. Состояние слизистой оболочки пищевода у больных ХГС в зависимости от массы тела / М.А. Дербак, А.А. Болдижар, Е.Є. Данканич,

Чобей М.М. //Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы» посвященной 28-летию Независимости Республики Таджикистан, ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан». г.Душанбе, 28 сентября 2019 г. С.73-75.

3.Фактори, що впливають на перебіг хронічного гепатиту С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Коваль Г.М., Поляк-Товт В.М., Бучок О.В., Дербак С.Е. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф./ За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2020. – С.275-277.

4.Дербак М.А., Данканич Є.Е. Частота виявлення гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С. V Міжнародна наукова конференція «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» м. Штутгарт, Німеччина, 28 лютого 2019 р.– С.727-732.

5. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у хворих на хронічний гепатит С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Поляк-Товт В.М., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т. Матеріали XII Національного Конгресу з міжнародною участю «Людина та Ліки» - Україна 2019 р. 27-28 березня, м.Київ – С.36-37.

6. Клініко-ендоскопічні аспекти гастроезофагальної рефлюксної хвороби у хворих на ХГС //Дербак М.А., Данканич Є.Е., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Ів. Франківськ - 11 квітня 2019р.– С.38–39.

7. Синдром перегрузки железом, как предиктор нарушенный метаболизма углеводов у больных с хроническим гепатитом С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Лазур Я.В., Поляк-Товт В.М., Галамба А.А. Матеріали конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний 26-27 апреля 2019г., г. Душанбе. С.159.

ANNOTATION

Dankanych E. Clinical and epidemiological features of chronic hepatitis C in patients with *Helicobacter pylori* infection and their treatment. -Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The manuscript for the degree of Doctor of Philosophy in 222 "Medicine" (22 - Health). - Uzhhorod National University, Uzhhorod, 2021.

The dissertation is devoted to a comprehensive approach in the study and detection of the influence of *Helicobacter pylori* (*Hp*) on the clinical and biochemical course of chronic hepatitis C (CHC), evaluation of the effectiveness and safety of eradication *Hp* therapy in patients with chronic hepatitis C.

The dissertation is the result of an open prospective study at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine in the hospital and clinic of Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Uzhgorod and Gastroenterology Department of Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak from 2018 until 2020.

The study aimed to increase the efficacy of treatment of patients with CHC with concomitant *Hp* by analyzing the relationship between the clinic, biochemical parameters, cytokine system imbalance, the degree of liver fibrosis, and the degree of contamination *Helicobacter pylori* of the gastric mucosa.

Research objectives :

1. To establish *Helicobacter pylori's* frequency in assessing the lesions of the gastroduodenal mucosa in patients with chronic hepatitis C with different trophological statuses.

2. Identify clinical and biochemical features of chronic hepatitis C in patients with *Helicobacter pylori*.

3. To establish the relationship between the stages of liver fibrosis and the degree of contamination of the gastric mucosa of *Helicobacter pylori* in patients with chronic hepatitis C.

4. Investigate the state of the cytokine link of the immune system in patients with chronic hepatitis C on the levels of pro-and anti-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF, neopterin, IL-4, IL-10) and determine their dependence on the degree of contamination with *Helicobacter pylori*.

5. To substantiate the effectiveness and safety of eradication therapy with the simultaneous additional use of probiotics and ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C.

Methods of research: epidemiological, clinical, biochemical, serological, molecular genetic, non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis - FibroMax and fibroelastometry, instrumental - ultrasound (US) of the abdominal cavity, fibrogastroduodenoscopy (EGD), pH-metry of the stomach, CLO -test (CITO TEST), C13 respiratory urease test.

At the first stage of the study 150 patients with CHC were monitored. They have been treated in the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Uzhgorod and gastroenterology department of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak from the period 2018-2020.

To study the effect of *Hp* on the course of the underlying disease (CHC), two groups were formed: group 1 (n = 52) - patients with CHC infected with *Hp* and group 2 (n = 98) - patients with CHC without *Hp*. The control group consisted of 30 healthy individuals (mean age 43.5 ± 1.9 years).

To identify clinical and morphological features of gastroduodenal mucosa in patients with CHC with different body weights, we assessed the trophological status of conventional anthropometric indicators and depending on the results of patients was divided into two groups: the 1st group - n = 35 patients with CHC with overweight and the 2nd group n = 115 patients with CHC with normal body weight.

Among the patients of the first stage of research, 82 were men (54.7%) and 68 were women (45.3%). The mean age of patients was (56.4 ± 2.2) years. In the second stage of the study, 52 of men (55.3%) and 42 of women (44.7%) took part. The mean age of patients was 58.5 ± 1.5 years. In addition, the study involved 30

clinically healthy individuals (control group), 17 were men (56.7%) and 13 were women (43.3%). The mean age of patients was (43.5 ± 1.9) years.

The obtained data allowed us to establish that the frequency of *Hp* in patients with CHC is 34.7%, without a significant difference between patients with overweight and normal body weight. The identified pathological changes correspond to gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis. GERD in patients with CHC is significantly more common in people with overweight than with normal body weight (48.6% vs. 31.3%, $p < 0.05$).

As a result, it was found that in patients with CHC in the presence of *Hp* endoscopic features more often corresponds to chronic superficial gastritis, namely - erythematous gastropathy (65%), edema of the antrum of the stomach and duodenum (72.3%), submucosal hemorrhage (33.2%) and smoothing and thinning of the mucous membrane with a large amount of mucus (86.7%). Endoscopic manifestation of GERD in patients with CHC with overweight of the body is reflux esophagitis, which corresponds to the degree of lesion of LA-B (47.1%), but in patients with normal body weight - reflux esophagitis LA-A (69.4 %).

It was found that in patients with CHC combined with *Hp* 1.8 times ($p < 0.05$) dyspeptic syndrome is more common, 3.2 times - pain in the right hypochondrium ($p < 0.05$) and 4, 6 times ($p < 0.05$) periodic itching of the skin, compared with patients with CHC without *Hp*.

Elevated levels of liver enzymes (ALT, AST, GGT), which correlate with high levels of IL-1 β and IL-6, are 3.6 times more often found in patients with CHC with *Hp* ($p < 0.001$); $p < 0.05$) compared without *Hp*. Analysis of the activity of the cytolytic syndrome showed that in patients with CHC & *Hp* ALT levels are 1.6 times more likely to correspond to the normal degree (3-10 norms) and 1.4 times high degree (more than 10 norms), compared with patients with HCC without *Hp* ($p < 0.05$). Patients with CHC without *Hp* infection were 1.5 times more likely to have a minimal degree of CHC activity. Also, patients with CHC with *Hp* had significantly higher levels of total bilirubin, GGT, and alkaline phosphatase

compared with patients without *Hp* ($p < 0.05$), which shows the predominance of cholestasis syndrome.

Three variants of the course of CHC have been identified. Summarizing the main clinical symptoms and results of biochemical criteria in patients infected with *Hp*. The course of CHC with a predominance of cholestasis was in 57.7% (30 of 52), with a predominance of typical symptoms of liver damage - in 32.7% (17 of 52) cases and with severe extrahepatic manifestations - in 9.6% (5 of 52) of patients.

The severity of the degree of liver fibrosis depended not only on the genotype of the hepatitis C virus but also on the presence of *Hp*. In patients with co-infection, CHC & *Hp*, the degree of liver fibrosis F2-F3 and F3-F4 was detected 2.2 times more often than in patients with CHC without *Hp* (47.6% vs. 23.5%; 14, 9% vs. 10.2% $p < 0.05$). It was also found that patients with CHC with *Hp* infection are 2.3 times more registered stages of liver fibrosis (F2-3) compared with patients without *Hp*. This is confirmed by a direct relationship ($r = 0.47$; $p < 0, 05$) between the stage of fibrosis and the degree of contamination *Hp*. Patients with fibrosis stages F2-3 and F3-4 significantly had a high degree of contamination (74.3% and 92.3% of patients), and a low and medium degree of contamination - in patients with F0-1, indicating potentiation of the action of two infectious factors of aggression on a hepatocyte.

Prior to treatment, all patients had a cytokine imbalance of the immune system, which was manifested by increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , neopterin), and a slight increase in levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4, L-10). More pronounced changes in cytokine parameters were found in patients with CHC & *Hp*, which indicates the predominance of pro-inflammatory properties of blood over anti-inflammatory. Thus, the level of IL-1 β in patients with CHC with *Helicobacter pylori* was 1.91 times higher than in patients with CHC without *Hp* ($p < 0.01$), 164.39 pg/ml. The median IL-6 was 245.17 pg / ml in group 2 vs. 158.14 ($p = 0.046$) in group 1. It was found that the combination of CHC and *Hp* cytokine imbalance is directly proportional to the degree of contamination of the gastric mucosa *Hp* ($r = 0.44$; $p < 0.05$).

Levels of proinflammatory cytokines TNF- α and neopterin in the blood of patients in both groups were statistically higher ($p < 0.01$) than in the control group. However, it should be noted that high levels of neopterin in both groups did not show a significant difference ($p > 0.05$). The level of TNF- α was 1.5 times higher in group 2 compared with group 1, which is also not significant ($p > 0.05$). This may indicate the active role of these cytokines in the progression of liver damage, instead of the etiological factor.

After treatment, it was found that additional simultaneous administration of UDCA and probiotic *Saccharomyces boulardii* on the background of standard eradication therapy *Hp* in patients with CHC leads to a significant ($p < 0.05$) reduction of astheno-vegetative and dyspeptic syndromes, right hypochondrium, cholestasis frequency of adverse events (diarrhea, nausea, flatulence), which improves its tolerability and increases the frequency of complete eradication of *Hp*.

Developed complex therapy, with simultaneous administration of UDCA and *Saccharomyces boulardii* on the background of eradication of *Hp*, helps to eliminate cytokine imbalance by significantly reducing TNF- α levels (from 282.6 ± 2.49 pg / ml to 62.15 ± 0.88 pg / ml, $p < 0,01$), neopterin (from $255,32 \pm 2,15$ nmol / l to $69,54 \pm 1,87$ nmol / l, $p < 0,01$), IL-6 (from $248,32 \pm 1, 75$ pg / ml to 52.24 ± 1.33 pg / ml, $p < 0.01$) and activating anti-inflammatory cytokines, the level of IL-10 significantly increased from 4.75 ± 0.88 pg / ml to $12.54 \pm 1, 36$ pg / ml, $p < 0.01$, IL-4 - from 2.17 ± 0.74 pg / ml to 5.44 ± 0.82 pg / ml).

For the first time it was proved that in patients with CHC in the presence of *Helicobacter pylori* often increased levels of activity of liver enzymes (ALT, AST, GGT), which correlate with a high content of IL-1 β and IL-6 ($r = 0.57$; $p < 0, 05$).

For the first time, patients with CHC & *Helicobacter pylori* infection were more likely to have deep stages of liver fibrosis (F2-3) than patients without *Hp*, which is confirmed by a direct relationship ($r = 0.47$; $p < 0.05$) between the stage of fibrosis and the degree of contamination of the gastric mucosa with this bacterium.

The scientific novelty of the research. For the first time, the frequency and features of lesions in *Helicobacter pylori* infection in patients with CHC were

analyzed. For the first time, the incidence of *Helicobacter pylori* in patients with CHC was 34.7% and did not depend on the trophological status of the patient. Lesions of the gastroduodenal mucosa in these patients correspond in nature to chronic superficial gastritis and reflux esophagitis. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with CHC is significantly more common in overweight than in normal-weight (48.6% vs. 31.3%, $p < 0.05$).

Data on the effect of standard *Hp* eradication therapy in patients with CHC on markers of cholestasis (LF and GGT) have been supplemented, suggesting a relationship between *Hp* infection and cholestasis syndrome.

The idea of immunological features of CHC in the presence of *Helicobacter pylori* infection was expanded and it was found that when combining CHC and *Hp* cytokine imbalance is directly proportional to the degree of contamination of the gastric mucosa *Hp* ($r = 0.44$; $p < 0.05$). At the same time, the levels of TNF- α and neopterin in patients with CHC with and without *Hp* do not differ significantly ($p > 0.05$), which confirms the active participation of these cytokines in the progression of liver damage, regardless of the etiological factor.

The treatment of patients with CHC&*Hp* has been improved by substantiating the expediency of simultaneous additional administration of the drug UDCA and probiotic *Saccharomyces boulardii* on the background of standard eradication therapy *Hp*. It was found that the simultaneous additional appointment of UDCA and probiotic *Saccharomyces boulardii* in patients with CHC with *Hp* leads to a significant ($p < 0.05$) reduction of astheno-vegetative and dyspeptic syndromes, right hypochondrium syndrome and cholestasis, reduces the incidence of adverse events and diarrhea, flatulence), which improves its tolerability and frequency of complete eradication *Hp*.

Practical results. The dissertation has great practical importance, as the obtained results help to increase the effectiveness of treatment of patients with CHC in the presence of *Hp*-infection. As a result of the study, it was found that patients with CHC with chronic *Hp*-associated gastritis are more likely to register elevated levels of liver enzymes (ALT, AST, GGT) and deeper stages of liver fibrosis F2-3

compared with patients without gastritis, and the frequency of hepatic steatosis S2-3 increases, which allows us to argue the feasibility of determining *Hp* in this category of patients.

Before antiviral therapy in patients with CHC, detection and eradication therapy of *H. pylori* are recommended to indicate the risk of gastroduodenal lesions.

Due to the high frequency of chronic *Hp*-associated gastritis and GERD in patients with CHC with existing dyspeptic complaints, it is recommended to perform EGD before antiviral therapy, by the basis of the obtained data.

It is advisable to include the probiotic *Saccharomyces boulardii* and UDCA in the standard treatment regimen that to prevent the occurrence of adverse events and improve the eradication therapy of *H. pylori* in patients with CHC.

The obtained results of the research are introduced into the practical activity of the gastroenterological department of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak " ; "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Department of Internal Medicine, Ternopil Municipal City Hospital № 2, as well as in the scientific and methodological work of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, the Department of Faculty Therapy and the Department of Hospital Therapy, Uzhhorod National University; Department of Primary Health Care and General Practice - Family Medicine, I. Ya. Gorbachevsky TNMU, Ministry of Health of Ukraine.

CONCLUSIONS

1. 54.6% of patients with CHC have gastroduodenal lesions. GERD is significantly more often registered in overweight people than in normal (48.6% vs. 31.3%, $p < 0.05$). The frequency of *Hp* in patients with CHC is 34.7%, with no significant difference between patients with normal body weight and overweight.

2. In patients with CHC in the presence of *Hp* endoscopic picture often corresponds to chronic superficial gastritis, namely - erythematous gastropathy (65%), edema of the antrum of the stomach and duodenum (72.3%), submucosal hemorrhage (33, 2%), thinning of the mucous membrane with a large

amount of mucus (86.7%). Endoscopic manifestation of GERD in patients with CHC with overweight is reflux esophagitis, degree of LA-B (47.1%), while in patients with normal body weight - reflux esophagitis LA-A (69, 4%).

3. It was found that in patients with CHC combined with *Hp* there is an increase in the frequency of dyspeptic syndrome by 1.8 times ($p < 0.05$), pain in the right hypochondrium by 3.2 times ($p < 0.05$), and periodic itching of the skin 4.7 times ($p < 0.05$), compared with patients with CHC without *Hp*. Patients with CHC in the presence of *Hp* 3.6 times ($p < 0.001$) more often found elevated levels of activity of liver enzymes (ALT, AST, GGT) compared with patients without *Hp*, which correlate with high levels of IL-1 β and IL-6 ($r = 0.57$; $p < 0.05$).

4. It was found that patients with HCG with *Hp* infection are 2.3 times more likely to register deeper stages of liver fibrosis (F2-3) than without *Hp*, which is confirmed by a direct relationship ($r = 0.47$; $p < 0.05$) between the stages of fibrosis and the degree of *Hp* infection. Patients with fibrotic stages F2-3 and F3-4 were significantly more likely to have a high degree of insemination *Hp* (74.3% and 92.3%) and low and medium degree of insemination in patients with F0-1, respectively, indicating potentiation of the action of two infectious factors of aggression on a hepatocyte.

5. It is investigated that the imbalance of the cytokine system in patients with CHC is directly proportional to the degree of damage to the mucous membrane of the gastroduodenal zone and the presence of *Hp*. The level of IL-1 β in patients with CHC in the presence of *Hp* is higher than in patients with CHC without *Hp* in 1.91 times ($p < 0.01$), IL-6 in 1.78 times ($p < 0.05$). TNF- α and neopterin in both groups did not show a significant difference between them ($p > 0.05$), which may indicate the active participation of these cytokines in the progression of liver damage, regardless of the etiological factor.

6. It is established that the inclusion in the standard eradication therapy of *Hp* UDCA and probiotic *Saccharomyces boulardii* leads to a significant ($p < 0.05$) reduction of astheno-vegetative and dyspeptic syndrome, right hypochondrium syndrome and cholestasis, helps to eliminate cytokine imbalance and reduces the

frequency of adverse events (diarrhea, nausea, flatulence), which improves its tolerability and increases the frequency of complete eradication of *Hp*.

Keywords: chronic hepatitis C, *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease, gastritis, cholestasis, eradication therapy, *Saccharomyces boulardii*, ursodeoxycholic acid.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	25
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (огляд літератури).....	35
1.1 Сучасні уявлення про хронічний гепатит С, як захворювання з ураженням багатьох систем організму	35
1.2 Поширеність <i>Helicobacter pylori</i> та особливості уражень гастродуоденальної зони у хворих з патологією печінки.....	41
1.3 Характеристика цитокинової ланки імунної системи та інших маркерів системного запалення у хворих з ураженням печінки та супутніми гастропатіями.....	47
1.4 Етапність ерадикаційних схем у лікуванні <i>Helicobacter pylori</i> -асоційованих захворювань	52
1.5 Мультидисциплінарний комплексний підхід до лікування хронічного гепатиту С.....	56
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих.....	62
2.2 Методи дослідження	65
2.3 Характеристика методів лікування.....	73
2.4 Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	74
РОЗДІЛ 3. ЧАСТОТА ІНФЕКЦІЇ HELICOBACTER PYLORI, КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З РІЗНИМ ТРОФОЛОГІЧНИМ СТАТУСОМ.....	75
3.1 Частота інфікування <i>Hp</i> у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом	75
3.2 Оцінка уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом.....	78

3.3 Гендерні, вікові, епідеміологічні та трофологічні характеристики хворих на хронічний гепатит С за наявності <i>Hp</i> -інфікування.....	80
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗОМ	89
4.1. Клінічні та біохімічні особливості перебігу хронічного гепатиту С у хворих із супутнім гелікобактеріозом	89
4.2. Характеристика цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С за наявності гелікобактерної інфекції (рівні про- і протизапальних інтерлейкінів)	97
РОЗДІЛ 5. ОБГРУНТУВАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С	102
5.1. Вплив різних схем ерадикаційної терапії на клініко-біохімічні показники у хворих на хронічний гепатит С.....	102
5.2. Вплив різних схем ерадикаційної терапії на показники цитокінового статусу у хворих на хронічний гепатит С.....	106
5.3. Порівняльна характеристика небажаних явищ та ефективність різних схем ерадикаційної терапії.....	108
5.4 Клінічні спостереження	110
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	121
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	133
ДОДАТКИ.....	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АСК	– ацетилсаліцилова кислота
ВГС	– вірус гепатиту С
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГТП	– гамаглутамілтранспептидаза
ГЕРХ	– гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ЕВУ	– ерозивно-виразкові ураження
ЗХ	– загальний холестерин
ІЛ, ІЛ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПП	– інгібітор протонної помпи
ІФА	– імуноферментний аналіз
ЛФ	– лужна фосфатаза
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НМТ	– нормальна маса тіла
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ПВТ	– протівірусна терапія
ПЕ	– показник еластичності
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПМТ	– підвищена маса тіла
ПППД	– протівірусні препарати прямої дії
ПР	– повна ремісія
РНК HCV	– рибонуклеїнова кислота HCV
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
СЕТ	– стандартна ерадикаційна терапія
СО	– слизова оболонка

СП	– стеатоз печінки
ТГ	– тригліцериди
УДКХ	– урсодезоксихолева кислота
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФД	– функціональна диспепсія
ФНП	– фактор некрозу пухлин
ФЕГДС	– фіброезофагогастродуоденоскопія
ХС	– холестерин
ЦП	– цироз печінки
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
CagA	– цитотоксин-асоційований антиген гена А
HCV	– вірус гепатиту С
<i>Hp, H.pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>
SOF	– софосбувір
VEL	– велпатасвір
VOX	– воксилапревір

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В умовах сьогодення та розвитку сучасних наукових пошуків досягнуто успіху у вивченні етіопатогенезу, методів діагностики та лікування хронічних захворювань печінки [23, 25, 27, 30]. Однак хронічний гепатит С (ХГС) надалі залишається невирішеною проблемою сучасної охорони здоров'я [28, 75, 194]. За статистичними даними експертів ВООЗ на ХГС хворіють близько 71 млн осіб, а 350-399 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки та ускладнень зумовлених вірусом гепатиту С (ВГС) [75, 96, 194].

Значна розповсюдженість ХГС часто веде до поєданого його перебігу із іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [10, 26, 33, 64]. Особливу зацікавленість у даному контексті, представляє патологія гастродуоденальної зони (ГДЗ), де чинне місце займають кислотозалежні ГЕРХ та *Helicobacter pylori* (*Hp*)-асоційовані гастродуоденальні захворювання [29, 32, 141]. Всесвітньою організацією гастроентерологів ГЕРХ названо захворюванням ХХІ століття, оскільки воновиявляється, за даними різних дослідників, у 20% до 50% населення земної кулі, причому захворюваність на ГЕРХ має чітку властивість до зростання [158, 175, 194]. Важливою є також довготривала безсимптомна персистенція *Hp*, яка у 95% випадків веде до хронічного гастриту, у 75-80% - виразки шлунку, а в 80% - до раку шлунку [75, 113].

На даний час багато дослідників припускають участь *Hp* в таких позагастродуоденальних проявах як тромбоцитопенія, анемія, захворювання шкіри, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), хвороби жовчовивідних шляхів [32, 143, 144]. Під впливом *Hp* зменшується кількість клітин, які експресують ІЛ-4, та зростає активність макрофагів у власній пластинці слизової оболонки шлунку, що стимулюють викид прозапальних цитокінів – TNF- α , ІЛ-1 та ІЛ-8 [3, 12, 158]. Порушення моторно-евакуаторної функції ГДЗ, що притаманне ГЕРХ, характеризується спонтанним і/або постійно повторюваним закиданням у стравохід шлункового або

дуоденального вмісту та веде до ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) [11, 33, 141]. Поява ранніх клінічних проявів уражень ГДЗ у хворих на ХГС доволі часто діагностується пізно, оскільки помилково розцінюється лікарями як результат порушень функції печінки [64, 89, 197]. Не своєчасна діагностика цих патологічних змін ускладнює перебіг та подальше лікування ХГС [165, 194].

Нез'ясованим також залишається питання відсутності уніфікованого підходу до антигелікобактерної терапії у хворих на ХГС [79, 108]. У лікуванні *Hp* на сьогодні діючим є п'ятий консенсус (Маастрихт-V), згідно якого важливим елементом ерадикаційної терапії є ефективна кислотосупресія за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) у поєднанні з антибіотиками [128]. Лікування GERX також передбачає тривале пригнічення кислотопродукції, на тлі якого у пацієнтів інфікованих *Hp* відбувається поширення цієї бактерії з антрального відділу на тіло шлунку [29, 43, 128, 175]. Тому, якщо у пацієнта з GERX передбачають тривалий прийом антисекреторних препаратів, попередньо потрібно провести діагностику *Hp*-інфекції, а у разі її виявлення - попередню ерадикацію, а вже потім переходити до тривалого застосування ІПП [39, 43, 128]. Відомо, що ІПП вступають у певну взаємодію із системою цитохрому P450, пригнічуючи її, а антибіотики можуть мати токсичний вплив на печінку [149, 153].

Пошук альтернативних схем комплексного лікування хворих на ХГС при коморбідних ураженнях з механізмом дії щодо ерадикації *Hp*, одночасної гепатопротекції і нормалізації цитокінових порушень у імунній системі, представляє суттєвий науково-практичний інтерес та є актуальним своєчасним науковим завданням, яке потребує подальшого вирішення [151, 153, 161, 177].

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

Дисертаційна робота виконувалася з 2018 по 2020 роки в рамках державної бюджетної теми №851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0115U001103), а також наукової

теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365). Здобувачка є співвиконавицею цієї роботи.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з гелікобактерною інфекцією шляхом вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, дисбалансом цитокінової системи, стадією фіброзу печінки та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori*.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту *Helicobacter pylori* та оцінити характер уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним тропологічним статусом.
2. Виявити клініко-біохімічні особливості перебігу хронічного гепатиту С у хворих за наявності *Helicobacter pylori*.
3. Встановити взаємозв'язок між стадіями фіброзу печінки та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гепатит С.
4. Дослідити стан цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С за рівнями про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ, неоптерину, ІЛ-4, ІЛ-10) та визначити їх залежність від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*.
5. Обґрунтувати ефективність та безпечність ерадикаційної терапії *Hp* за одночасного додаткового застосування пробіотика та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на хронічний гепатит С.

Об'єкт дослідження: хронічний гепатит С, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, *Hp*-асоційований гастрит.

Предмет дослідження: клініко-патогенетичні особливості перебігу ХГС у поєднанні з *Hp*-інфікованістю: клінічні симптоми, біохімічні показники

сироватки крові, імунологічні показники, фіброз печінки, *Hp*-інфікованість та ефективність запропонованого комплексного лікування.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки - ФіброМакс та непрямі фіброеластометрія, інструментальні - ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, фіброгастроуденоскопія (ФГДС), швидкий уреазний тест (CLO-test), стул-тест (CITO TEST), C13 дихальний уреазний тест, рН-метрія шлунку.

Для статистичної обробки отриманих даних, застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за Краскелом-Уолісом, критерій Манна-Уїтні; рангову кореляцію Спірмена; метод множинної лінійної регресії).

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше проаналізовано частоту та особливості уражень при інфікуванні *Helicobacter pylori* хворих на ХГС. Вперше встановлено, що частота *Helicobacter pylori* у хворих на ХГС складає 34,7% та не залежить від трофологічного статусу пацієнта. Ураження слизової оболонки гастроуденальної зони у цих хворих за характером відповідають хронічному поверхневому гастриту та рефлюкс-езофагиту. Гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у хворих на ХГС достовірно частіше реєструється у осіб з підвищеною масою тіла, а ніж з нормальною (48,6% проти 31,3%, $p < 0,05$).

Вперше доведено, що у хворих на ХГС за наявності *Helicobacter pylori* частіше реєструються підвищені рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП), які корелюють із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r=0,57$; $p < 0,05$).

Вперше встановлено, що хворі на ХГС за наявності інфікування *Helicobacter pylori* частіше мають глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3), ніж хворі без *Hp*, що стверджено прямою залежністю ($r=0,47$; $p < 0,05$) між стадією фіброзу та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку цією бактерією.

Доповнено дані про вплив стандартної ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС на маркери холестазу (ЛФ та ГГТП), що дозволяє припускати наявність взаємозв'язку між інфікованістю *Hp* і синдромом холестазу.

Розширено уяву про імунологічні особливості ХГС за наявності гелікобактерної інфекції та з'ясовано, що при поєднанні ХГС та *Hp* цитокіновий дисбаланс прямо пропорційно залежить від ступеня обсіменіння слизової облонки шлунка *Hp* ($r=0,44$; $p<0,05$). При цьому, рівні ФНП- α та неоптерину у хворих на ХГС з та без *Hp* достовірно не відрізняються ($p>0,05$), що підтверджує активну участь даних цитокінів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

Удосконалено лікування хворих на ХГС шляхом обґрунтування доцільності одночасного додаткового призначення препарату УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* на тлі стандартної ерадикаційної терапії *Hp*. Встановлено, що одночасне додаткове призначення УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* у хворих на ХГС з *Hp* веде до достовірного ($p < 0,05$) зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, зменшує частоту небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує її переносимість та частоту повної ерадикації *Hp*.

Практичне значення отриманих результатів.

В результаті проведеного дослідження вперше встановлено, що у хворих на ХГС за наявності хронічного гелікобактер-асоційованого гастриту частіше реєструються підвищені рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) та виявляються більш глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без *Hp*-гастриту, а також збільшується частота стеатозу печінки S 2-3, що дозволяє аргументувати доцільність визначення *Hp* у цієї категорії хворих.

Перед проведенням противірусної терапії у хворих на ХГС рекомендованим є своєчасне виявлення та ерадикаційна терапія *Hp* з метою прогнозування ризику розвитку гастродуоденальних уражень.

На підставі отриманих даних, враховуючи високу частоту хронічного гелікобактер-асоційованого гастриту та GERX у хворих на ХГС з наявними диспептичними скаргами, перед проведенням противірусної терапії рекомендовано проводити ФГДС.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній медицині для підвищення ефективності лікування хворих на ХГС.

Для запобігання виникнення небажаних явищ та покращення переносимості ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС доцільно до стандартної схеми лікування включати пробіотик *Saccharomyces boulardii* та УДХК.

Впровадження результатів дослідження

Одержані результати дослідження впроваджені в практичну діяльність гастроентерологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А.Новака» ЗОР; відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»; ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», а також у науково-методичну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, кафедри факультетської терапії та кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувачки. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувачки, яка виконана на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України. У процесі виконання наукової роботи дисертанткою самостійно опрацьовано вітчизняну та зарубіжну літературу з проблеми, що вивчається. Разом із науковим керівником визначено мету і завдання, методи та дизайн дослідження. Усі наведені в роботі конкретні результати досліджень здобувачка отримала особисто:

самостійно здійснила підбір груп хворих, провела необхідні клінічні, окремі лабораторні дослідження та лікування хворих, статистичне опрацювання результатів дослідження, оформлення дисертації. Авторка самостійно зробила висновки та практичні рекомендації, підготувала до публікацій матеріали за темою дисертації. Участь здобувачки у наукових працях, що опубліковані у співавторстві, є визначальною і полягає в огляді літератури, проведенні клінічних досліджень, статистичному опрацюванні, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків. У наукових роботах, що опубліковані у співавторстві, не використано ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати дисертаційного дослідження обговорено та апробовано на засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб (м.Ужгород, 10.06.2021); 73-ій, 74-ій підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м.Ужгород, 2019-2020); V Міжнародній науковій конференції «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» (м. Штутгарт, Німеччина, 28 лютого 2019); XII Національному Конгресі «Людина та Ліки» - Україна (м.Київ 27-28 березня 2019); міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», (м. Івано-Франківськ 11 квітня 2019); XII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 12-13 квітня 2019, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області; на конгресі кардіологів і терапевтів країн Азії та співдружності незалежних держав «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний 26-27 квітня 2019р., м. Душанбе, республіканській науково-практичній конференції «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы», м. Душанбе (Таджикистан), 28 вересня 2019 р. ДУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан», XIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні

аспекти збереження здоров'я людини», 3-4 квітня 2020, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області.

Публікації. Результати дисертації опубліковані у 12 наукових роботах: 2 статті у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз (SCOPUS), 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 2 статті та 5 тез у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 176 сторінках друкованого тексту, з них обсяг основного тексту 155 сторінок, містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 3 розділи з викладом власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел (202 джерел, із них 38 кирилицею і 164 латиницею), додатки (апробація матеріалів дисертації та 19 актів впровадження). Дисертація ілюстрована 16 рисунками та 12 таблицями.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ХРОНІЧНОГО
ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
(огляд літератури)

1.1 Сучасні уявлення про хронічний гепатит С, як захворювання з ураженням багатьох систем організму.

Захворювання органів травлення, включаючи вірусні ураження печінки, входять до складу перших десяти причин смертності [31, 75, 194]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в світі близько 180 млн осіб страждають на хронічний гепатит С (ХГС), з них, 350 тис. щорічно помирають внаслідок ускладнень, зумовлених цією хворобою. Внаслідок широкого розповсюдження ХГС в клінічній практиці часто зустрічається його поєднання з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту [48, 60, 62, 64, 194].

Вірус гепатиту С (ВГС) на сьогодні є однією із основних причин смертності та захворюваності у світі. За останніми даними, фіксується збільшення його серопродуктивності за останнє десятиліття до 2,8%, на сьогодні це відповідає > 185 мільйонам захворюваності у всьому світі [73, 75, 194].

Початкова стадія ВГС-інфекції абсолютно безсимптомна – 60% -70% випадків, проте, у 80% пацієнтів відбувається персистенція вірусного геному в крові більше 6 місяців з моменту інфікування і захворювання набуває хронічної форми [48, 113]. У частини людей, в яких наявний вірус в крові, особливо при наявності виразних некротично-запальних процесів та / або супутніх факторів пошкодження печінки і захворюваннях шлунково-кишкового тракту, хвороба може еволюціонувати від хронічного гепатиту С в цироз та гепатоцелюлярну карциному [55, 135].

За даними статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я, епідемічна ситуація по HCV-інфекції має стійку тенденцію до погіршення [119, 194]. За останні роки можемо відстежити різке збільшення

захворюваності на ХГС та HCV-індукований цироз печінки, на сьогодні це близько 150 - 200 млн. людей у світі [75, 95].

За іншими даними ВООЗ, щорічно близько у 71 мільйона людей верифікується діагноз хронічний гепатит С (HCV) та 399 000 із них помирають внаслідок цирозу або гепатоцелюлярної карциноми, індукованою HCV інфекцією [75]. У травні 2016 року Всесвітня асамблея охорони здоров'я ухвалила Глобальну стратегію сектора охорони здоров'я (GHSS) щодо вірусних гепатитів, яка передбачає ліквідувати вірусний гепатит як загрозу здоров'ю населення до 2030 року (метою є зниження захворюваності на 90% та смертності на 65%) [95, 165]. Для досягнення цієї мети вимагається діагностика більше 90% інфікованих з яких у 80% має настати елімінація збудника [10, 55, 59, 119].

Поширеність гепатиту С зростає із віком, лише 12% пацієнтів були молодшими 40 років. Пов'язаними факторами ризику були вживання наркотиків, переливання крові, парентеральні маніпуляції. Слід зауважити, що поширеність активної інфекції склала лише 0,49 [165].

За оцінками експертів, в Україні близько 3,6% (1 517 515) людей інфіковані хронічним гепатитом С, в той же час під медичним наглядом перебуває, на жаль, тільки 82 654 особи (5,4%) [8,18]. З цього можемо зробити висновок, що значний відсоток населення навіть не знає про свій діагноз, відповідно ці особи не отримують необхідного лікування в майбутньому [8, 13, 18, 55].

Питома вага ХГС щорічно у структурі захворюваності на хронічні вірусні гепатити (В, С, D) в Дніпропетровській області становить $82,83 \pm 1,15\%$, в Україні загалом – $75,76 \pm 0,79\%$. Динаміка цих хвороб у Дніпропетровському регіоні й в Україні має хвилеподібний характер, з більш вираженою тенденцією до збільшення показників в Україні. Середній показник захворюваності в області склав $(16,31 \pm 0,91)$ на 100 тис. населення проти $(12,94 \pm 0,31)$ на 100 тис. населення в Україні ($p < 0,05$) [18]. Співвідношення гострих і хронічних форм ВГС в Сумській області у період 2010–2019 рр.

становило в середньому 1:24. Загалом по Україні цей показник дорівнював 1:10, у країнах Європейського Союзу (ЄС) — 1:48 [8, 18].

Загальна поширеність ВГС у світі оцінюється у 2,5% (177,5 млн.) Найбільша кількість дорослих, інфікованих ВГС, виявлено в Африці, близько 2,9% і найменше в Америці, близько 1,3% в, із загальним рівнем вірусемії 67% (118,9 млн.), підтвердженої наявністю РНК ВГС в крові людини, коливаючись від 64,4% в країнах Азії, до 74,8% в Австралії. Генотип 1 ВГС є найбільш розповсюдженим у всьому світі (49,1%), за ним слідує генотип 3 (17,9%), 4 (16,8%) 2 (11,0%), та генотипи 5 і 6 (5,2%). Хоча інфекції генотипів 1 та 3 ВГС є найбільш поширеними у всьому світі (67,0%, якщо розглядати їх разом), інші генотипи зустрічаються частіше в країнах з низьким рівнем доходу, де все ще зберігається значна частка інфікування ВГС [94, 119].

Однак, визначення генотипу ВГС потрібно не лише з метою знання варіанту ВГС, саме генотип є вирішальним для прогнозування тяжкості захворювання та покращення сучасних терапевтичних стратегій та посиленої ефективності лікування [16, 94, 132, 197]. На основі клінічних висновків та терапевтичних результатів підсумовуємо, що оцінка розвитку хвороби та її прогресування залишаються дуже важливою частиною в лікуванні пацієнтів, інфікованих ВГС [16, 199]. Відомо, що проводилися дослідження кореляції між біохімічними показниками особи-хазяїна (пацієнта) та вірусу ХГС, тобто вірусним навантаженням, генотипом, АлАТ, АсАТ, білірубінном та деякими іншими факторами, зокрема рівнем гіалуронової кислоти [24, 117, 160]. Вивчаються можливості визначення гіалуронової кислоти у сироватці крові хворих на ХГС як чутливого неінвазивного маркера фіброзних змін печінки. Ознаки цитолітичного синдрому виявлені у 86,4% хворих на ХГС [25, 27]. Хворі з високим вірусним навантаженням та із посиленням фіброзування в печінці мали відповідне зростання рівня гіалуронової кислоти у сироватці крові ($p < 0,01$) [24, 25].

Пацієнти з ураженням печінки мають нормальний гемостатичний потенціал з незначним порушенням у бік гіперкоагуляції на глибших стадіях фіброзу [12,20,30].

Різноманітність клінічних ознак, висока імовірність формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень та поширеність ХГС зумовило значне медичне і соціальне значення цієї патології [89, 135, 194]. Широке розповсюдження ХГС, в більшості випадків, призводить до поєданого перебігу із іншими хворобами шлунково-кишкового тракту, особливо його верхніх відділів [33, 135, 185, 194].

Так, особливої уваги, у цьому контексті, заслуговує гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка визнана захворюванням ХХІ століття, оскільки, згідно оцінки всесвітньої організації гастроентерологів, нею хворіє від 20 до 50% населення земної кулі, причому захворюваність на ГЕРХ має чітку тенденцію до зростання. На сьогодні ГЕРХ розглядають як хронічне рецидивуюче захворювання, яке обумовлено порушенням моторно-евакуаторної функції гастродуоденальної зони і характеризується спонтанним і/або постійно повторюваним закиданням у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, що веде до ураження дистального відділу стравоходу [19, 29, 170]. Особливістю ГЕРХ є те, що разом із основними симптомами (печія, відрижка) можуть зустрічатися і позастравохідні прояви (бронхолегеневі, кардіологічні, стоматологічні, отоларингологічні), які ускладнюють її діагностику [29, 141, 179].

Встановлено чіткий взаємозв'язок ГЕРХ із ожирінням, завдяки ряду анатомічних та гормональних патофізіологічних механізмів [32, 146, 175].

До підвищення внутрішньошлункового тиску у пацієнтів із надмірною вагою може призвести зовнішня компресія шлунка, спричинена вісцеральним ожирінням, внаслідок якої виникає сприятливий для рефлюксу градієнт тиску. У пацієнтів із ожирінням спостерігається більша ймовірність виникнення порушень моторики та розлади болюсного транзиту з стравоходу в порівнянні із хворими на ГЕРХ з нормальним ІМТ. [123, 136].

Гістологічні зміни, пов'язані з гострою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), недостатньо досліджені у людей, а лише на тваринах [77, 134]. У дослідженні Dunbar et al. 2016 [50] описано, що 12 пацієнтів з важкою формою рефлюкс-езофагіту успішно пройшли тривалий курс лікування терапією ІПП. Рішення про припинення прийому ІПП було пов'язано із гіперплазією базальних клітин та папілярів без втрати поверхневих клітин, а також із запаленням стравоходу за рахунок Т-лімфоцитів [50, 134, 194]. В ході проведення повторного дослідження і при порівнянні отриманих даних припущено, що патогенез рефлюкс-езофагіту зв'язаний із опосередкованою дією цитокінів, а не є наслідком хімічного пошкодження слизової оболонки [3, 50, 134, 196].

Основним методом для діагностики ерозивно-виразкових уражень (ЕВУ) гастродуоденальної зони (ГДЗ) є ендоскопічне обстеження – фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) [51, 77, 124, 141]. На жаль, у інфекційних хворих ФЕГДС проводиться тільки за життєвими показаннями, у випадку розвитку шлунково-кишкової кровотечі, тоді як більш ранні клінічні прояви захворювань залишаються поза увагою [75, 111, 194]. Отже, патологія гастродуоденальної зони, яка виникає при ХГС, вивчена не достатньо.

За даними останніх досліджень, прослідковується зв'язок ВГС-інфекції з іншими патологічними станами та розладами організму: лімфопроліферативною хворобою, аутоімунною гемолітичною анемією та аутоімунною тромбоцитопенічною пурпурою, при якій деякі з порушень носять аутоімунні механізми, а інші не мають таких механізмів [40, 52, 57, 62, 72, 89].

Серед великого кола позапечінкових проявів, пов'язаних з інфекцією вірусу гепатиту С (НСV), увагу багатьох дослідників привертають ураження серцево-судинної системи [37, 72]. У хворих на хронічну інфекцію ВГС спостерігається досить часта поширеність каротидного атеросклерозу порівняно зі здоровими обстеженими особами, хворими на неалкогольний стеатогепатит або на гепатит В [35, 110]. Хронічна і персистуюча ВГС-

інфекція виступає як незалежний фактор ризику ішемічних цереброваскулярних розладів. Активна хронічна ВГС-інфекція пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [62, 110]. У деяких дослідженнях терапія на основі інтерферону показала сприятливий вплив на серцево-судинний ризик [37, 110, 112]. Ризик серйозних серцево-судинних ускладнень вищий у пацієнтів з ВГС-інфекцією порівняно з контрольною групою, незалежно від загальних факторів серцево-судинного ризику або тяжкості захворювання печінки [37, 110, 112]. На думку Domont et al 2016 [72], сприятливий вплив інтерферонотерапії необхідно порівняти у проспективних дослідженнях з новими прямими протівірусними засобами, що не містять інтерферону [72].

Ожиріння є захворюванням, що залежить від багатьох факторів із поєднанням негативних наслідків урбанізації [20, 30]. Вітчизняними дослідниками також вивчається прогностичне значення щодо ефективності лікування захворювань печінки на тлі ожиріння у носіїв алелі G rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 [20, 30]. Ними виявлено вірогідні метаболічні відмінності, які пов'язані із стеатозом, цукровим діабетом 2 типу та підвищують ризик серцево-судинних захворювань [17, 20, 30].

Зв'язок хронічного гепатиту С із розвитком інсулінорезистентності доводився неодноразово [62, 66]. Інфіковані пацієнти мають більш високий серцево-судинний ризик, у них наявна дисліпідемія [37, 72]. Позитивний вплив досягнення стійкої вірусної відповіді на зменшення частоти та поширеності цукрового діабету 2 типу був доведений вже під час інтерференової ери лікування ВГС. [62].

1.2 Поширеність *Helicobacter pylori* та особливості уражень гастродуоденальної зони у хворих з патологією печінки

На сьогодні в усьому світі реєструється наявність інфекції *Helicobacter pylori* (*Hp*): від 15% населення в Австралії до 97% в Африці [97, 106].

У 70-80% носіїв *Helicobacter pylori* спостерігається латентний перебіг захворювання, у 15-20% таке носійство веде до виразки шлунка, у 4-60% - до атрофічного гастриту, ще у 1-19% *Helicobacter pylori* викликає рак шлунка [97]. За іншими даними, персистенція *Hp* у 95% випадків є причиною хронічного гастриту, у 75-80% - виразки шлунка, в <80% - раку шлунка [97, 106].

Частота інфікування *Hp* зростає з кожним роком, вона є однією з найрозповсюдженіших інфекцій на планеті що спостерігається у близько 60% загальної популяції. Цей мікроорганізм визначається у 95% хворих із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки, у 70-80% з пептичною виразкою шлунка та у 50% хворих із невиразковою диспепсією [118].

Згідно звіту Міжнародного агентства з досліджень раку, різні паразити, в тому числі печінкові сисунки, шистосоми та бактерії, такі як *H. pylori*, були визнані канцерогеном 1 типу. Тобто пацієнти, котрі заражені ВГС та цими патогенами, мають більш високий ризик розвитку раку різних локалізацій.

H. pylori є збудником, що призводить до захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, таких як гострий та хронічний гастрит, виразки шлунку, виразки дванадцятипалої кишки та аденокарциноми шлунку [101, 116, 129].

Багато наукових досліджень присвячувалися вивченню питання індукції гепатотоксичності *H. pylori* [101, 105]. Зв'язок між рівнем АЛАТ та ВГС-інфекцією в організмі вивчався в кількох дослідженнях, яких було зроблено висновок про невідповідні та аномальні рівні АЛАТ, що призводять та сприяють некрозу печінки [101, 105].

Функціональна диспепсія (ФД) вражає 21% населення у всьому світі і є загальним розладом шлунково-кишкового тракту [33]. Інфекція спричинена *H. pylori* одним з найважливіших факторів розвитку диспептичних симптомів [103,122].

На ефективність ерадикаційної терапії *H. pylori*, згідно з результатами метааналізу Du et al. 2016 [103], впливає кілька ключових моментів. По-перше, ерадикаційна терапія може бути кращою серед пацієнтів з факторами ризику раку шлунку або виразкової хвороби [45]. Дослідження показало довгострокові перспективи ерадикаційної терапії, такі як зменшення частоти розвитку виразкової хвороби у майбутньому та виліковування гастриту, пов'язаного з раком шлунка. По-друге, через очевидні побічні ефекти, пов'язані з ерадикаційною терапією, слід також розглянути альтернативну терапію функціональної диспепсії, таку як застосування прокінетика та зміна способу життя, зниження кислотності при легких диспептичних симптомах. Велике дослідження, проведене на 1425 пацієнтах, показало, що інфекція *H. pylori* є суттєвим фактором ризику розвитку диспепсії [103]. Однак інші чинники, такі як безробіття, інтенсивне тютюнопаління, тривале вживання НПЗЗ, продемонстрували більший ступінь асоціації ФД порівняно з інфекцією *H. pylori*. Крім того, не можна ігнорувати зростаючу поширеність резистентності до антибіотиків та реінфекції *H. pylori* [47, 90, 114, 152]. По-третє, встановлено, що наявність психічних розладів, таких як тривожний розлад, частіше зустрічається у пацієнтів з функціональними шлунково-кишковими розладами, ніж серед загальної популяції [101, 145].

Інфекція ВГС переважно пов'язана з різними клінічними станами. Кілька дослідників встановили взаємозв'язок між різними біохімічними маркерами та інфекцією ВГС [101, 103,105]. У даних дослідженнях було визначено зв'язок HCV з іншими захворюваннями, такими як цукровий діабет, *H. pylori* та різними рівнями біохімічних маркерів: тромбоцитів, гемоглобіну, АлАТ та РА-фактору. Рівень гемоглобіну був нижчим у пацієнтів, інфікованих ВГС, в порівнянні з контрольною групою. Також спостерігалось значне підвищення

рівня АЛАТ та зниження кількості тромбоцитів в крові. Інфекція *H. pylori* також верифікувалася у пацієнтів, які були інфікованими ВГС [103].

Відкриття інфекційної природи виразкоутворення слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки стало поштовхом для вивчення ролі *Helicobacter pylori* (*Hp*) у розвитку впливу бактерії на процеси локального запалення, системного запалення, а також позашлункові прояви *Hp*-інфекції [101].

На сьогоднішній день багато дослідників припускають участь *Hp* в таких позагастродуоденальних проявах як: анемії, тромбоцитопенії, захворювання шкіри, порушення росту у дітей, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, хвороби жовчовивідних шляхів [101, 106]. Перш за все, зроблено припущення про роль *Hp* у виникненні гепатобіліарних захворювань у тварин [153]. Окремі штами були виявлені в жовчі людини, що до недавнього часу викликало сумніви. На сьогоднішній день існують дослідження, які переконливо доводять присутність різних штамів *Hp* в гепатобіліарній системі - стінках жовчних проток та жовчному міхурі [122]. Серед них найчастіше *H.pylori*, *H.pullorum*, *H.rodentium* [122, 162]. На рубежі ХХІ століття у високоіндустріальних країнах Західного світу поширеність *Hp* знизилася, тоді як у в країнах, що розвиваються, поширеність цієї інфекції залишилася на високому рівні. Збільшення поширеності гелікобактеріозу у всьому світі має вагомі та серйозні наслідки, оскільки пов'язано із зростанням , частоти ускладнень захворювання, в тому числі виразкової хвороби та раку шлунку [44, 45]. Відмінності в розповсюдженні *Hp*, ймовірно, пов'язані з санітарно-екологічними умовами, зокрема наявність/відсутність доступу до чистої води, урбанізація та різні соціально-економічні статуси країн. Існують значні відмінності в поширеності *Hp* навіть у межах однієї країни. Різні расові групи в США мають різну поширеність *Hp*. Повідомлялося, що поширеність серед неіспаномовного населення коливається від 18,4% до 26,2%, а серед негроїдної раси - від 34,5% до 61,6%. Захворюваність на *Hp* може становити до 75,0% серед корінного населення Аляски [97].

Крім безпосереднього впливу на слизову оболонку гепатобіліарної системи з виникненням запальних процесів, *Hp* може бути пусковим механізмом утворення каменів в жовчному міхурі, порушення жовчовиділення і холедохолітіазу [43, 68]. Властивість *Hp* викликати патологічні зміни не тільки в клітинах епітелію шлунка і дванадцятипалої кишки на сьогодні продовжує вивчатися [106].

Helicobacter pylori – поширений патоген, що викликає захворювання переважно верхніх відділів травного тракту [44]. Хоча все більша кількість останніх досліджень показали, що *H. pylori* є фактором ризику захворювання печінки, однак потенційний зв'язок між інфекцією *H. pylori* та хронічним гепатитом С все ще залишається суперечливим [102, 153, 181].

В дослідженні Fan et al.[107] після аналізу даних 3663 пацієнтів, зроблено висновок, що концентрація С-реактивного білка та тютюнопаління є факторами ризику розвитку НАЖХП, проте роль *H. pylori* залишається недостатньо вивченою [107]. Велике перехресне дослідження Cai et al. (2018) присвячене вивченню взаємозв'язку між інфекцією *H. pylori* та НАЖХП, встановило, що інфекція *H. pylori* чітко не асоціюється з НАЖХП, навіть коли дані були стратифіковані відповідно до статі та віку [49]. Отже, вплив *H. pylori* на захворювання шлунково-кишкового тракту не достатньо вивчений і потребує подальших когортних проспективних досліджень [49,136].

Згідно клінічних рекомендацій Американського коледжу гастроентерології (2017), пацієнтам із ГЕРХ, невивченою диспепсією, залізодефіцитною анемією, які не досягли віку 60 років та довготривало приймають аспірин та НПЗЗ, рекомендовано пройти неендоскопічне тестування на інфекцію *H. pylori* лише за наявності «тривожних» симптомів. Тим, у кого позитивний результат тестування на антигени до *Hp*, - слід негайно приступити до ерадикаційної терапії [43].

На противагу цьому, згідно рекомендацій Маастрихту V – Флоренція (2016), цим пацієнтам слід провести уреазний тест (замість антигенного тестування калу) через його дещо більшу точність верифікації *Hp*-інфекції

[128]. Усі рекомендації радять проводити діагностику *Hp* за допомогою уреазного тесту та наявності антигенів у фекаліях та вирішення питання доцільності ерадикаційної терапії [43, 68].

Показаннями для тестування на інфекцію хелікобактер пілорі, згідно з рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології (2017) та консенсусу Маастрихту V /Флоренція (2016), є [43,128]:

- виразкова хвороба в активній фазі чи в анамнезі;
- завершення лікування верифікованої інфекції *H. pylori* з метою підтвердження ерадикації; тестування слід проводити ≥ 30 днів після завершення лікування та ППП.
- недосліджена диспепсія з неінвазивним тестуванням у пацієнтів віком до 60 років, які не мають симптомів “червоних прапорців” (наприклад, втрата ваги, сильний біль у животі, блювота, дисфагія, шлунково-кишкові кровотечі та ін.), однак ФГДС пацієнтам віком ≥ 60 років або при наявності симптомів “червоних прапорців” рекомендовано проводити:
- тривале вживання аспірину;
- лімфоми з лімфоїдної тканини, асоційовані зі слизовими оболонками (MALT- лімфоми) або ендоскопічна резекція раку шлунка) [104] ;
- тривале використання НПЗЗ;
- імунна тромбоцитопенія у дорослих;
- залізодефіцитна анемія нез’ясованої етіології після ретельної оцінки інших причин.

Керівні принципи Американського коледжу гастроентерології (2017) підтримують використання будь-яких із семи протимікробних препаратів, але в якості першої лінії рекомендовано потрійну терапію: кларитроміцин, амоксицилін та ППП [43, 161, 186].

Призначаючи ерадикаційну терапію, при виборі антибактеріальних засобів враховують, чи є у пацієнта алергія на пеніцилін та чи вживав пацієнт

раніше макролідні антибіотики (наприклад: еритроміцин, кларитроміцин та азитроміцин) [43, 128, 137].

Лікування кларитроміцином у поєднанні з ППП та амоксициліном серед рекомендацій посідає перше місце. Цей режим також рекомендується консенсусом Маастрихта V – Флоренція (2016), оскільки припускають, що рівень стійкості до кларитроміцину в пацієнтів становить менше 15% [128].

Засновані на фактичних даних схеми лікування інфекції *H. pylori* у Північній Америці (згідно з Торонтським консенсусом) зібрані в ряд рекомендацій (керівництво Американського коледжу гастроентерології (ACG)) 2017) [43]. Згідно з яким [43], ППП слід вводити двічі на добу (лікування першої лінії), в дозах: езомепразол 20 мг або 40 мг; омепразол 20 мг; лансопразол 30 мг; дексланзопразол 30 мг або 60 мг; пантопразол 40 мг; рабепразол 20 мг. Рекомендовані дози інших лікарських засобів такі: амоксицилін 1 г; кларитроміцин 500 мг; вісмут цитрат від 120 до 300 мг (доступний у різних складах); нітроїмідазол 500 мг; метронідазол (препарат нітроїмідазолу) 500 мг; тетрациклін 500 мг; левофлоксацин 500 мг [43, 68, 128]. Li et al. 2018 [149], у своїх дослідженнях виявили значний взаємозв'язок між тривалим застосуванням ППП та високим ризиком прогресування фіброзу, цирозу, декомпенсації печінки та розвитку гепатоцелюлярної карциноми серед осіб із хронічною ВГС-інфекцією [149]. Це може бути пов'язано з порушенням регуляції мікробіоти кишечника, що веде до дислокації умовно-патогенних бактерій та підвищення рівня патогенних бактерій, що призводить до посилення запальних процесів у печінці та фіброзу [23, 78, 149, 166]. Таким чином, необхідні нові рандомізовані дослідження для з'ясування впливу тривалого застосування інгібітора протонної помпи на патофізіологічні механізми фіброзу печінки [137, 149].

1.3 Характеристика цитокінової ланки імунної системи та інших маркерів системного запалення у хворих із ураженням печінки та супутніми гастропатіями

Здатність HCV призводити до хронізації захворювання у більшості пацієнтів зумовлена його інгібуванням адекватної імунної відповіді господаря на антиген та регуляторні механізми сигнальних шляхів на гепатоцит [36, 64]. Первинним механізмом противірусного захисту господаря є вроджений імунітет, що неспецифічно реагує на вірусні інфекції [36, 150, 199]. Основною ланкою вродженої імунної відповіді на чужорідний антиген є вироблення запальних цитокінів та інтерферонів (ІФН) [7, 12, 57].

Існує загальна думка, що аутофагія, індукована ВГС, сприяє реплікації вірусу в гепатоцитах [26, 150, 199]. Одним із механізмів, за допомогою якого аутофагія сприяє реплікації ВГС, є інгібування вроджених імунних відповідей господаря [7, 57, 199]. ВГС використовує аутофагію для інгібування ІФН сигналізування. Хоча аутофагія може негативно впливати на продукцію ІФН, вона тим самим сприяє виробленню прозапальних інтерлейкінів організмом людини проти антигена і призводить до посилення реплікації HCV, зокрема ФНП- α , ІЛ-6 та є цілком індивідуальною [57].

Згідно досліджень авторів [40, 117, 160], спостерігалось значне погіршення показників печінкових проб, зокрема активності АлАТ, АсАТ, загального білірубіну, протромбінового індексу у пацієнтів із хронічним гепатитом С, асоційованим із супутнім гелікобактеріозом [40, 117, 160].

Інфекція *H. pylori*, як і захворювання печінки, в тому числі вірусний гепатит, широко розповсюджені у всьому світі, а взаємозв'язок між захворюваннями печінки та інфекцією *H. pylori* обговорюється вченими впродовж багатьох років [106, 144]. У деяких клінічних дослідженнях вивчалися зв'язки між патогенезом хронічного вірусного гепатиту та роллю *H. pylori* у прогресуванні ВГС та розвитку фіброзу [105,106]. Хоча дані щодо кореляції між патогенезом захворювання печінки та *H. pylori*

накопичуються з року в рік, проте до однозначного висновку поки що прийти не вдається [101, 144]. З огляду на це, обгрунтовано необхідність подальших клінічних та експериментальних досліджень для оцінки ефективності ерадикації *H. pylori* та вивчення гістопатологічних змін, що спостерігаються при кожному захворюванні печінки окремо [196, 198].

Хронічна інфекція *H. pylori* є однією з причин виразкової хвороби та раку шлунка, а також хронічного атрофічного гастриту [51,63]. Останнім часом накопичуються дані щодо впливу *H. pylori* на різні позагастральні органи. Серед цих передбачуваних позааліментарних розладів, спричинених *H.pylori*, особливу увагу привертає вивчення взаємозв'язку із порушеннями обміну речовин [45, 77, 173].

Оскільки захворювання печінки, в тому числі хронічний вірусний гепатит та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), широко розповсюджені у всьому світі [107,136], то вивчення взаємозв'язку між захворюваннями печінки і *H. pylori* залишається актуальним питанням сьогодення.

Деякими дослідниками була запропонована гіпотеза виникнення запальних змін в гепатобіліарній зоні, зокрема за НАЖХП, шляхом "багатопаралельного потрапляння" Згідно з цією гіпотезою, медіатори запалення, отримані експериментально із різних тканин, включаючи жирову тканину і кишечник, відіграють центральну роль у запальному каскаді в цих органах [49,107].

Тривала персистенція *H. pylori* в організмі спричиняє запальні та імунні реакції як на локальному, так і на системному рівнях [83, 87]. Здебільшого *Hp* вважається хронічною інфекцією, що може тривати десятиліттями, при цьому ця персистуюча інфекція за рахунок прямих і непрямих механізмів індукує хронічну імуно-запальну відповідь із залученням у процес віддалених органів, зокрема системними ефектами місцевого запалення слизової оболонки гастродуоденальної та гепатобіарної зони [101, 106, 153].

Хронічна інфекція *H. pylori* стимулює імунну відповідь господаря, травмування та пошкодження слизової оболонки, викликає активне хронічне запалення, що призводить до мультифокального атрофічного гастриту та метаплазії кишечника, дисплазії залоз та можливого розвитку аденокарциноми [103, 116]. Після ерадикації *H. pylori* спостерігається покращення гістологічної картини біоптатів [161, 174, 198].

З іншого боку, виявлення взаємозв'язку між гастритом та інтенсивністю колонізації Hp допомагає клініцисту в підборі більш ефективного лікування, оптимальному підборі антибіотиків та обґрунтовує доцільність подальших спостережень щодо переносимості антибіотикотерапії та можливої антибіотикорезистентності [90, 114, 152].

Ghasemi Bashir з колегами [67], провівши у 2017 році перехресне дослідження ендоскопічних зразків біопсії шлунка у 544 пацієнтів, виявили достовірний зв'язок між тяжкістю хронічного гастриту та частотою зараження *H. pylori* ($p = 0,004$) [67]. Доведено, що важкість хронічного гастриту зростає із збільшенням інтенсивності колонізації *H. pylori*. Існує значна статистична залежність між інтенсивністю колонізації *H. pylori* та гістопатологічними результатами, включаючи атрофію кишкового ендотелію, метаплазію та формування лімфоїдних фолікулів [198]. Однак не було знайдено значущої залежності між виникненням виразки та інтенсивністю колонізації. Тобто, із зростанням ступеню колонізації збільшується ймовірність розвитку атрофії, метаплазії та формування лімфоїдних фолікулів [67].

Підвищення рівнів медіаторів запалення посилюють непрямий патогенний вплив *H. pylori*, а надлишковий синтез аміаку та синтез перехресних антитіл - веде до порушення всмоктування незамінних поживних речовин та вітамінів [78, 183].

Есмаат та співавтори [153] теж розглядали участь *H. pylori* у патогенезі хронічного вірусного гепатиту. Ними виявлено наявність гена *H. pylori* CagA у зразках печінки пацієнтів із хронічним гепатитом С чи вірус-індукованим цирозом, дослідження проводилися за допомогою полімеразної ланцюгової

реакції (ПЛР). За допомогою методу ПЛР ген *H. pylori* CagA у цьому дослідженні був виявлений у 28,2% випадків глибокого фіброзу (F3 + F4) та у 5,9% випадків раннього фіброзу (F1 + F2) ($p = 0,0001$) [153]. Також досліджено вплив *H. pylori* на прогресування захворювань печінки, пов'язаних із продукуванням антитіл до ВГС. У мета аналізі, присвяченому пацієнтам із HCV- асоційованим хронічним гепатитом та цирозом, показано, що позитивність антитіл до *H. pylori* була достовірно високою та незалежно пов'язана з цирозом [153, 181].

Досліджуючи печінкову тканину хворих, інфікованих *H. pylori*, ДНК до *Helicobacter* 16S виявлено лише у 4,2% зразків печінки контрольних пацієнтів та у 3,5% зразків пацієнтів, що мали нециротичний хронічний гепатит С [105, 153]. У метааналізі Wang et al. [181], проаналізувавши поширеність інфекції *H. pylori* у 1449 пацієнтів із хронічним гепатитом С та 2377 випадків контролю, дійшли до висновку, що поширеність *H. pylori* була значно вищою у пацієнтів із хронічним гепатитом С, ніж у хворих без хронічного гепатиту С [131, 148, 181, 192].

Визначну роль у патогенезі різних захворювань шлунково-кишкового тракту відіграє і мікробіота кишечника. Цитотоксин-асоційований антиген гена А (CagA), відомий фактор вірулентності *H. pylori*, змінює стан мікрофлори кишківника, що призводить до каскаду імунних цитокінових реакцій та до загострення клітинної проліферації [120]. Крім того, відомо про підвищену проникність слизової оболонки кишечника, що спричиняється інфекцією *H. pylori* [104, 145].

Деякі дослідники [38, 189] припустили, що інфекція *H. pylori* може сприяти активації трансформуючого фактору росту TGF- β 1, який є одним із важливих тканинних факторів секреції при розвитку епітеліальних пухлин. Підвищена експресія TGF- β 1 в злоякісних пухлинах збільшує ангиогенез, імуносупресію, а також виживання ракових клітин, збільшуючи їх зростання та сприяючи міграції. На думку дослідників [38, 189], TGF- β 1 порушує баланс

між апоптозом гепатоцитів та проліферацією індукованого CCl₄ фіброзу, але в даному дослідженні у піддослідних трансгенних мишей розвитку самого канцероматозу не спостерігалось [38, 189].

Роль *H. pylori* у канцерогенезі печінки суперечлива [45, 77, 173]. Існує кілька відомих факторів ризику розвитку ГЦК, серед яких найважливішими є автоімунні процеси, хронічні вірусні інфекції та алкоголізм [183]. Виявлення *H. pylori* в біоптатах печінки хворих на ГЦК привело до гіпотези, що *H. pylori* також може відігравати роль у розвитку цього захворювання. У кількох дослідженнях продемонстровано, що результат біопсії печінки пацієнтів з ГЦК або навіть холангіокарциномою був позитивним на *H. pylori* [101]. Доре та співавт. продемонстрували присутність *H. pylori* у пацієнтів з ГЦК, хронічним гепатитом та цирозом печінки, використовуючи як серологічні аналізи, так і ПЛР в тканинах печінки [101, 106].

Поширеність інфекції *H. pylori* іноді досягала 73% у пацієнтів з ХГС [166]. Pellicano і співавт. [166] у двох паралельних дослідженнях також верифікували наявність *H. pylori* у 45% пацієнтів із ГЦК проти 10% контрольних осіб та у 85% пацієнтів із ХГС проти 33% контрольних осіб, відповідно. Науковці висловили припущення, що важливу роль у розвитку хвороб печінки, асоційованих з *H. pylori*, може відігравати зараження CagA-позитивними штамами *H. pylori* [166]. Найнижчий показник серологічних антитіл проти *H. pylori* був виявлений у хворих на цироз печінки, тоді як найвищий - у здорових дорослих віком 20-30 років. Аналіз поліморфізму IL28B rs12979860 виявив тенденцію до зниження серопозитивності анти-CagA-IgG, пов'язаної з T-алелями [108]. Супутня *H. pylori* інфекція може бути пов'язана з гіршим перебігом або несприятливим прогнозом на перебіг ВГС у пацієнтів. Вплив ерадикаційної терапії *H. pylori* на протікання ВГС вивчений недостатньо [108].

1.4 Етапність ерадикаційних схем у лікуванні *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань

Вибір ерадикаційної схеми при лікуванні *H. pylori*-асоційованій патології ШКТ залежить від регіону проживання пацієнта та базується на різних чинниках, основними серед яких є наявність первинної антибіотикорезистентності серед населення даної місцевості та доступність рекомендованих для ерадикації лікарських засобів [47, 90, 114]. Ефективність ерадикаційної терапії, в свою чергу, залежить від її переносимості, компонентності схеми лікування та наявних у пацієнтів супутніх захворювань [70].

На думку Kobayashi та ін., 2019 [84], показами до призначення ерадикаційної терапії *H. pylori* були у пацієнтів з такими ураженнями ШКТ як хронічний гастрит (77,0%) та виразки шлунку та/або дванадцятипалої кишки (16,4%) [84].

Ефективною та безпечною, навіть для пацієнтів літнього віку, є потрійна ерадикаційна терапія *H. pylori* [120, 161, 186]. Хороша комплаєнтність потрійної терапії, визначена більш ніж у 90%, значно збільшує ефективність ерадикації *H. pylori* [70]. Наявність штамів *H. pylori*, резистентних до певного антибіотика, пов'язана з його попереднім використанням або споживанням у загальній популяції чи попереднім призначенням його у того самого пацієнта для лікування інших інфекцій. Висока поширеність первинної резистентності до застосування метронідазолу (> 30%) або кларитроміцину (> 15%) в ізолятах *H. pylori* знижує ефективність стандартної терапії першої лінії, що включає ці препарати [70, 90]. Це свідчить про те, що слід приділяти увагу національним, регіональним та місцевим моделям антимікробної резистентності, щоб забезпечити оптимальний вибір ерадикаційної терапії *H. pylori* [128, 153].

У пацієнтів із функціональною диспепсією, незалежно від наявності *H. pylori*, ерадикація збудника в цілому забезпечує значне поліпшення симптомів захворювання [103, 122, 137].

З 90-х років минулого століття впроваджуються та періодично оновлюються різні національні та міжнародні настанови щодо ведення пацієнтів з інфекцією *H. pylori*. Безсумнівно, рекомендації з деяких питань є загальноприйнятими для різних географічних районів, як наприклад рекомендації щодо діагностичних процедур або показань до лікування [43, 70, 90, 128].

Консенсусний звіт Маастрихту V / Флоренція (2016) та німецькі рекомендації S2k- протоколу введення *H. pylori* та гастродуоденальних хвороб містять по суті однакові вказівки щодо елімінації *H. pylori* та відрізняються лише рекомендаційними класами та незначними деталями [128]. Показання до ерадикаційної терапії згідно цих [128] рекомендацій наступні: MALT-лімфома, виразкова хвороба шлунка, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, функціональна диспепсія після езофагогастродуоденоскопії, залізодефіцитна анемія неясної етіології та тривале застосування препаратів ацетилсаліцилової кислоти або НПЗЗ у пацієнта з виразковою хворобою в анамнезі [43, 128, 186].

У дослідженні Gong E. J. разом з колегами [104] вивчали ефективність ерадикаційної терапії *H. pylori* як першої лінії при MALT-лімфомі шлунку, незалежно від стадії та стану зараження *H. pylori*, а також результатів лікування. Всього було проаналізовано 345 пацієнтів, із яких інфікування *H. pylori* було виявлено у 91,9% пацієнтів. Показники повної ремісії (ПР) після ерадикаційної терапії становили загалом 82,3%, у *H. pylori*-позитивних пацієнтів цей показник становив 84,5%, а в *H. pylori*-негативних - 57,1%, середній термін повної ремісії – до 9,9 місяців. Після ерадикації показники повної ремісії не показали значної різниці між стадіями захворювання. Ці результати свідчать про те, що *H. pylori* з часом веде до поширення та прогресування малігнізації, що зумовлює доцільність та необхідність проведення ерадикаційної терапії у хворих з онкологічними захворюваннями [104].

Особливо важливою рекомендацією для клінічної практики є те, що пацієнти з виразковою хворобою в анамнезі повинні пройти тестування та

ерадикацію *H. pylori* перед початком будь-якого тривалого лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) та ацетилсаліциловою кислотою (АСК). Загальновизнано, що НПЗЗ та АСК підвищують ризик виразки дванадцятипалої кишки та шлунку та пов'язаних з нею кровотечами у інфікованих *H. pylori* осіб [90, 128].

Згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу Маастрихт V (2016), у лікуванні використовуються трьох- або чотирьохкомпонентні варіанти ерадикаційної терапії *Hp*. Одним із важливих елементів ерадикаційної терапії є ефективна кислотосупресія — використання засобів, які пригнічують кислототвірну функцію шлунка. Потужне кислотоінгібування розглядається як один із можливих шляхів подолання резистентності *Hp*. З цією метою використовують інгібітори протонної помпи (ІПП) [39, 149]. ІПП забезпечують стабільність рН і збільшують тривалість дії антибактеріальних препаратів, а також створюють сприятливі умови для переходу *Hp* в стадію поділу, коли мікроорганізм найбільш чутливий до дії антибіотиків [128, 149].

Вибір схеми ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є важливим і неоднозначним [128, 153, 193]. Оскільки до складу ерадикаційної терапії входять антибіотики, необхідно враховувати можливу їх гепатотоксичність. Також відомо, що ІПП, як і багато інших ліків, вступають у певну взаємодію із системою цитохрому Р450, пригнічуючи її [39, 128, 149]. У хворих на ХГС, беручи до уваги уражену печінку, потрібно обирати ІПП, ефективність якого не залежить від поліморфізму в системі СYP 2C19 та який не взаємодіє з цитохромом Р450. Згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу Маастрихт V (2016), цим вимогам на сьогодні відповідає рабепразол [128]. Рабепразол є ІПП другого покоління, який має переважно ензиматичний шлях метаболізму, і його руйнування в печінці не залежить від наявності поліморфізмів гена цитохрома СYP Р450 [128].

H. pylori - поширена бактеріальна інфекція людини та основна причина хронічного гастриту, аденокарциноми та інших канцероматозних утворень шлунка, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки [43, 104, 144, 182, 193].

Традиційно в клінічній практиці для елімінації *H. pylori* використовується комбінація антибактеріальних препаратів та ІПП [161, 185]. Як показали недавні дослідження, частота невдалого лікування при застосуванні комбінації ІПП та антибактеріальних засобів досягає близько 20-30% [104], залежно від поширеності в популяції стійких штамів *H. pylori* [90, 152]. Враховуючи відсутність принципово нових препаратів для лікування інфекції *H. pylori*, важливо оптимізувати існуючі схеми ерадикації. На думку деяких дослідників, досить перспективним видається включення ребаміпіду в схеми ерадикаційної терапії [128, 181]. Цей препарат не має власної прямої антихелікобактерної дії, однак в експериментальних дослідженнях було показано, що він інгібує адгезію *H. pylori* до епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка і має протизапальний ефект, зменшуючи індуковану *H. pylori* продукцію IL-8 [46].

Du та ін 2016 [103], проаналізувавши 97 наукових досліджень щодо гелікобактеріозу та ефективності різних схем ерадикаційної терапії *Hp*, дійшли до такого висновку:

1) ерадикаційна терапія *H. pylori* була пов'язана з більшою частотою побічних явищ під час лікування та не змогла продемонструвати жодного ефекту в поліпшенні якості життя;

2) до ерадикаційної терапії *H. pylori*, після індивідуальної оцінки слід також розглянути альтернативні методи лікування, такі як кислотосупресія, психотерапія, прокінетики та анксиолітики;

3) ерадикаційна терапія *H. pylori* зменшує ризик розвитку виразкової хвороби шлунку [103].

Отже, вибір ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС потребує ретельного підходу, а препарати повинні бути одночасно ефективними і досить безпечними [102, 161, 181].

Вчені, які досліджували рівень інфікування *Hp* та ефективність ерадикації в клінічній практиці в Японії припустили, що ерадикаційну терапію необхідно провести на національному рівні. Якщо 50% інфікованих отримали

б ерадикаційну терапію вчасно та безкоштовно, то, за їхніми прогнозами, кількість смертей від раку шлунка серед населення в майбутньому зменшилася б удвічі, досягнувши 60 000 у 2030 році [116].

1.5 Мультидисциплінарний комплексний підхід до лікування хронічного гепатиту С.

2020 рік став знаменним на шляху до ліквідації вірусу гепатиту С (ВГС) як глобальної загрози здоров'ю [9, 73]. Присуджено Нобелівську премію з фізіології та медицини 2020 року Гарві Дж. Олтеру, Майклу Хоутону та Чарльзу М. Райсу «за відкриття вірусу гепатиту С», приблизно через три десятиліття після їхньої першої роботи [119, 142]. Оголошено глобальні цілі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2030 року, серед яких зазначено: елімінація ВГС у 80% тих, хто підлягає лікуванню, зниження захворюваності на нові інфекції на 90% та зниження смертності від захворювань печінки на 65% [75, 194]. Однак, у всьому світі зростає поширеність захворювань печінки, що призводить до приблизно 400 000 смертей на рік від печінкової недостатності та раку печінки (лише 20%) людей з діагностованим хронічним ВГС, що приблизно становить 1,75 млн [9, 73].

Призначення протівірусної терапії (ПВТ) залишається єдиним дієвим інструментом у лікуванні хворих на ХГС [15, 16, 55, 75, 95]. Впровадження в сучасну ПВТ протівірусних препаратів прямої дії (ПППД), а саме інгібіторів NS3 – протеази, у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу дає можливість отримання стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у 86 – 92 %. За даними клінічної практики, що були отримані вітчизняними дослідниками на невеликій кількості хворих на ХГС, СВВ була отримана у 97-100% пацієнтів, які отримували потрійну інтерфероновмісну терапію із софосбувіром [167, 185]. Автори вказують на відсутність значимості предикторів ефективності

стандартної подвійної ПВТ за умови включення в схему лікування ПППД [75, 91, 174].

Однак лікування хронічного гепатиту С ПППД, таким як софосбувір/ледіпасвір та ін., багато років залишалося недоступним для широкої маси інфікованого ХГС населення із-за його високої вартості [6, 167].

Завдяки впровадженню в практику противірусної терапії прямої дії (ПППД) інфекція HCV стала виліковною [41, 55, 73, 85]. ПППД є безпечними, добре переносяться та мають високу ефективність. Саме тому Всесвітня організація охорони здоров'я закликала усунути гепатит С як загрозу здоров'ю населення та встановила цілі щодо зниження смертності від ВГС на 65% та захворюваності на ВГС на 80% до 2030 року [73]. Дослідницька платформа та реєстр схем лікування PLATINUM C, може допомогти в прогнозуванні та оцінці ефективності різних схем ПВТ у людей, інфікованих інфекцією HCV, які отримують лікування та можливо будуть його потребувати в майбутньому. Дослідники наполягають на інформативності та важливості інтеграції платформи PLATINUM C шляхом впровадження перспективного реєстру лікування ВГС з використанням цифрового збору даних та інструментів призначення, вбудованих у первинну медичну допомогу [41].

За даними EASL, різниця у частоті отримання СВВ між даними генотипами вірусу може пояснюватися варіантом в позиції 316NS5B - полімерази, відповідно до якої штами генотипа 1в поліморфні (С316N/Н), а штами генотипа 1а стабільні (С316). При цьому структурний аналіз вказував на те, що здебільшого поліморфні штами 1в генотипу порушують здатність софосбувіра взаємодіяти з активною ділянкою NS5B – полімерази [14, 75]. Отже, лікування ХГС потребує вибіркового та комплексного підходу і залежить від багатьох чинників, генотипу та наявності супутньої патології [75, 94, 187, 194].

Комбінована схема SOF/VEL/VOX нещодавно була схвалена для пацієнтів, при невдалому досвіді попереднього лікування на основі NS5A. У даному дослідженні німецької когорти, включаючи пацієнтів з цирозом

печінки (27,3 %) та попередніми подіями декомпенсації, 12 тижнів SOF/VEL/VOX призвело до високих показників вірусологічної відповіді, незалежно від тяжкості захворювання та попереднього режиму ПППД [75, 95, 167].

Вивчення та роль мікробного симбіозу в організмі людини залишається актуальним науковим інтересом в доведенні переваги пробіотиків в терапевтичному лікуванні хвороб шлунково-кишкового тракту [42, 56, 61]. Деякі пробіотичні види, окремо або в комбінації, мають потенціуючий ефект при ряді шлунково-кишкових захворювань [117, 156], таких як: антибіотико-асоційована діарея, запальні захворювання кишечника, коліт *Clostridium difficile*, синдром подразненого кишечника, печінкова енцефалопатія та алергічні прояви [44, 53, 92, 176]. Терапевтична користь була припущена при ряді інших розладів, включаючи використання пробіотиків для лікування інфекції хелікобактер пілорі [131, 148]. Використання пробіотиків як допоміжних методів ерадикації *H. pylori* активно обговорюється впродовж останніх років [20, 74, 87]. У керівництві Маастрихту V висвітлюється, що певні пробіотики та пребіотики (як допоміжне лікування) показують багатообіцяючі результати щодо зменшення побічних та небажаних явищ при проведенні базової терапії [128].

Лактоферин застосовували для поліпшення результатів ерадикації *H. pylori*. Два метааналізи [78, 186] отримали однакові результати і показали, що лактоферин підвищує ефективність інгібіторів протонної помпи у стандартній кларитроміцин-вмісній ерадикаційній терапії (СЕТ)[43, 78, 163, 186].

Чотири недавні метааналізи спробували краще з'ясувати роль пробіотиків у лікуванні інфекції *H. pylori*. Szajewska та колеги відібрали 5 рандомізованих досліджень, в яких досліджували ефективність *Saccaromyces boulardii*, що призначалися разом із потрібною терапією, порівняно з відсутністю пробіотикабо призначенням плацебо. Дослідники виявили, що прийом *S. boulardii* привів до суттєвого зростання рівня ерадикації з відносним

ризиком 1,13 (1,05–1,21) та знизив ризик загальних пов'язаних побічних ефектів 0,46 (0,3–0,7), особливо щодо діареї (0,32–0,69) [176, 202].

Розширений аналіз для оцінки потенційного впливу *S. boulardii* на інші імунні клітинні реакції шляхом проведення ПЛР РНК-НСV мезентеріальних лімфовузлів ще більше підтвердив вплив *S. boulardii* на місцеву імунну відповідь слизової шляхом зменшення ознак запального процесу у біоптатах [61, 100].

Метааналіз 19 рандомізованих досліджень привів до висновку, що окремі типи пробіотичних засобів можуть покращувати успіх ерадикації *Hp*, шляхом запобігання виникнення побічних ефектів лікування [93].

Нудота, блювання, діарея, здуття живота та біль у череві можуть виникати в процесі ерадикації *H. pylori* через антибіотики, що використовуються в схемах [43, 90, 128, 161]. Численні метааналізи свідчать про необхідність призначення *Saccharomyces boulardii* або *Lactobacillus* для запобігання виникненню побічних ефектів, пов'язаних з ерадикаційною терапією *H. pylori* [78, 93]. Крім того, деякі дослідники зосередилися на гістопатологічній ролі пробіотиків і виявили, що пробіотики знижують концентрацію *H. pylori* у просвітній стороні епітелію, тим самим зменшуючи запалення в антральному відділі та тілі шлунка протягом тривалого періоду [61, 169, 176]. Більше того, ерадикація *H. pylori* впливає на стан мікробіоти кишечника [93]. Приєднання пробіотиків до стандартної потрійної терапії може зменшити здатність до мінливості мікробіоти кишечника та обмежити ріст стійких до антибіотиків бактерій [154, 155].

Часто обговорюваним є питання ефективності УДХК в комбінації з іншими терапевтичними препаратами для запобігання виникненню чи прогресуванню явищ холестазу, для зменшення вираженості цитолітичного синдрому, та навіть рівнів фіброзу печінки [34, 86, 188, 189]. Дослідження багатьох вчених підтверджують гіпотезу про те, що УДХК може бути корисною як нова терапія для зменшення чи запобігання хронічним запальним процесам в кишечнику [86]. Однак вплив УДХК на зменшення вираженості

побічних явищ та диспептичних проявів на тлі ерадикаційної терапії *Нр* залишається на сьогодні не до кінця з'ясованим. На думку Ward et al., захисний вплив УДХК на слизову кишківника частково зумовлений інгібуванням вироблення епітеліальних цитокінів, доведено важливу роль метаболізму бактерій у визначенні її ефективності *in vivo* [190].

Застосування противірусних засобів прямої дії (ПППД) при лікуванні хронічного гепатиту С зробило революцію в управлінні та контролі цього небезпечного захворювання печінки [13, 14, 40, 75]. На сьогодні затверджена терапія ПППД софосбувіром (SOF) скоротила тривалість лікування та суттєво покращила показники стійкої вірусологічної відповіді [59,71,76]. В останніх публікаціях повідомлялося про рівень СВВ, що коливався від 85% до 90% у пацієнтів з хронічним гепатитом С та декомпенсованим фіброзом (Child-Pugh В або С) [167, 185].

Незважаючи на дороговартісність противірусного лікування ХГС, різні схеми препаратів ПППД показують високу ефективність та призначаються в залежності від генотипу ВГС [13, 58, 94, 168]. В минулому проводилися різні дослідження з метою оцінки використання комбінацій ПППД без інтерферону (ІФН) при коінфекції вірусом гострого гепатиту В, однак застосування даних комбінацій ПППД з софосбувіром не показали ефективності та не досягли СВВ [35, 127, 185].

Також вивчається вплив поліморфізму генів, автоімунних захворювань, неінвазивних методів діагностики на прогнозування та ефективність різних схем противірусної терапії на ХГС [7, 14, 15, 26, 31, 38].

ПППД призводять до елімінації вірусу HCV майже у всіх пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, включаючи глибокий фіброз F3-F4 та можуть зменшувати безперервні запальні процеси в печінці із-за постійної його реплікації. Навіть при успішній елімінації ВГС із організму остаточно не доведено, що ПППД може припинити гепатокарциногенез та зменшити фіброз печінки [112, 165, 178].

Досліджуючи стан мікробіоти кишечника, у хворих на ВГС виявили, що *Enterobacteriaceae* та *Bacteroides* тимчасово збільшуються при легких захворюваннях печінки, а лактобацили та стрептококи збільшуються у зв'язку з прогресуванням ХГС [78, 159, 163]. Доведено, що зміна мікробіому кишечника дозволяє прогнозувати тактику лікування даного захворювання та може бути біологічним предиктором прогресування ХГС [99].

Отже, згідно аналізу світових досліджень вплив *H. pylori* на протікання інших захворювань шлунково-кишкового тракту; поєднаний перебіг гелікобактеріозу та ХГС- вивчені недостатньо. Вибір ерадикаційної терапії *H. pylori* у хворих на ХГС потребує ретельного підходу, а препарати -з відсутністю небажаних явищ та високою ефективністю.

Матеріали розділу представлені у наступних публікаціях [10, 11, 20, 21].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» та в умовах кабінету амбулаторного прийому КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради м.Ужгорода (КНП «ОКІЛ» ЗОР») та гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» (ЗОКЛ ім.А.Новака) за період 2018-2020 рр.

Дослідження виконувалися за особистою підписаною згодою хворих та згідно методичних рекомендацій Гельсінській декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983р.), законам України, відповідним положенням ВООЗ та схвалена локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №1/8 від 18.09.2018), а всі хто приймав участь були ознайомленими, і як наслідок дали згоду у погоджувальному листі, структура якого відповідала офіційно узгодженій.

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Для виконання першого етапу дисертаційного дослідження, а саме вивчення частоти *Hp* у хворих на ХГС з різним трофологічним статусом, виявлення клініко-біохімічних особливостей ХГС та з'ясування стану цитокінової ланки імунної системи під спостереженням знаходились 150 хворих на ХГС, які перебували на лікуванні у стаціонарі та поліклініці (обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) м. Ужгорода та гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» (ЗОКЛ ім.А.Новака) за період 2018-2020 рр.

Критерії залучення досліджуваних: хворі з підтвердженим діагнозом ХГС з та без інфікування *Hp*, що погодилися на спостереження на тлі комплексної фармакотерапії.

Критеріями вилучення були: алкогольні, автоімунні, токсичні ураження печінки, цироз печінки, наявність позитивних маркерів до інших вірусів гепатитів (А, В, D), ВІЛ-інфекції, використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів, перенесений інфаркт міокарда в попередні 4 місяці, захворювання органів дихання, шлунково-кишкового тракту в фазі загострення (виразкова хвороба), декомпенсовані захворювання, патологія нервової системи, психоемоційної сфери, ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження та рішення хворого припинити свою участь у дослідженні.

Для визначення гендерних, вікових та тріфологічних характеристик хворих на хронічний гепатит С та виявлення *Hp*-інфікування було проведене в 2 етапи. На першому етапі виділено дві групи: група 1 (n = 52) - хворі з ХГС інфіковані *Hp* і група 2 (n = 98) - хворі з ХГС без *Hp*. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (середній вік $43,5 \pm 1,9$ років). На першому етапі серед пацієнтів було 54,7 % (82) чоловіків і 45,3% (68) жінок. Їх середній вік склав $56,4 \pm 2,2$ роки. Детальніше зображено на рис. 2.1.1

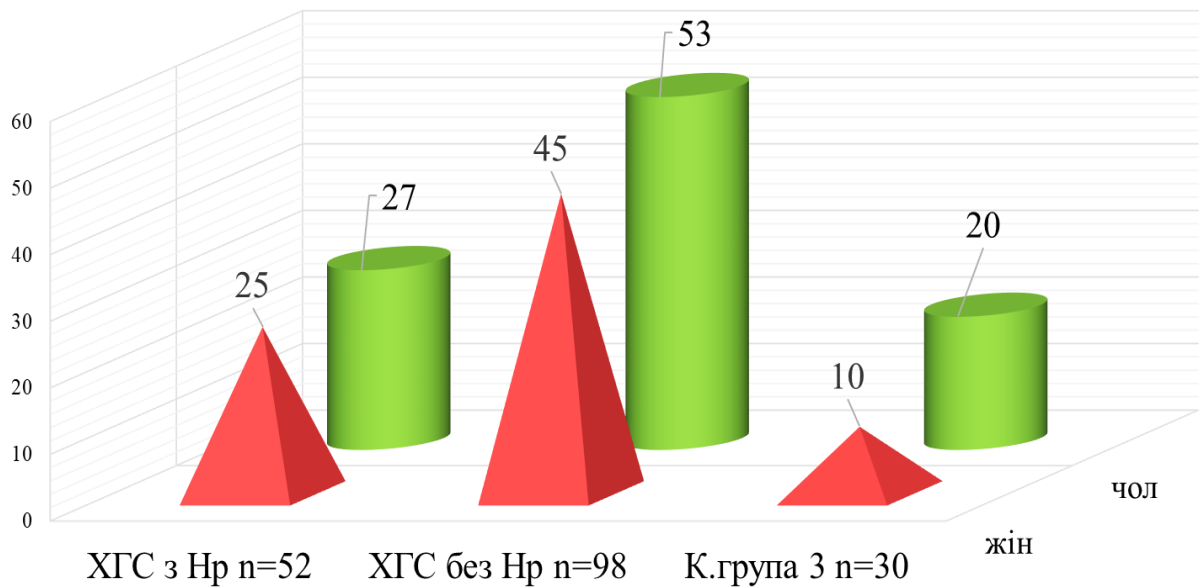


Рис. 2.1.1 Характеристика розподілу груп досліджуваних на 1 етапі дослідження

Для проведення оцінки клініко-морфологічних особливостей ураження слизової оболонки гастроуденальної зони у хворих на ХГС в залежності від маси тіла, нами проведено оцінку трофологічного статусу за загальноприйнятими антропометричними показниками і залежно від маси тіла всіх хворих було розділено на дві групи: група 1– n=35 хворих на ХГС з ПМТ і група 2 n= 115 досліджуваних з ХГС та НМТ.

Для реалізації наступних завдань, а саме вивчення активності сироваткових цитокінів, неоптерину та ФНП-α групи в дослідженні прийняло участь лише 142 хворих, оскільки частина хворих на ХГС (8) була вилучена із дослідження згідно критеріїв вилучення і групи були сформовані таким чином: хворі на ХГС+*Hp* група 2 (n=94) та ХГС група 1 (n=48).

У подальшому дослідженні для виконання завдань другого етапу, а саме вивчення клінічної ефективності комплексної ерадикаційної терапії, прийняло участь 94 хворих на ХГС поєднаним з *Hp*. В залежності від завдань та варіантів

медикаментозної терапії всі хворі розділені на три групи: А - 32 пацієнтів, які отримували тільки стандартну потрійну ерадикаційну терапію (СЕТ), В - 30 досліджуваних, яким до СЕТ додатково вживали пробіотик *Saccharomyces boulardii* (СЕТ+ пробіотик) і група С - 32 хворих, які на тлі СЕТ+ пробіотик *Saccharomyces boulardii* і препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Всі хворі на ХГС специфічну противірусну терапію з різних причин не отримували. Групи були репрезентативні за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів.

Отже, серед пацієнтів першого етапу дослідження чоловіків було 54,7 % (82), жінок 45,3% (68). Середній вік пацієнтів склав $56,4 \pm 2,2$ роки. У другому етапі дослідження прийняло участь чоловіків було 55,3% (52), жінок 44,7% (42). Середній вік пацієнтів — $58,5 \pm 1,5$ років. Окрім того у деяких етапах дослідження залучена контрольна група -30 клінічно здорових донорів, що проживають м. Ужгород.

2.2 Методи дослідження

Усім досліджуваним були проведені клініко-лабораторні обстеження згідно протоколів надання медичної допомоги даних захворювань та в залежності від скарг, що виникали.

Загальноклінічне обстеження передбачало оцінку скарг пацієнтів та даних фізикального обстеження, на підставі яких формувалися основні клінічні синдроми. Відслідковувався та аналізувався епідеміологічний анамнез пацієнтів, при цьому переслідувалася головна мета - встановлення часу можливого первинного інфікування вірусом гепатиту С.

ХГС був поставлений за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та не структурних білків HCV (anti HCV IgG +) серологічним методом імуноферментного аналізу (ІФА), а також індикацією у крові

досліджуваних РНК HCV + методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з вірусним навантаженням та генотипуванням. Тестування проводилися на термоциклері з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», Bio-Rad, США.

Оцінка трофологічного статусу розраховувалася за загально визнаними антропометричними даними. Антропометричними критеріями ожиріння рахувався індекс Кетле чи індекс маси тіла (ІМТ). ІМТ – показник, що дає змогу оцінити співвідношення маси тіла до росту людини та дійти до висновку, чи є маса недостатньою, нормальною або підвищеною. Індекс маси тіла обчислювали за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ і вимірювали в $\text{кг}/\text{м}^2$. ІМТ 18,5 – 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ розцінювали як нормальну масу тіла (НМТ), а $ІМТ \geq 25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ - як підвищену масу тіла (ПМТ). Ожиріння було діагностовано при $ІМТ \geq 30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$: I ступінь ожиріння – ІМТ від 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, II ступінь - 34,9-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, III ступінь – 39,9 й вище $\text{кг}/\text{м}^2$.

Для визначення тривалості ХГС проаналізовано та проведено збір та аналіз епідеміологічного анамнезу також бралось до уваги шляхи та чинники, що сприяють інфікуванню. Тривалість ХГС у 78,0 % хворих складала (10,5±0,3) року, а у 22,0 % хворих - виявлений вперше.

Діагноз ГЕРХ верифікували за положеннями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. № 943) з врахуванням скарг та даних ендоскопічного дослідження. Усім хворим у сироватці крові методом імуноферментного аналізу проводили визначення антитіл до вірусу гепатиту С, використовуючи тест-системи Enzo Life Sciences фірми BSM Diagnostics (США).

Загальні клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження виконувалися у акредитованих лабораторіях: клініко-діагностичній лабораторіях обласній клінічній інфекційній лікарні (КНП «ОКІЛ» ЗОР») м. Ужгорода та гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» (ЗОКЛ ім.А.Новака та приватних лабораторіях («Діла» та «Сінево»). Бралися до уваги

такі біохімічні показники крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок, активність цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів- лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) виконувалися на автоматичному біохімічному аналізаторі та реагентів ChemWell, Awareness Technology INC (США). Обсяг ступеню активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення АлАТ, за міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994 р.).

Інструментальні методи обстеження

Обстеженим досліджуваним для підтвердження діагнозу проводилося ФЕГДС на ендоскопічному обладнанні з відеопроцесором „Pentax” EPM-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми „Pentax” E-2430, „Pentax” BD-34M, GIF-K20. Під час проведення ендоскопічного дослідження фіксувалися всі патологічні зміни стравоходу або шлунка та ступінь варикозного розширення вен стравоходу. Оцінка ступеня ураження стравоходу за ендоскопічною картиною визначалася за Лос-Анджелеською (LA) класифікацією (1998 р.).

Ендоскопічні категорії гастриту згідно Сіднейської класифікації (1990р.) використовувалися такі, а саме: еритематозний (ексудативний) гастрит, гастрит з плоскими чи поліпoidними ерозіями, атрофічний гастрит (при згладженості складок слизової чи повною їх відсутністю), геморагічний гастрит, рефлюкс гастрит (рефлюкс жовчного вмісту в шлунок).

Усім хворим досліджуваних груп проводили комплексне ультразвукове обстеження. Ультразвукове обстеження (УЗО) органів гепатобіліарної зони та ШКТ виконували на апараті Philips HDI – 1500, що оснащений сканувальним датчиком з частотою 3,5 мГц. Визначалися контури, ехогеність та структуру та розміри печінки, селезінки, жовчного міхура, наявність вільної рідини у черевній порожнині та орієнтовно її кількість. Обстеження пацієнтів проводилося натще.

Під час візуалізації судин вимірювали їх величину, просвіт, анатомічне розташування та індивідуальні особливості співвідношення різних судин одна до одної та жирову інфільтрацію печінки. Усі обстеження проводилися за стандартними чинними методиками. Нормальна ехогенність паренхіми печінки виставлялася при її відповідності до кіркового шару правої нирки. При більшій відмінності між ними, тобто між ехогенністю селезінки і кіркового шару лівої нирки - паренхіма печінки розцінювалася, як гіперехогенну.

В залежності від запального процесу в печінці та даних ультразвукового обстеження, рівня жирової інфільтрації печінки – всім хворим розцінювали стеатоз мінімального, помірною та вираженого ступеня.

СПЕЦІАЛЬНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методи виявлення *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori-інфекцію (*Hp*) діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), визначення антигенів у калі за допомогою імунохроматографічного аналізу (CITO TEST, виробник ООО «Фармаско», США), гістологічного методу та C13 дихальний уреазний тест.

Швидкий уреазний тест (CLO-тест) проводився за уреазною активністю біоптата, отриманого в ході ендоскопічного обстеження слизової оболонки шлунка. Оцінку ступеня вираженості інфікованості проводили за 4-х бальною шкалою: 1 бал – тест не змінив колір (негативна реакція «-»), 2 бали – зміна кольору навколо біоптата шириною до 1 мм (слабо виражена позитивна реакція «+»), 3 бали – зміна кольору біля самого біоптата шириною до 2 мм (помірна позитивна реакція «++»), 4 бали – зміна кольору навколо біоптата шириною більш 2 мм (різко виражена позитивна реакція «+++») [98].

Антигени до *Helicobacter pylori* у калі визначали за допомогою імунохроматографічного аналізу з візуальним підтвердженням позитивного

результату тестування при якісному виявленні антигенів *Hp* у зразках фекалій (виробник Фармаско, Україна).

Гістологічно верифікований *Helicobacter pylori* та ступінь мікробного обсіменіння визначався за шкалою Л.І. Аруїна, де 0 ст. - бактерії в препараті відсутні, I ст. (низький ступінь обсіменіння) - до 20 мікробів в полі зору; II ст. (середній ступінь обсіменіння) - від 20 до 50 мікробів в полі зору, III ст. (високий ступінь обсіменіння) - більше 50 мікробних тіл в полі зору [1]. Ступінь колонізації *Hp*, активність хронічних запальних процесів, атрофію чи метаплазію слизової оболонки розцінювали за допомогою Сіднейської класифікації [17, 139].

Діагноз «асоційований з *Hp* хронічний гастрит» встановлювали, якщо *Hp* верифіковано якнайменше в одному з біоптаті. Основним показником активності процесу вважалася інфільтрація нейтрофілами. Ознакою хронічного запалення СО було виявлення 1-2 плазматичних клітин у полі зору. Атрофія СО виставлялася коли в полі зору під великим збільшенням мікроскопа візуалізувалися 2 поперечно зрізані залози. Кишкова метаплазія розцінювалася так:

1) якісне оцінювання: повна (тонкокишкова) та неповна (товстокишкова);

2) кількісне оцінювання: при ураженні до 5% СО шлунку метаплазія слабовиражена, до 20% – помірною, понад 20% – виражена. [13, 147]

Після завершення курсу ерадикаційної терапії, тобто через 4 тижня, проводився **13С дихальний уреазний тест** (13С ДУТ тест) (виробник IZINTA, Угорщина). Оцінювалися результати із використанням стандартних діагностичних наборів, що містили спеціальні герметичні мішечки із клапанами і таблетки з C^{13} -міченою сечовиною. Пацієнтам давалося два мішечки із відміченими персональними даними: на перший мішечок писалася відмітка 0 хвилин, на другий – 30 хвилин. Через стерильну канюлю пацієнт робив видих у перший мішок з відміткою 0 хвилин паралельно закриваючи клапан гумовою пробкою. Потім досліджувані вживали близько 200 мл

апельсинового соку, в якому було розчинено таблетку C_{13} -міченої сечовини (75,0 мг). Протягом наступних 30 хвилин досліджуваному не дозволялося вживати різну їжу чи напої. Наступний видих робили у другий мішок з відміткою 30 хвилин. Згідно отриманих результатів проводилося індикація рівню CO_2 шляхом приєднання мішків через спеціальні канали до спеціальної спектроскопічної інфрачервоної системи IRIS (Німеччина) за зомовленістю з виробником IZINTA. Оцінка результатів проводилася за величиною DOB (дельта над базовою лінією):

- DOB більше ніж 4 ‰ – результат позитивний;
- DOB від 3 ‰ до 4 ‰ – результат сумнівний і тест необхідно провести повторно;
- DOB менше 3 ‰ – результат негативний. [98,130]

Базальна топографічна рН-метрія шлунку

Кислототвірну функцію шлунку визначали при проведенні внутрішньошлункової експрес рН-метрії за методом професора Чернобрового [32, 141]. На сьогоднішній день можна отримати достатньо охоплюючі результати дослідження функціонального стану шлунку при проведенні топографічної рН-метрії шлунку. Фіксування внутрішньошлункового рН проводилася через кожний 1 см шлункової трубки. рН-метрія виконувалася пацієнтам зранку та натще [5].

Метод непрямой фіброеластометрії печінки

Ступінь фіброзу печінки верифікувався за результатами методу непрямой фіброеластометрії печінки (діагностичний апарат «FibroScan» 502 F01261 з датчиком M 7 70129, (Echosens, Франція), що проводився на базі КНП «Обласної клінічної інфекційної лікарні» ЗОР м.Ужгород. «FibroScan» дає змогу, неінвазивним шляхом, визначити показник еластичності (ПЕ) печінкової тканини у кПа. Отримані дані обраховувалися по системі напівкількісної оцінки фіброзу печінки по METAVIR згідно ступенів, що відображені в інструкції користування до даного приладу.

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки у частки хворих аналізувався за даними неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс (проводився у приватній лабораторії «Діла»), згідно критеріїв запропонованими розробниками методу.

Дані неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс включали: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест. ФіброМакс проводиться компанією BioPredictive (Paris, France). За допомогою цього діагностичного тесту, у венозній крові визначали специфічні біомаркери, що показують стадії розвитку фіброзу та стеатозу у печінці [2, 4, 27, 28]

Результати аналізів розраховуються за допомогою спеціального запатентованого алгоритму залежно від статі, віку, росту та ваги хворого. Дослідження проводиться на обширному аналізі 10 біохімічних показників: альфа-макроглобуліну, АлАТ, АсАТ, рівню глюкози крові, ТГ, ЗХ, гаптоглобіну, Апо-А1, ГГТП, загального білірубину. Хворим проводилася венепункція та бралася 5 мл крові натще [2, 27,28].

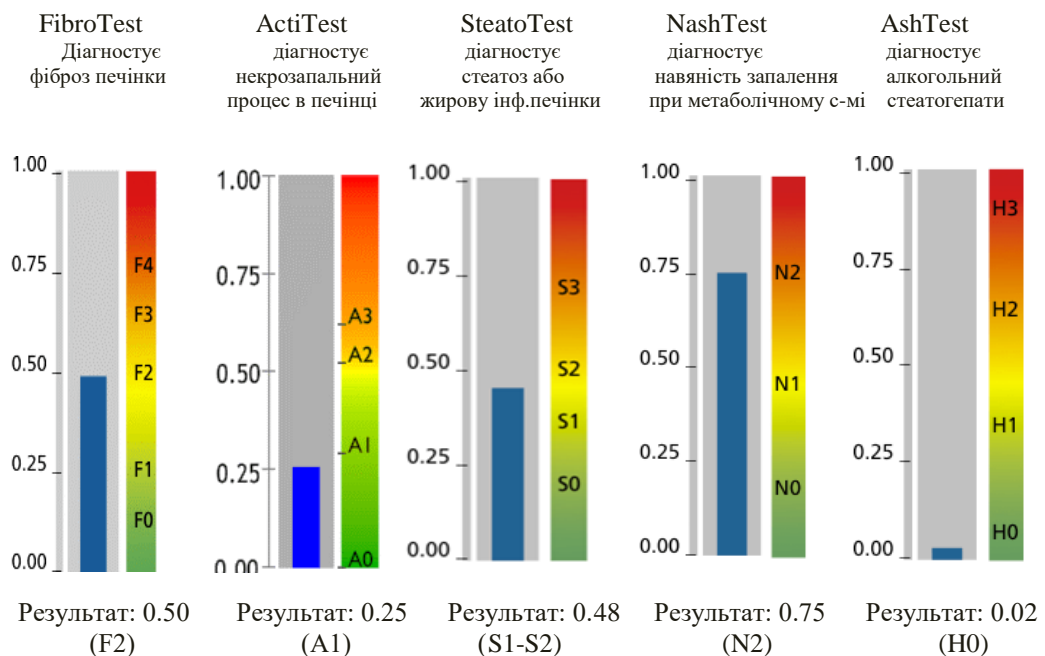


Рис.2.2.2 Результати методу непрямой фіброеластометрії печінки (хворий В, 54 роки)

Результати оцінювали від 0 до 1 наступним чином:

СтеатоТест: визначає ступінь стеатоза

- S0 стеатоз відсутній - до 0,25 (<1%);
- S1 мінімальний стеатоз - 0,25 – 0,5 (1-5%);
- S2 помірний стеатоз - 0,5 – 0,75 (6-32%);
- S3 виражений стеатоз > 0,75 (>32%) [27, 28]

ФіброТест визначає ступінь фіброзу печінки по шкалі METAVIR:

- ступінь F0 відсутність фіброзу ;
- ступінь F1 портальний фіброз без утворення септ;
- ступінь F2 портальний фіброз із поодинокими септами;
- ступінь F3 множинні порто-центральні септи без ознак цирозу;
- ступінь F4 цироз печінки [27, 28]

АктіТест діагностує ступінь активності запалення:

- A0 активність відсутня ;
- A1 мінімальна активність ;
- A2 помірна активність ;
- A3 висока активність [27, 28]

Таблиця 2.2.1 –

Критерії оцінки FibroTest

FibroTest	Оцінка стадії фіброзу		
	METAVIR	Knodell	Ishak
0,75–1,00	F4	F4	F6
0,73–0,74	F3–F4	F3–F4	F5
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,49–0,58	F2	F1–F3	F3
0,32–0,48	F1–F2	F1–F3	F2–F3
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,22–0,27	F0–F1	F0–F1	F1
0,00–0,21	F0	F0	F2

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-4, ФНП- α , неоптерину) у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі "STATFAX", за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США) згідно інструкцій, що є в наборах з реагентами.

Все обладнання що використовувалося під час дисертаційного дослідження є сертифікованими і пройшло метрологічний контроль.

2.3 Характеристика методів лікування

Для вивчення ефективності запропонованого лікування з урахуванням вище наведених критеріїв до дослідження залучено 94 хворих з верифікованим діагнозом ХГС поєднаним з *Hp*, які з різноманітних причин специфічну противірусну терапію не отримували.

В залежності від задачі та варіанту медикаментозної терапії всі хворі розділені на три групи. Досліджувані групи були рівномірні за віком та статтю.

Група А - 32 досліджуваних, що вживали тільки стандартну потрійну ерадикаційну терапію (СЕТ), де входили Рабепразол 20 мг + Амоксицилін 1000 мг + Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу вранці і ввечері натще протягом 10 днів. Прийом рабепразола в тій же дозі продовжували протягом 1 місяця.

Група В - 30 досліджуваних, котрі на фоні СЕТ вживали пробіотик *Saccharomyces boulardii* перорально по 1 капсулі х 2 р в день протягом 10 днів, запиваючи все з великою кількістю води (СЕТ+ пробіотик).

Група С - 32 досліджуваних, які на фоні СЕТ та пробіотика *Saccharomyces boulardii* за вищевказаною схемою, отримували препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) з дозою 500 мг/добу на ніч протягом 1 місяця (СЕТ + пробіотик + УДХК).

2.4 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Для оцінки результатів фармакотерапії використовували методи статистичної обробки, що охопили варіаційну статистику, на персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Excel-2006. Перевірка гіпотези про нормальність розподілу груп хворих проводилась за критерієм Шапіро-Уїлка. Для аналізу відмінностей між групами та перевірки відмінності медіан був використаний метод Краскела-Уолліса. При порівнянні кількісних показників в межах однієї групи застосовували парний критерій t Ст'юдента. При порівнянні різних груп хворих проводили однофакторний дисперсійний аналіз у класичному варіанті, або його непараметричний аналог - аналіз Краскела-Уолліса. Наступні попарні порівняння груп проводили за парним критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона. Для визначення взаємозв'язку досліджуваних показників проводився множинний кореляційний аналіз. Для оцінки кореляційних зв'язків використовували загальноприйняті градації кореляційного зв'язку.

Статистичну обробку виконували за допомогою STATISTICA for Windows версії 10.0 Середні значення, стандартні похибки та достовірність відмінностей були розраховані та вважались статистично вірогідними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА ІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* , КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З РІЗНИМ ТРОФОЛОГІЧНИМ СТАТУСОМ

3.1 Частота інфікування *Hp* у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом

Для вивчення поширеності *Hp*-інфекції у пацієнтів із ХГС було проведено визначення антигенів *Hp* у калі за допомогою імунохроматографічного аналізу. Отримані результати дозволили встановити наявність *Hp*-інфекції у 34,0% (33 із 97) обстежених хворих на ХГС.

Також під час проведення ФГДС хворим на ХГС із наявними клінічними ознаками ГЕРХ виконувався швидкий уреазний тест (CLO-test), за допомогою якого у 35,8% пацієнтів (19 із 53) була діагностована *Hp*-інфекція. Тобто, загалом у 34,7% хворих на ХГС (52 із 150) верифіковано наявність *Helicobacter pylori* (рис.3.1.1)

Встановлено, що серед осіб з ПМТ було 34,3% (12 із 35) інфікованих *Hp*, а серед хворих з НМТ - 34,8% (40 із 115), достовірної різниці в інфікованості *Hp* між групами ПМТ й НМТ не виявлено.

Частота інфікованості *Hp* хворих на ХГС становить 34,7% (52 із 150) і не залежить від трофологічного статусу пацієнта.

Деталізуючи скарги хворих, нами встановлено, що у 35,3% (53 із 150) хворих на ХГС мала місце ГЕРХ. Домінуючими симптомами були: печія - у 73,7% (28 із 53) пацієнтів, відрижка кислим - у 54,3% (29 із 53) і дисфагія - у 20,8% (11 із 53). 11,3% (6 з 53) пацієнтів відмічали першіння в горлі, 5,7% (3 із 53) - охриплість та сухий надсадний кашель, 7,5% (4 із 53) скаржились на наявність загрудинних болів по ходу стравоходу та перебоїв в роботі серця, що турбували частіше після вживання газованих напоїв, кави, жирної чи смаженої їжі. Ці хворі в плановому порядку проконсультовані пульмонологом,

кардіологом і отоларингологом, встановлено, що наведені скарги були позастравохідними проявами GERX.

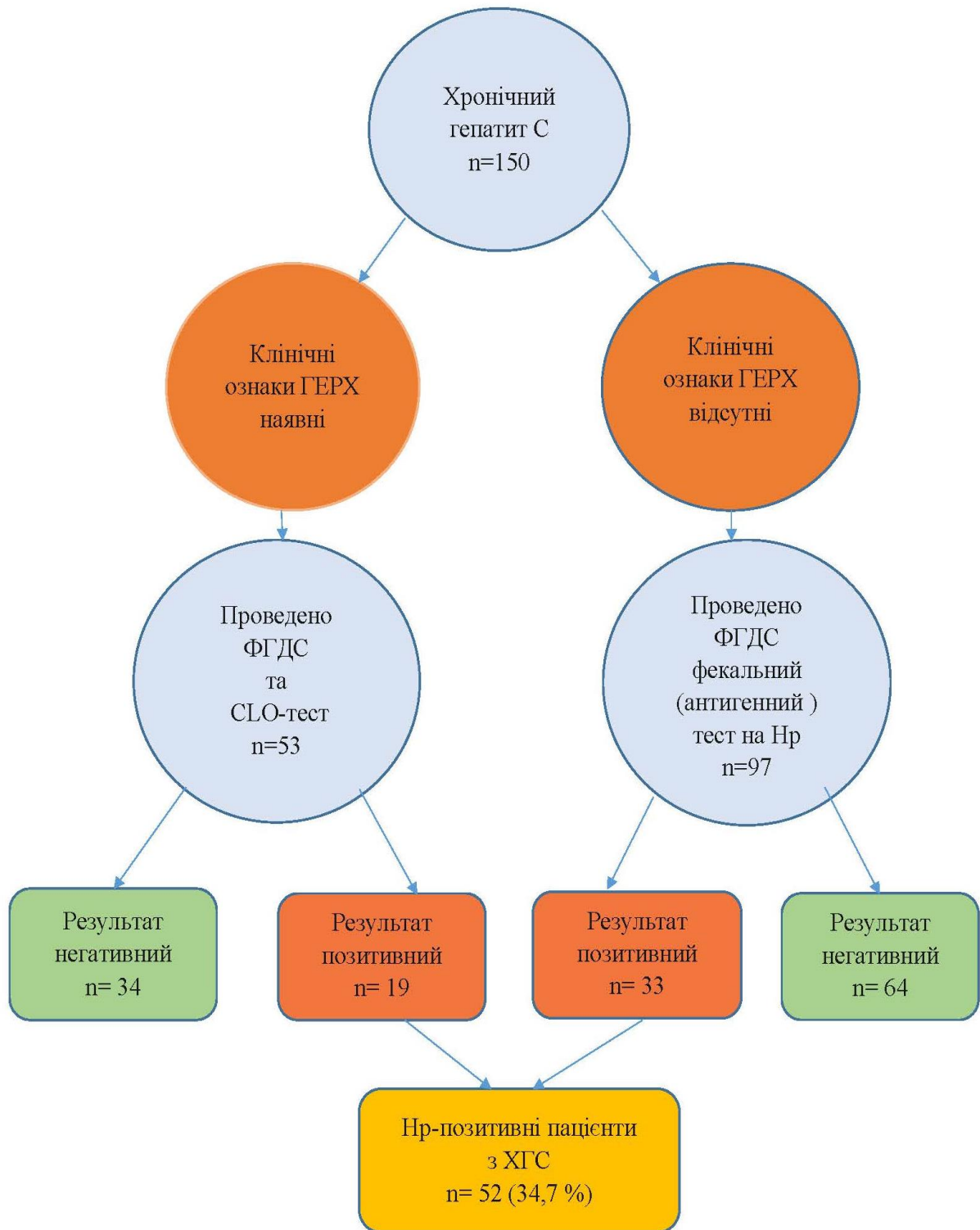


Рис. 3.1.1 Частота виявлення *H. pylori* у хворих на ХГС

Порівняння наявності скарг у хворих в залежності від їх маси тіла подано у табл.3.1.1

Таблиця 3.1.1

Клінічні прояви ГЕРХ у хворих на ХГС з різною масою тіла

Ознака	Група пацієнтів (абсолютна кількість / % від загальної кількості)		
	1 група ХГС+ ПМТ (n=35)	2 група ХГС + НМТ (n=115)	Всього хворих на ХГС (n=150)
Клінічні прояви ГЕРХ (n=53)	17 / 48,6	36 / 31,3	53/35,3
Стравохідні прояви ГЕРХ: (n=38)	11 / 64,7	27 / 75,0	38/71,7
-печія	9 / 52,9	19 / 52,8	28/73,7
-відрижка кислим	12 / 70,6	17 / 47,2	29/54,7
-дисфагія	6 / 35,3	5 / 13,9	11/20,8
-ком у горлі	3 / 17,6	3 / 8,3	6/11,3
Позастравохідні прояви ГЕРХ: (n=15)	6 / 35,3	9 / 25,0	15/28,3
отоларингологічні	3 / 17,6	4 / 11,1	7/13,2
-першіння в горлі	3 / 17,6	3 / 8,3	6/11,3
-охриплість голосу	1 / 5,9	2 / 5,5	3/5,7
пульмонологічні	2 / 11,8	2 / 5,5	4/7,5
-сухий гавкаючий кашель	2 / 11,8	2 / 5,5	4/7,5
кардіологічні	1 / 5,9	3 / 8,3	4/7,5
-болі по ходу стравоходу	1 / 5,9	3 / 8,3	4/7,5
-перебої в роботі серця	1 / 5,9	1 / 2,8	2/3,8
інші скарги (гепатобіліарні): (n=128)	34 / 97,1	94 / 81,7	128/85,3
-біль, важкість у правому підребер'ї	15 / 44,1	15 / 16,0	30/23,4
-метеоризм	28 / 82,4	19 / 20,2	47/36,7
-слабкість, швидка втомлюваність	30 / 88,2	80 / 85,1	110/85,9
-епізоди жовтяниці	10 / 29,4	2 / 2,1	12/9,4
-свербіж шкіри	8 / 23,5	10 / 10,6	18/14,0

Таким чином, клінічні прояви ГЕРХ мали місце у 53 хворих, з переважанням серед хворих з ПМТ (48,6% проти 31,3%).

3.2 Оцінка уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом

У хворих на ХГС частим проявом є шлункова диспепсія, для якої характерні відрижка кислим і печія, біль в правому підребер'ї, епігастрії, нудота, блювання. Зазвичай, у хворих на інфекційні хвороби ФГДС проводиться лише за життєвими показами, наприклад, у випадку розвитку шлунково-кишкової кровотечі, саме тому хронічний гастрит (навіть за його наявності) часто залишається не діагностованим, його діагноз морфологічно не верифікується, а появу диспептичних проявів у таких пацієнтів лікарі схильні пояснювати інтоксикацією, порушеннями азотистого та пігментного обміну.

У ході проведення дисертаційного дослідження встановлено, що у хворих на ХГС ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони морфологічно відповідають гастроєзофагеальній рефлюксійній хворобі (ГЕРХ) та хронічному гелікобактер-асоційованому гастриту (ХГ). У хворих на ХГС ГЕРХ реєструвалася достовірно частіше у обстежених з підвищеною масою тіла (ПМТ), ніж із у тих, чия маса тіла є нормальною (НМТ) - 48,6% проти 31,3% ($p < 0,05$).

Провівши системний аналіз, виявлено, що у хворих на ХГС за наявності *Hp* ендоскопічна картина частіше відповідає хронічному поверхневому гастриту, а саме - еритематозна гастропатія (65%), набряк слизової антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки (72,3%), підслизові крововиливи (33,2%) та згладження і витончення слизової оболонки з наявністю великої кількості слизу (86,7%).

У 35,3% (53 із 150) хворих на ХГС діагностовано «ендоскопічно позитивну» ГЕРХ із різним ступенем ерозивно-виразкових уражень ГДЗ. Серед пацієнтів з ПМТ «ендоскопічно позитивна» ГЕРХ реєструвалася з більшою частотою, ніж серед хворих з НМТ: 48,6% (17 із 35) проти 31,3% (36

із 115). «Ендоскопічно негативна» ГЕРХ та морфологічно катаральне запалення дистального відділу стравоходу відзначалось у 9,3% осіб (14 із 150).

Ендоскопічна картина, яка спостерігалась у хворих на ХГС, що мали прояви ГЕРХ, була різною в пацієнтів з НМТ та ПМТ (табл.3.2.1).

Водночас, за відсутності ерозивно-виразкових змін слизової оболонки ГДЗ, моторні порушення були діагностовані у 13,4% осіб (13 із 97), серед яких найпоширенішим був дуоденогастральний рефлюкс (ДГР).

Таблиця 3.2.1

Зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на ХГС за наявності ГЕРХ

Ендоскопічні зміни	Групи, (абс. / %)				Всього (n=53)
	Група 1		Група 2		
	ХГС+ ПМТ (n=17)		ХГС+НМТ (n=36)		
	Стравохідні прояви ГЕРХ: n=11/64,7 %	Позастравохідні прояви ГЕРХ: n=6/35,3%	Стравохідні прояви ГЕРХ: n=27/75,0%	Позастравохідні прояви ГЕРХ: n=6/35,3%	
Рефлюкс-езофагіт (ступінь ураження згідно LA-класифікації)					
LA-A	3/ 27,3*	2/ 33,3	18/ 66,7	7/ 77,8	30/56,6
LA-B	5/ 45,5	3/ 50,0	7/ 25,9 **	2 /22,2	17/32,1
LA-C	2/ 18,2	1/ 16,7	2/ 7,4	-	5/9,4
LA-D	1/ 9,0	-	-	-	1/1,9
Кандидозний езофагіт	2/ 18,2	1/ 16,7	1/ 3,7	-	4/7,5
ДГР	4/ 36,4	4/ 66,7	3/ 11,1	2/ 22,2*	13/24,5

Примітки: надійність різниці: * - в порівнянні з пацієнтами групи 2(p<0,05) ;

** - у порівнянні з групою 1 (p<0,05-0,001).

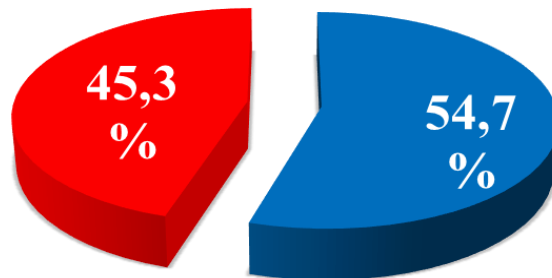
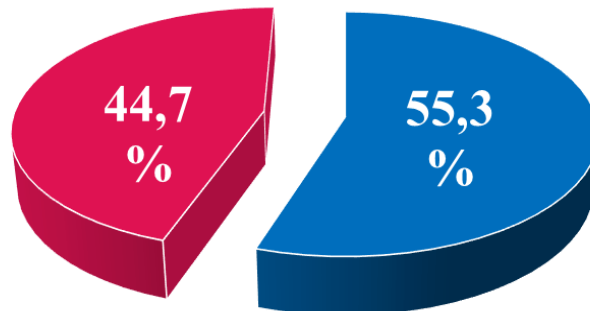
Отримані нами дані демонструють, що у хворих ХГС відмічається висока частота моторних порушень при відсутності ерозивно-виразкових змін слизової оболонки ГДЗ, а саме ДГР, який зареєстровано у 13,4% (13 із 97) обстежених зі значним переважанням у осіб з ПМТ проти обстежених пацієнтів із НМТ(47,0% проти 13,9%, $p < 0,05$).

3.3 Гендерні, вікові, епідеміологічні та трофологічні характеристики хворих на хронічний гепатит С за наявності *Hp*-інфікування

Визначення гендерних, вікових та трофологічних характеристик хворих на хронічний гепатит С за наявності *Hp*-інфікування було проведене в 2 етапи. На першому етапі серед пацієнтів було 54,7 % (82) чоловіків і 45,3% (68) жінок. Їх середній вік склав $(56,4 \pm 2,2)$ року. У другому етапі дослідження були задіяні 55,3% (52) чоловіків і 44,7% (42) жінок. Середній вік учасників — $58,5 \pm 1,5$ років.(рис 3.3.1)

I етап 150 хворих з ХГС

■ чол n=82 ■ жін n= 68

**II етап 94 хворих з ХГС та
H. pylori**

■ чол n=52 ■ жін n= 42

Рис. 3.3.1 Гендерні характеристики досліджуваних з ХГС

Вивчення гендерних особливостей дозволило встановити, що серед хворих на ХГС та ХГС з *Hp*-інфекцією більшу кількість склали чоловіки - 54,7% проти 45,3% на першому етапі та 55,3% і 44,4% відповідно на другому етапі, Детальніше розподіл хворих у групах за віком та статтю подано в табл. 3.3.1

Таблиця 3.3.1

Вікова та гендерна характеристика обстежених хворих

Показник			Група					
Вік, роки	Всього хворих (n=150)		Група 1 ХГС+Нр n= 52		Група 2 ХГС n =98		Контрольна n =30	
			чол	жін	чол	жін	чол	жін
31-40	абс.	32	6	5	12	9	4	2
	%	21,3	11,5	9,62	12,2	9,2	13,3	6,7
41-50	абс.	42*	8	7	14	13	6	3
	%	28,0	15,4	13,5	14,3	13,3	20,0	10,0
51-60	абс.	52*	9	8	19	16	7	4
	%	36,5	17,3	15,4	19,4	16,3	23,3	13,3
61-70	абс.	24	4	5	8	7	3	1
	%	16,0	7,7	9,6	8,2	7,1	10,0	3,3

Примітки: надійність різниці: * - в порівнянні з пацієнтами інших вікових груп ($p < 0,05$);

Аналіз вікового розподілу виявив, що найбільше пацієнтів належали до груп 41-50 та 51-60 років, тобто це працездатне населення. Саме цей факт підкреслює соціальне та економічне значення нашого дослідження.

Тривалість ХГС у 78,0% хворих складала (10,5±2,3) роки, а у 22,0% хворих вірусний гепатит С був виявленим вперше (рис.3.3.2)

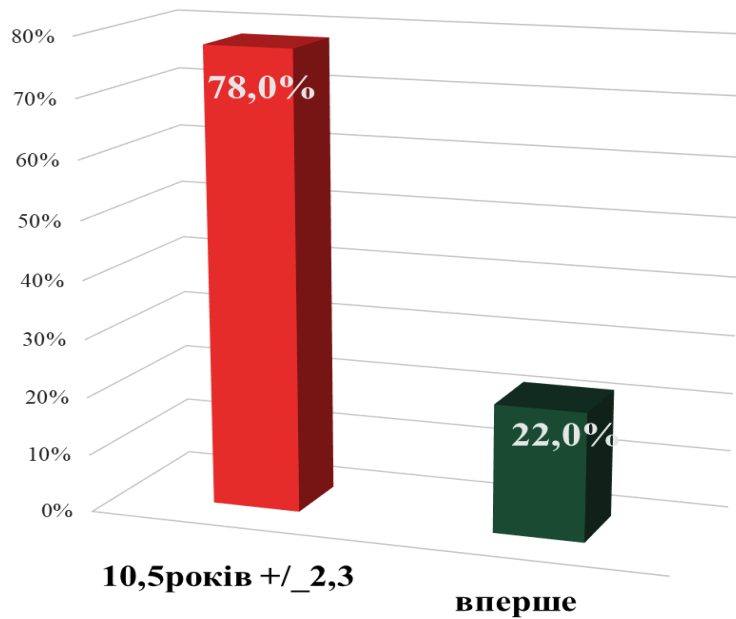


Рис. 3.3.2 Тривалість верифікованого діагнозу ХГС серед обстежених пацієнтів

При дослідженні епідеміологічного анамнезу встановлено, що 84,7% пацієнтів у минулому мали парентеральні втручання, в тому числі: оперативні втручання – у 53,4%, з них у 22,0% осіб їх проводили двічі; гемотрансфузії - 1,4 % ; інші медичні втручання (видалення зубів, папілом – 13,3% ; інші медичні та діагностичні маніпуляції - у 13,2%); 11,9% обстежених осіб були медичними працівниками. З немедичних маніпуляцій: у 3,4% осіб виконано татуювання. Однак 3,4% пацієнтів з ХГС заперечують будь-які етіологічні обставини інфікування ХГС .

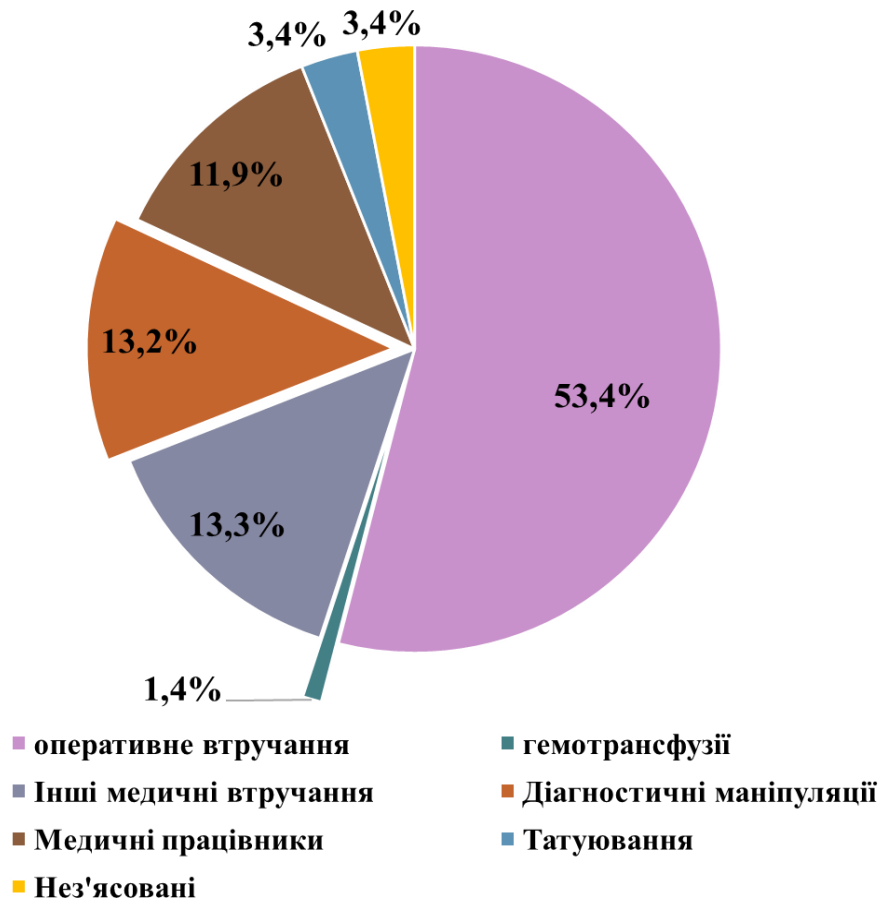


Рис 3.3.3 Епідеміологічний аналіз інфікування ХГС серед обстежених

Згідно генотипу ВГС обстежені пацієнти з ХГС розділені наступним чином: 1 генотип верифіковано у 83 % хворих і 3 генотип - 17,0 %. (рис 3.3.4)

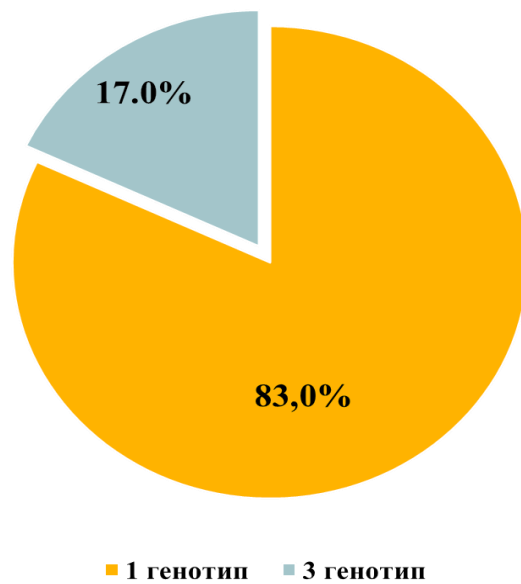


Рис. 3.3.4 Розподіл пацієнтів з ХГС за вірусним генотипом

При оцінюванні ступеня вгодованості ми використовували загальноприйнятні антропометричні показники, зокрема індекс маси тіла (ІМТ), або ж індекс Кетле. В результаті всі обстежені були поділені на 2 групи: група 1 – n=35 хворих на ХГС з ПМТ і група 2, n= 115 хворих на ХГС з НМТ. (рис. 3.3.5)

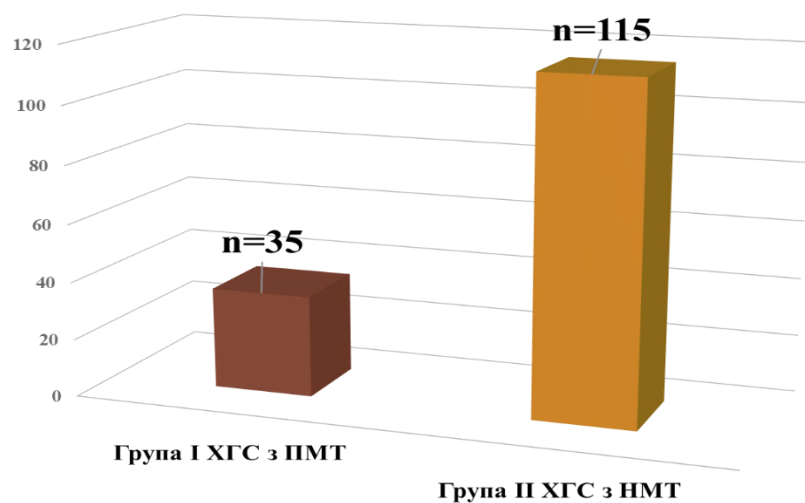


Рис. 3.3.5 Оцінка трофологічного статусу в досліджуваних хворих на хронічний гепатит С в залежності від маси тіла

Вивчення трофологічних характеристик хворих на хронічний гепатит С за наявності *Hp*-інфікування дозволило стверджувати, що у осіб з ПМТ частіше виявляється ГЕРХ. Причому різниця в частоті ГЕРХ у осіб з ПМТ і НМТ є статистично значимою (48,6% проти 31,3%, $p < 0,05$). При порівнянні даних ФЕГДС у хворих з різним трофологічним статусом важливо відмітити, що у хворих на ХГС із ПМТ частіше реєструвався ступінь ураження слизової LA-B (72,7 %, 8 із 11), а у хворих на ХГС із НМТ - LA-A (69,4%, 25 із 36). Отже, ПМТ у хворих ХГС+ГЕРХ асоціювалась з більш глибоким ураженням слизової оболонки.

Висновки із розділу 3

1. Встановлено, що частота *Hp* у хворих на ХГС складає 34,7%, без достовірної різниці між хворими з ПМТ і НМТ. 54,6% хворих на ХГС мають ураження гастродуоденальної зони, серед яких домінуючими є ГЕРХ та хронічний гелікобактер-асоційований гастрит. ГЕРХ достовірно частіше реєструється у осіб з підвищеною масою тіла, а ніж з нормальною (48,6% проти 31,3%, $p < 0,05$).
2. Виявлено, що у хворих на ХГС за наявності *Hp* ендоскопічна картина частіше відповідає хронічному поверхневому гастриту, а саме - еритематозна гастропатія (65%), набряк слизової антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки (72,3%), підслизові крововиливи (33,2%), та згладження і витончення слизової оболонки з наявністю великої кількості слизу (86,7%). Ендоскопічним проявом ГЕРХ у хворих на ХГС та підвищеною масою тіла є рефлюкс-езофагіт із ступенем LA-B (у 47,1%) в той час, як у хворих з нормальною масою тіла – рефлюкс-езофагіт ступеню LA-A (у 69,4%).

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних наукових публікаціях:

1. Дербак М.А Клинико-эндоскопическая характеристика поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с различной массой тела и хроническим гепатитом С / М.А. Дербак, А.А. Болдижар, Г.Н. Коваль, Е.Е. Данканич, Я.В. Лазур. – *Georgian Medical News*. – 2019. – №3 (288).– С.73-77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101780/>
2. Дербак М.А, Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба та гелікобактерна інфекція у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом / М.А. Дербак, Є.Є. Данканич, О.Т. Ганич // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2019. – Випуск 4, Т.1 (153). – С. 85-89. [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-tom-1-\(153\)-2019/13048](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-tom-1-(153)-2019/13048)
DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-85-89
3. Частота уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С //Дербак М.А., Данканич Є.Є., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т., Попович А.І. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2019. – С.342-344. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/27471>
4. Дербак М.А. Состояние слизистой оболочки пищевода у больных ХГС в зависимости от массы тела / М.А. Дербак, А.А. Болдижар, Е.Е. Данканич, Чобей М.М. //Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы» посвященной 28-летию Независимости Республики Таджикистан, ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан». г.Душанбе, 28 сентября 2019 г. С.73-75. <http://gastroenterology.tj/wpcontent/uploads/2019/10/%D0%9C%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8B%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D0%B8%D0%B8-2019.pdf#page=73>

5. Дербак М.А., Данканич Є.Е. Частота виявлення гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С. V Міжнародна наукова конференція «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» м. Штутгарт, Німеччина, 28 лютого 2019 р.– С.727-732.
<http://elibrary.kdpu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3043/Science%20progress%20in%20European%20countries%20280219.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба у хворих на хронічний гепатит С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Поляк-Товт В.М., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т. Матеріали XII Національного Конгресу з міжнародною участю «Людина та Ліки» - Україна 2019 р. 27-28 березня, м.Київ – С.36-37.
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/27467/1/%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%95%D0%97%D0%9E%D0%A4%D0%90%D0%93%D0%95%D0%90%D0%9B%D0%AC%D0%9D%D0%90%20%D0%A0%D0%95%D0%A4%D0%9B%D0%AE%D0%9A%D0%A1%D0%9D%D0%90%20%D0%A5%D0%92%D0%9E%D0%A0%D0%9E%D0%91%D0%90%20%202019%20%D0%9A%D0%B8%D1%97%D0%B2%20%D0%A2%D0%B5%D0%B7%D0%B8%202..pdf>
7. Клініко-ендоскопічні аспекти гастрозофагальної рефлюксної хвороби у хворих на ХГС //Дербак М.А., Данканич Є.Е., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Ів. Франківськ - 11 квітня 2019р.– С.38–39.
https://www.ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2019/programma_sucasni_aspekti_likuvannia_vn_hv.pdf

РОЗДІЛ 4.

КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗОМ

4.1. Клінічні та біохімічні особливості перебігу хронічного гепатиту С у хворих із супутнім гелікобактеріозом

Під час аналізу клінічних даних вдалось визначити характерні умовно специфічні симптоми, що фіксувалися більше у пацієнтів із ХГС в поєднанні з *Hp*. При цьому переважали такі клінічні прояви: диспептичний синдром відмічався у 94,2% (88 з 94) пацієнтів з ХГС в поєднанні з *Hp* і 52,0% (51 з 98) без *Hp* ($p < 0.05$). Виявлені статистично значимі відмінності між частотою болю і важкості в правому підребр'ї: 65,4% (61 з 94) проти 20,4% (20 з 98), ($p < 0,05$); астеновегетативного синдрому - 96,1% (90 з 94) проти 67,3% (66 з 98), ($p < 0,05$); артралгій - 42,3% (40 з 94) проти 11,2% (11 з 98) ($< 0,05$). Загальна слабкість та зниження працездатності також частіше спостерігались у хворих на ХГС з *Hp*: 96,1% (90 з 94) проти 78,6% (77 з 98) ($p < 0.05$) без *Hp*. Періодичний свербіж шкіри відмічався у 57,7% (54 з 94) досліджуваних 1-ї групи на відміну від 12,4% (12 з 98) пацієнтів 2-ї групи ($p < 0.05$).

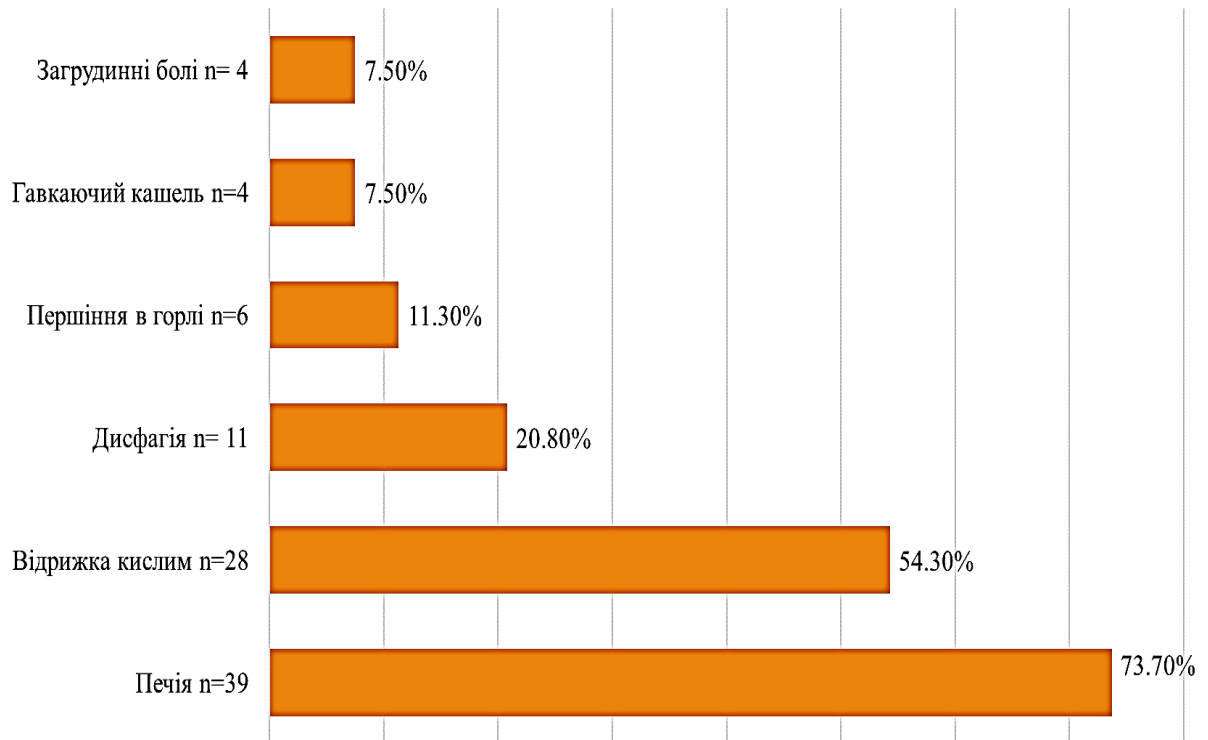


Рис.4.1.1 Основні скарги хворих на ХГС поєднану з ГЕРХ

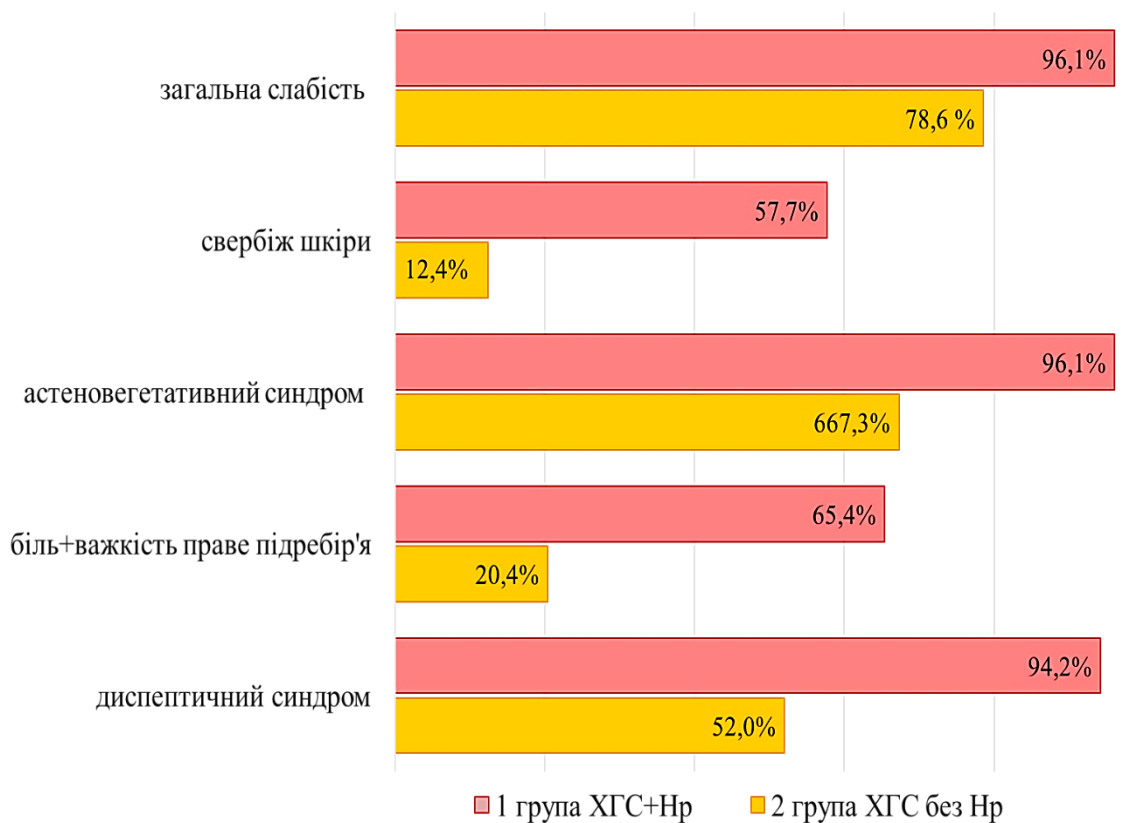


Рис 4.1.2. Характерні умовно-специфічні симптоми досліджуваних груп

Аналіз біохімічних показників продемонстрував, що у пацієнтів із ХГС в поєднанні з *Нр* переважає синдром холестазу, що доводять достовірно вищі рівні загального білірубіну, лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), порівняно з пацієнтами без *Нр* ($p < 0.05$). Слід відмітити, що в групі пацієнтів з ХГС без *Нр* ці показники були достовірно вищими ($p < 0,05$), ніж показники контрольної групи (табл. 4.1.1)

Таблиця 4.1.1.

Зміни біохімічних показників у різних групах пацієнтів.

Показник	Група		
	1 (n=94)	2 (n=98)	Контрольна (n=30)
Білірубін, мкмоль/л	33,3±2,3*£	25,2±3,9 £	15,3±1,4
АЛАТ, МЕд/л	159,8±61,7 £	155,5±58,7 £	22,1±3,7
АсАТ, МЕд/л	88,5±8,8 £	84,2±10,1 £	14,2±2,1
ЛФ, Ед/л	142,2±24,7* £	91,2±15,3 £	52,3±5,7
ГГТП, Ед/л	85,8±16,1* £	54,1±12,0 £	24,4±3,0

Примітка. Надійність різниці: * - в порівнянні з пацієнтами 2 групи ($p < 0,05$); £- у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05-0,001$).

Підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛАТ) до 3-х норм спостерігалось у 42,3% (40 з 94) пацієнтів групи 1, проти 65,3% (61 з 98) групи 2; від 3 до 5 норм - у 48,1% (45 з 94) пацієнтів групи 1 і в 14,3% (14 з 98) пацієнтів групи 2; підвищення активності АЛАТ більше 5 норм було визначено у 9,6% (9 з 94) пацієнтів групи 1 і в жодного пацієнта групи 2 ($p < 0,05$). Під час аналізу ступеня вираженості цитолітичного синдрому продемонстровано, що у пацієнтів групи 1 в 3,6 рази частіше спостерігалось статистично значиме підвищення активності АЛАТ з 3 до 5 норм, ніж у 2-й групі ($p < 0,05$).

Після узагальнення основних клінічних симптомів і результатів біохімічних показників було виділено три варіанти перебігу ХГС, частота яких відрізнялася у групах хворих ХГС, інфікованих та не інфікованих *Hp* (рис. 4.1.3).

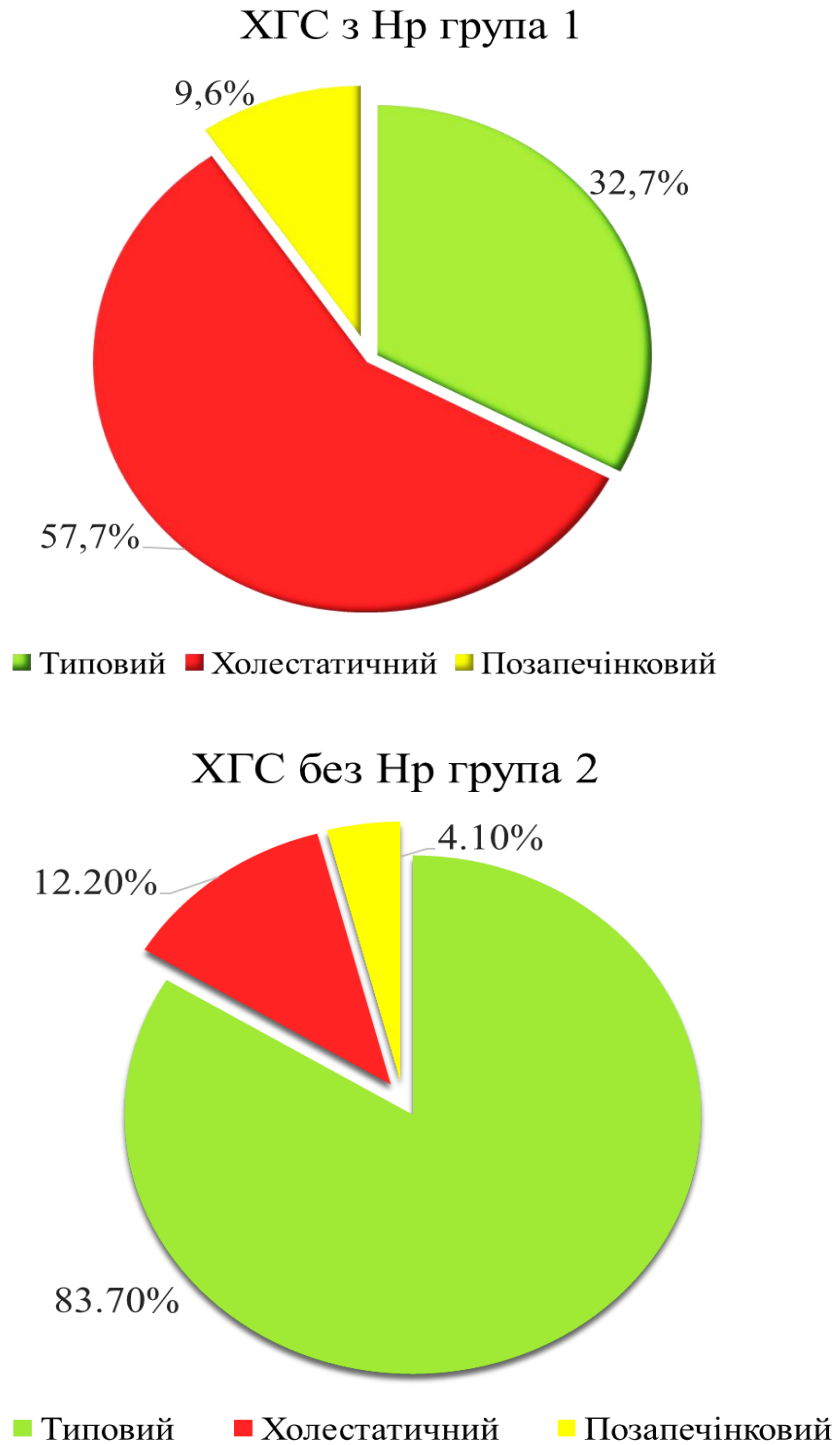


Рис. 4.1.3 Клініко-біохімічні варіанти перебігу ХГС у різних групах пацієнтів щодо інфікування *Hp*

Найчастішим варіантом перебігу ХГС з коіфекцією *Hр* був варіант з переважанням синдрому холестазу. Він відмічався у 57,7% (54 з 94) пацієнтів. Варіант з переважанням типових симптомів ураження печінки реєструвався в 32,7% (31 з 94) випадків і варіант з вираженими позапечінковими проявами - у 9,6% (9 з 94) пацієнтів. В той же час, серед пацієнтів, що мали ХГС без супутнього інфікування *Hр*, найчастіше (в 83,7% випадків) діагностувався типовий варіант перебігу ХГС.

Наочним є факт, що для холестатичного варіанту ХГС із супутнім інфікуванням *Hр* характерними є наявність гепатомегалії - у 86,7% (26 з 30) пацієнтів, спленомегалії - у 46,7% (14 з 30) та позапечінкових проявів холестазу, головними серед яких є: втома у 93,3% (28 з 30) пацієнтів та свербіж шкіри у більше, ніж в третини пацієнтів - 40,0% (12 з 30). Для всіх пацієнтів із синдромом холестазу характерним було підвищенням рівня загального білірубіну, здебільшого його кон'югованої фракції, що клінічно проявлялось субіктеричністю склер, та більш виражений цитолітичний синдром, порівняно з типовим варіантом. Підтвердженням наявності холестазу є також значення ЛФ і ГГТП, які були більшими, ніж референтні значення в 96,7% (29 з 30) осіб.

Поєднання гіпербілірубінемії та підвищення рівня інших показників холестазу і цитолізу зафіксовано в 63,3% (19 з 30) випадків.

Типовий варіант перебігу ХГС, поєднаного з *Hр*, проявлявся гепатомегалією у 88,2% (15 з 17) пацієнтів, астеновегетативним і больовим синдромами у 94,1% (16 з 17) і 64,7% (11 з 17) відповідно. Рідше хворі відмічали диспепсію - 35,3% (6 із 17) і субіктеричність склер - 17,6% (3 з 17), а 29,4% (5 з 17) з них мали спленомегалію. Ступінь цитолізу у обстежених пацієнтів із типовим варіантом перебігу ХГС відповідав мінімальній і помірній активності - 47,0% (8 з 17) і 35,3% (6 з 17) пацієнтів. Водночас, не було виявлено симптомів вираженого холестазу та позапечінкових уражень та змін інших біохімічних показників. В поодиноких випадках були виявлені зміни основних показників периферичної крові та системи гемостазу (незначне збільшення протромбінового часу).

Астеновегетативний синдром, поєднання позапечінкових уражень (артралгії, шкірні прояви), порушення в системі гемостазу (подовження протромбінового часу, зниження протромбінового індексу) характеризували позапечінковий варіант ХГС. В цих пацієнтів частіше відмічались виражені зміни показників периферичної крові (анемія, тромбоцитопенія) порівняно із особами з іншими варіантами перебігу.

Пацієнти з ХГС групи 2 мали однакові варіанти клінічного перебігу, але з переважанням типових ознак гепатиту С: типові - 83,7% (82 з 98), холестатичні - 12,2% (12 з 98) та з позапечінковими проявами – 4,1% (4 з 98).

Особливістю перебігу ХГС у пацієнтів з *Hr* є більша в 1,8 разів ($p < 0,05$) частота диспептичного синдрому, в 3,2 рази ($p < 0,05$) - болю та важкості в правому підребр'ї, а також періодичного свербіжу шкіри - в 4,7 разів ($p < 0,05$), через синдром холестазу, в порівнянні з пацієнтами з ХГС без *Hr*.

Аналізуючи ступені фіброзу печінки, встановлено, що у хворих з першим генотипом ХГС в обох групах зареєстровано достовірно частіше високу ступінь фіброзу, аніж у хворих з третім генотипом.

Та необхідно зазначити, що виразність ступеня фіброзу печінки залежала не лише від генотипу ВГС, а і від наявності *Hr*. У хворих із поєднаним інфікуванням, ХГС+*Hr*, при 1 генотипі у 2,2 рази частіше виявлено ступінь фіброзу печінки F2- F3 та F3- F4, ніж у хворих на ХГС без *Hr* (47,6 % проти 23,5%; 14,9% проти 10,2% $p < 0,05$) (табл.4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Виразність фіброзу печінки у обстежених хворих на ХГС в залежності від генотипу та інфікування *Hp*

Ступінь фіброзу печінки	Група, (абс. / %)					
	ХГС+ <i>Hp</i>			ХГС		
	1 генотип (n=82)	не 1 генотип (n=12)	Всього (n= 94)	1 генотип (n=78)	не 1 генотип HCV (n=20)	Всього (n= 98)
F0-1	15 / 18,3	5 /50,0	20/21,3	38 / 48,7	7 /35,0	45/45,9
F1-2	19 / 23,2	2 /16,7	21/22,3	12 /15,4	6 /30,0	18/18,4
F2-3	36 / 47,6*	3 /25,0	39/41,5	20 /25,6	3 /15,0	23/23,5
F3-4	12 / 14,6*	2 /16,6	14/14,9	8 /10,3	2 /10,0	10/10,2

Примітка. Достовірність різниці:* – у порівнянні із показником групи 2 (показник розрахований згідно критерією Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Виявлено вплив обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* на стадію фіброзу печінки (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* за Аруїном (%) у хворих з різними стадіями фіброзу печінки

Ступінь фіброзу	Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка (СОШ) <i>Hp</i> (n=94), абс/%			
	Високий	Середній	Низький	Бактерії в препараті відсутні
F0-1 (n=20)	6/30,0	10/38,4*	4/66,6	0
F1-2 (n=21)	15/23,8*	5/19,2	1/16,7	0
F2-3 (n=39)	29/74,3 *	9/34,6*	1/16,7	0
F3-4 (n=14)	12/92,3	2/7,6	0	0
Всього	62/65,6	26/27,6	6/6,4	0

Примітки: * – достовірна різниця між ступенями обсіменіння ($p < 0,05$) між високим та середнім

В результаті отриманих даних встановлено, що високий ступінь обсіменіння достовірно частіше виявлено у пацієнтів із стадіями фіброзу F2-3 та F3-4 (74,3% та 92,3% хворих), а низький та середній ступені обсіменіння у хворих з F0-1 відповідно.

Отже, у хворих на ХГС, поєднаний з хронічним гелікобактер-асоційованим гастритом, у 2,3 раза частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без гастриту, що вказує на потенціювання дії двох інфекційних факторів агресії на гепатоцит

4.2. Характеристика цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С за наявності гелікобактерної інфекції (рівні про- і протизапальних інтерлейкінів)

У всіх хворих до лікування визначався рівень прозапальних цитокінів - ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , неоптерину, та протизапальних - ІЛ-4, ІЛ-10. Характерною особливістю перебігу ХГС є підвищення рівня прозапальних цитокінів та незначне збільшення рівня протизапальних, з виразнішими змінами в пацієнтів з коінфекцією *Hp*, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

Так, рівень ІЛ-1 β у хворих на ХГС з гелікобактеріозом склав 164,39 пг/мл і був вищим за показник у хворих на ХГС без *Hp* у 1,91 раз ($p < 0,01$). Медіана ІЛ-6 у групі 1 хворих була більшою, ніж в - групі 2 - 245,17 пг/мл проти 158,14 пг/мл ($p=0,046$).

Рівні прозапальних цитокінів ФНП- α та неоптерину у крові хворих обох груп були статистично вищими ($p < 0,01$) за показники контрольної групи. Та варто наголосити на тому, що різниця між високими рівнями неоптерину у обох групах не була статистично значущою ($p > 0,05$). З'ясувалось, що рівень ФНП- α був у 1,5 раз підвищеним у групі 1 порівняно з групою 2, що не є статистично значущим ($p > 0,05$). Це може бути свідченням на користь того, що вказані цитокіни відіграють важливу роль у прогресуванні ушкодження печінки, незалежно від етіологічного чинника (табл.4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Активність сироваткових цитокінів, неоптерину та ФНП- α
у хворих до лікування

Показники цитокінів	Групи		
	Контрольна (n=30, здорові особи)	Хворі на ХГС+Hp група 1 (n=94)	Хворі на ХГС група 2 (n=98)
ІЛ-1 β (норма: 0-11 пг/мл)	2,3 \pm 0,05	164,39 \pm 2,16*	85,72 \pm 1,12*
ІЛ-6 (норма: 0-10 пг/мл)	1,54 \pm 0,08	245,17 \pm 2,49*	158,14 \pm 1,65
ІЛ-10 (норма:0-20 пг/мл)	0,42 \pm 0,84	5,18 \pm 0,64*	3,25 \pm 0,07*
ІЛ-4 (норма: 0-4 пг/мл)	1,12 \pm 0,04	3,32 \pm 1,14*	2,42 \pm 0,02*
ФНП- α (норма: 0- 6 пг/ мл)	4,36 \pm 0,15	284,53 \pm 3,42*	188,37 \pm 3,25
Неоптерин (норма: до 10 нмоль/л)	2,44 \pm 0,32	277,62 \pm 3,74*	263,16 \pm 1,55*

* Примітка. Достовірність різниці:* – у порівнянні із показником групи 2 (показник згідно критерією Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Також вивчався взаємозв'язок між показниками цитокінової ланки імунної системи у досліджуваних осіб та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* за шкалою Л.І. Аруїна (табл 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Рівні цитокінів у крові залежно від ступеню обсіменіння СОШ *Hp*
за Аруїном

Показники цитокінів	Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка (СОШ) <i>Hp</i> (n=94) абс/%		
	Високий n=62	Середній n=26	Низький n=6
ІЛ-1β (норма: 0-11 пг/мл)	164,39±2,16	120,43±1,18*	82,03± 3,4
ІЛ-6 (норма: 0-10 пг/мл)	245,17±2,49	164,72±1,45*	27,1 ±3,76*
ІЛ-10 (норма:0-20 пг/мл)	5,18±0,64	3,87±0,52*	2,46 ±0,69*
ІЛ-4 (норма: 0-4 пг/мл)	3,32±1,14	2,75±1,11*	1,38±1,17*
ФНП-α (норма: 0- 6 пг/ мл)	284,53±3,42	178,03±3,67*	91,87±3,33*
Неоптерин (норма: до 10 нмоль/л)	277,62±3,74	195,21±2,56*	113,12±3,61*

Примітки: * – достовірна різниця між високим ступенем обсіменіння ($p < 0,05$) у порівнянні із іншими ступенями (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Згідно з наведеними даними, чітко відслідковується тенденція до зростання рівнів усіх цитокінів при підвищенні ступеня обсіменіння *Hp* слизової оболонки шлунка. Високий ступінь обсіменіння достовірно частіше

виявлено у пацієнтів із високими рівнями прозапальних цитокінів, а саме у 65,9% досліджуваних (62 із 94).

При дослідженні цитокінового профілю в цієї категорії пацієнтів відмічається значно підвищений рівень інтерлейкінів (IL): IL-1 β , IL-6 і ФНП- α у всіх групах пацієнтів з ХГС, з їх переважанням в групі із супутнім гелікобактеріозом. У групі пацієнтів з *Hp* рівні IL-1 β на – на 32,2% ($p < 0,05$), IL-6 – на 45,1% ($p < 0,05$) і ФНП- α - на 47% ($p < 0,05$) були вищими, ніж у групі хворих без *Hp*, відповідно, що дозволило припустити залежність їх від наявності *Hp*. Безпосередньо пропорційно рівню ФНП- α підвищувався рівень неоптерину - основного цитокіна, який має цитотоксичну дію на ендотелій судин і посилює запалення, що сприяє прогресуванню холестазу.

Висновки з розділу 4

1. З'ясовано, що у хворих на ХГС, поєднаний з *Hp*, спостерігається збільшення частоти диспептичного синдрому у 1,8 разів ($p < 0,05$), болів у правому підребер'ї у 3,2 раза ($p < 0,05$), та періодичного свербіжжю шкіри в 4,7 раз ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ХГС без *Hp*. У хворих на ХГС за наявності *Hp* у 3,6 раза ($p < 0,001$) частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) порівняно з пацієнтами без *Hp*, які корелюють із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r = 0,57$; $p < 0,05$).
2. Встановлено, що у хворих на ХГС за умови інфікування *Hp* у 2,3 раза частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без *Hp*, що стверджено прямою залежністю ($r = 0,47$; $p < 0,05$) між стадією фіброзу та ступенем обсіменіння *Hp*. У пацієнтів із стадіями фіброзу F2-3 та F3-4 достовірно частіше виявлено високий ступінь обсіменіння (74,3% та 92,3% хворих), а низький та середній ступені обсіменіння - у хворих з F0-1 відповідно, що вказує на потенціювання дії двох інфекційних факторів агресії на гепатоцит.

3. Доведено, що при поєднанні ХГС та *Hp* цитокіновий дисбаланс прямо пропорційно залежить від ступеня обсіменіння слизової облонки шлунка *Hp* ($r=0,44$; $p<0,05$). Рівень ІЛ-1 β у хворих на ХГС за наявності *Hp* є вищим за показник у хворих на ХГС без *Hp* у 1,91 раз ($p<0,01$), ІЛ-6 у 1,78 раз ($p<0,05$). ФНП- α та неоптерин у обох групах, не виявили достовірної різниці між собою ($p>0,05$), що може свідчити про активну участь даних цитокінів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних працях:

1. Дербак М.А. Клинико-лабораторные особенности хронического гепатита С у больных хеликобактериозом / М.А. Дербак, Е.Е. Данканич, И.И. Пушкаш, О.Т. Ганич, В.М.Поляк-Товт – *Georgian Medical News*. – 2019.– №10 (295).– С.101-105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804208/>
2. Фактори, що впливають на перебіг хронічного гепатиту С // Дербак М.А., Данканич С.Е., Коваль Г.М., Поляк-Товт В.М., Бучок О.В., Дербак С.Е. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф./ За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2020. – С.275-277. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/28880/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%D0%BF%D1%80%D0%B0%D1%86%D1%8C%20%D0%A5%D0%86%D0%86%D0%86%20%D0%9C%D1%96%D0%B6%D0%BD%D0%B0%D1%80.%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA.D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82.%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84-1pdf.pdf>

РОЗДІЛ 5.

ОБГРУНТУВАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

5.1 Вплив різних схем ерадикаційної терапії на клініко-біохімічні показники у хворих на хронічний гепатит С

Для вивчення клінічної ефективності комплексної ерадикаційної терапії, зокрема у другому етапі дослідження залучено 94 хворих на ХГС з верифікованим *Hр*. В залежності від варіантів ерадикаційної терапії всі хворі розділені на три групи: А - 32 хворих, які отримували тільки стандартну потрійну ерадикаційну терапію (СЕТ), В - 30 пацієнтів, які разом з СЕТ отримували пробіотик *Saccharomyces boulardii* (СЕТ+ пробіотик) і група С - 32 осіб, котрі на тлі СЕТ додатково вживали пробіотик *Saccharomyces boulardii* та препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Всі хворі груп А,В,С не отримували специфічну противірусну терапію на ХГС з різних причин та обставин.

Перед проведенням ерадикаційної терапії 93,6% (88/94) досліджуваних мали астеновегетативний синдром, що хакактеризувався загальною слабкістю, порушенням сну та зниженням працездатності. У 89,4% (84/94) пацієнтів верифіковано диспептичний синдром, а у 68,1% (64/94) виявлено синдром правого підребер'я. Скарги на біль у епігастрії були присутні у 34,0% (32/94) пацієнтів, важкість у епігастрії та відчуття наповненості після їжі — 51,1% (48/94), вздуття в надчеревній ділянці — 46,8% (44/94). Печія відмічалася у 37,2% (35/94) хворих, неприємний присмак в роті та відрижку повітрям відмічали 86,2% (81/94) пацієнтів. Також зафіксовано субіктеричність склер та періодичний свербіж шкіри у 60,6% (57/94) пацієнтів.

Оцінюючи біохімічні показники у хворих із ХГС в поєднанні з *Hр*, виявлено, що підвищення рівня АлАТ до 3-х разів більше норми було у 56,4% (53/94) хворих; від 3-х до 10 норм — у 41,5% (39/94) і вище 10 норм — у 2,1% (2/94) хворих. Оцінюючи ступінь вираженості цитолітичного синдрому нами

встановлено, що у досліджуваних пацієнтів частіше відмічається мінімальна ступінь активності патологічного процесу, а саме у 56,4% підвищення рівня АлАТ до 3-х разів більше норми ($p < 0,05$).

Контроль стану пацієнтів та лабораторних показників проводився через 28 днів після завершення еридикаційної терапії. Усім досліджуваним групам другого етапу виконано контрольне тестування визначення *Hp* за допомогою стул-тесту (CITO TEST на визначення антигену до гелікобактеріозу).

Встановлено при аналізі отриманих показників, що після проведеного лікування у всіх групах пацієнтів реєструвалось зменшення скарг та симптомів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та синдрому холестазу, що переважали у групі С. Диспептичні прояви зменшились або зникли у 81,2% (26 із 32) хворих групи С в порівнянні з 65,6% (21/32) і 73,3% (22/30) пацієнтів у групах А і В. Біль у правому підребер'ї також зник або найчастіше зменшувався у хворих групи С, ніж у хворих А та В груп (93,7% (30/32) проти 62,5% (20/32) і 70,0% (21/30) відповідно; $p < 0,05$). (рис 5.1.1.)

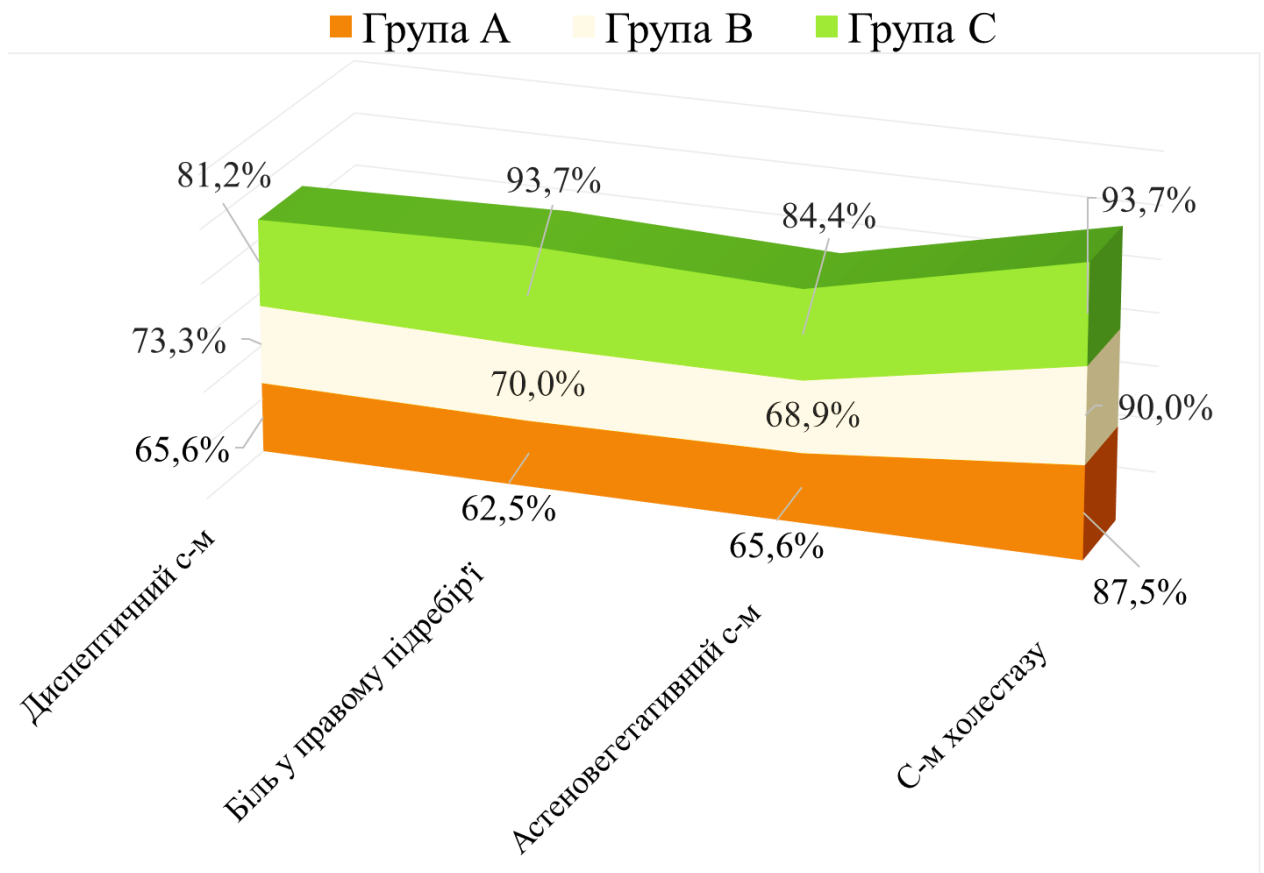


Рис. 5.1.1 Відсоток хворих, у яких зникли клінічні прояви під впливом різних схем ерадикаційної терапії

Після 1-го місяця від початку ерадикаційної терапії симптоми астеновегетативного синдрому зникли у 84,4% (27/32) хворих групи С, що є достовірно більшим за показники у групах А і В- 65,6% (21/32) та відповідно 68,9% (22/30); $p < 0,05$. Явища холестазу, а саме субіктеричність склер та свербіж шкіри у переважної більшості пацієнтів групи С, що вживали одночасно пробіотик *Saccharomyces boulardii* та УДХК на тлі СЕТ повністю зникли. Прояви синдрому холестазу у групі С під кінець лікування є статистично нижчі, а ніж у групах А та В (6,3% (2/32) проти 12,5% (4/32) і 10,0% (3/30) відповідно; $p < 0,05$).

У результаті проведеного лікування відмічалось покращення є тільки суб'єктивного, а й об'єктивного стану пацієнтів та їх лабораторних оказників. Після проведеного курсу лікування відбулося зниження рівня загального

білірубін (ЗБ) у 2,5 рази, лужної фосфатази (ЛФ) у 3,5 рази, ГГТП у 2,9 разів у групі С, в порівнянні з такими до лікування (табл. 5.1.1)

Таблиця 5.1.1

Динаміка біохімічних показників під впливом лікування

Показник		Групи			
		А (n=32) СЕТ	В (n=30) СЕТ+ пробіотик	С (n=32) СЕТ + пробіотик + УДХК	Контрольна (n=30, здорові особи)
Заг. білірубін (ЗБ), ммоль/л	а	32,3±2,9	31,2±3,7	30,9±1,2	15,3±1,4
	в	24,1±1,6*	21,4±1,3*	12,4±0,8*,**	
АлАТ, Од/л	а	122,3±22,4	128,5±28,3	129,2±23,6	22,1±3,7
	в	108,2±1,4*	102,3±3,2*	42,4±2,3*,**	
АсАТ, Од/л	а	73,5±5,3	74,5±3,1	78,7±4,2	14,2±2,1
	в	68,2±1,5*	56,2±1,4*	35,4±1,5*,**	
ЛФ, МОд/л	а	137,2±22,5	126,8±15,3	122,4±5,2	52,3±5,7
	в	69,2±1,5*	55,4±1,7*	34,5±1,9*,**	
ГГТП, Од/л	а	94,3±7,2	87,2±6,4	92,3±5,2	24,4±3,0
	в	85,1±5,4	65,1±4,3	31,5±4,2*,**	

Примітки: а – до лікування;

б – після лікування; * – достовірність різниці в порівнянні з показником до лікування; ** - достовірність різниці в порівнянні з показником групи А (показник розрахований за критерієм Фішера, $p < 0,05-0,01$).

Також заслуговує на увагу зниження рівнів загального білірубін (ЗБ) у хворих із ХГС під час застосування стандартної ерадикаційної терапії та запропонованої нами терапії. Зниження та нормалізація рівнів ЗБ зафіксовано у групі В та позитивна тенденція до його зниження у групі А (31,2±3,7 ммоль/л проти 21,4±1,3 ммоль/л; 32,3±2,9 ммоль/л проти 24,1±1,6 ммоль/л відповідно; $p < 0,05$). Також позитивна тенденція вислідковується при аналі рівня ЛФ.

5.2. Вплив різних схем ерадикаційної терапії на показники цитокінового статусу у хворих на хронічний гепатит С

Внаслідок проведеної терапії у пацієнтів усіх трьох груп виявлялася позитивна тенденція нормалізації дисбалансу цитокінової ланки імунної системи. Зокрема, нами зафіксовано зменшення активності цитокінів прозапального ряду (ФНП- α , ІЛ-6 та неоптерину), а також підвищення рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) (табл.5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Динаміка рівнів цитокінів в результаті лікування

Показники цитокінів		К. група (n=30, здорові особи)	А (n=32) СЕТ	В (n=30) СЕТ+ пробіотик	С (n=32) СЕТ + пробіотик + УДХК
ІЛ-1 β (норма: 0-11 пг/мл)	а	2,3 \pm 0,05	165,32 \pm 2,14	168,33 \pm 1,15	171,12 \pm 2,27
	б		156,36 \pm 0,23*	135,5 \pm 0,18*	118,44 \pm 0,52*
ІЛ-6 (норма: 0-10 пг/мл)	а	1,54 \pm 0,08	245,17 \pm 2,49*	235,52 \pm 2,44	248,32 \pm 1,75
	б		115,14 \pm 1,42*	93,5 \pm 2,16*	52,24 \pm 1,33**
ФНП- α (норма: 0-6 пг/мл)	а	1,36 \pm 0,15	285,7 \pm 1,05	276,2 \pm 1,36	282,6 \pm 2,49
	б		108,13 \pm 0,55*	95,63 \pm 1,54*	62,15 \pm 0,88**
неоптерин (норма:0-10 нмоль /л)	а	2,44 \pm 0,32	277,45 \pm 2,17	283,42 \pm 2,36	255,32 \pm 2,15
	б		117,36 \pm 1,4*	98,17 \pm 1,85	69,54 \pm 1,87**
ІЛ-10 (норма: 0-20 пг/мл)	а	3,42 \pm 0,84	5,18 \pm 0,64	5,02 \pm 0,29*	4,75 \pm 0,88
	б		8,58 \pm 0,27*	9,23 \pm 0,77*	12,54 \pm 1,36**
ІЛ-4 (норма: 0-4 пг/мл)	а	1,12 \pm 0,04	2,32 \pm 0,84	2,64 \pm 0,98	2,17 \pm 0,74
	б		3,48 \pm 0,19*	4,55 \pm 0,78*	5,44 \pm 0,82*

Примітки: а – до лікування; б – після прийому ерадикаційної терапії;
 Достовірність різниці: * – до лікування; - з групою А (показник розрахований згідно критерією Фішера, $p < 0,05-0,01$).

Найбільш статистично достовірним було зниження ФНП - α у 4,5 разів ($p \leq 0,01$), ІЛ-6 в 4,8 разів ($p \leq 0,05$) та неоптерину – у 3,7 разів у досліджуваних групи С, які додатково отримували пробіотик і препарат УДХК. На думку багатьох науковців, виявлений напрямок до нормалізації параметрів цитокінів прозапального ряду у хворих на ХГС із супутнім гелікобактеріозом вказує на зменшення явищ системного запалення, що є одним із поєднуючих тригерних прогресуючих факторів патології органів травлення та сприяє розвитку фіброзу печінки та виразкоутворення. Майже сталою залишалася концентрація рівнів ІЛ- 1β у всіх досліджуваних групах і вочевидь вона зумовлена нейрогуморальними процесами.

Імплементована нами комплексна схема ерадикації *Hp* із включенням *Saccharomyces boulardii* та УДХК зменшує прозапальні явища (достовірно зменшились рівні фактора некрозу пухлин- α (з $282,6 \pm 2,49$ пг/мл до $62,15 \pm 0,88$ пг/мл, $p < 0,01$), неоптерину (з $255,32 \pm 2,15$ нмоль/л до $69,54 \pm 1,87$ нмоль/л, $p < 0,01$) та ІЛ-6 (з $248,32 \pm 1,75$ пг/мл до $52,24 \pm 1,33$ пг/мл, $p < 0,01$), та активує протизапальні складові системи цитокінів (рівень ІЛ-10 достовірно зріс із $4,75 \pm 0,88$ пг/мл до $12,54 \pm 1,36$ пг/мл, $p < 0,01$, а ІЛ-4 - із $2,17 \pm 0,74$ пг/мл до $5,44 \pm 0,82$ пг/мл), а отже запобігає прогресуванню дисбалансу в системі цитокінів в організмі.

5.3. Порівняльна характеристика частоти й вираженості небажаних явищ та ефективність різних схем ерадикаційної терапії

Завершили ерадикаційну терапію *Нр* 97,9% (92/94) пацієнтів, що ввійшли до нашого дослідження. Частіше всього із небажаних явищ реєструвалися поява або посилення гіркоти у роті, які були наявні у більшості хворих усіх груп, а саме у 16 пацієнтів групи А, і по 12 пацієнтів у групах В і С. У групі В у 6,7% (2/30) хворих також зареєстровано появу нудоти, зниження апетиту і/або метеоризм. Оскільки ці скарги у даних пацієнтів до лікування були відсутніми, або менше вираженими, то їх було оцінено, як небажані явища СЕТ (рис 5.3.1)

У пацієнтів групи А, зокрема 12 осіб із 32 (37,5%), які отримували тільки СЕТ, крім гіркоти у роті, виявлено такі скарги як: нудота, блювота, метеоризм та появу проносів 2 і більше разів на добу, що вказували на прогресування диспептичного синдрому (табл. 5.3.1).

Таблиця 5.3.1

Кількість небажаних явищ під час проведення різних схем ерадикаційної терапії

Симптом	Групи		
	А (n=32) СЕТ	В (n=30) СЕТ+ пробіотик	С (n=32) СЕТ + пробіотик + УДХК
Гіркота в роті	16 (50,0%)*	12 (40,0%)	8 (25,0%)
Зниження апетиту	7 (21,8%)	4 (13,3%)	0
Нудота	10 (31,3%)	5 (16,7%)	0
Бльовота	4 (12,5%)	0	0
Діарея	8 (25,0%)	0	0
Метеоризм	12 (37,5%)	2 (6,7%)	0

Примітки: * – достовірна різниця між групами А та С (p<0,05)

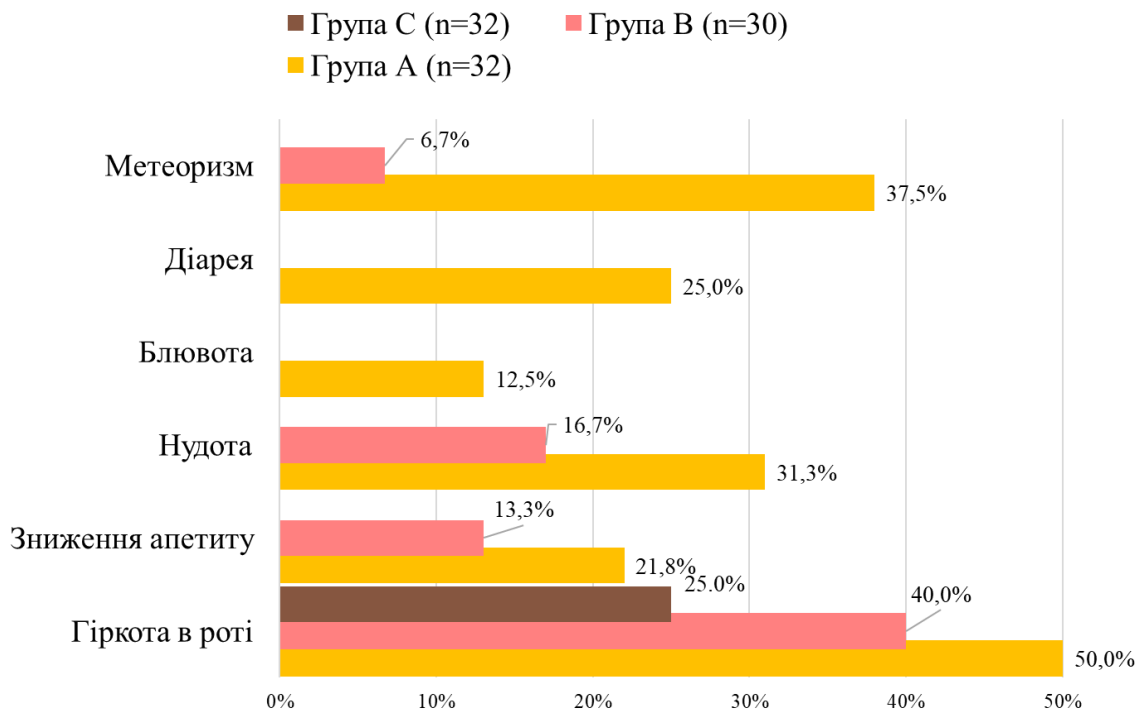


Рис. 5.3.1 Порівняльна характеристика небажаних явищ під час проведення ерадикаційної терапії серед груп

Жодний із включених у дослідження пацієнтів не мав зареєстрованих серйозних небажаних явищ, які б змусили припинити ерадикаційну протигелікобактерну терапію. Однак двоє пацієнтів за власним бажанням припинили лікування, їм було призначено альтернативну терапію.

Через 28 днів після завершення лікування усім хворим було проведено контрольне тестування за допомогою стул-тесту (СІТО TEST на визначення антигену до гелікобактеріозу). Виявлено, що успішну ерадикацію *Hp* досягнуто в 62,5% (20 із 32) пацієнтів групи А, 76,6% (23 із 30) групи В та у 83,3% (25 із 30) осіб групи С. Отримані результати свідчать, що приєднання до стандартної ерадикаційної терапії пробіотика *Saccharomyces boulardii* та препарату УДХК підвищує показник ерадикації *H. pylori* на 20,8%.

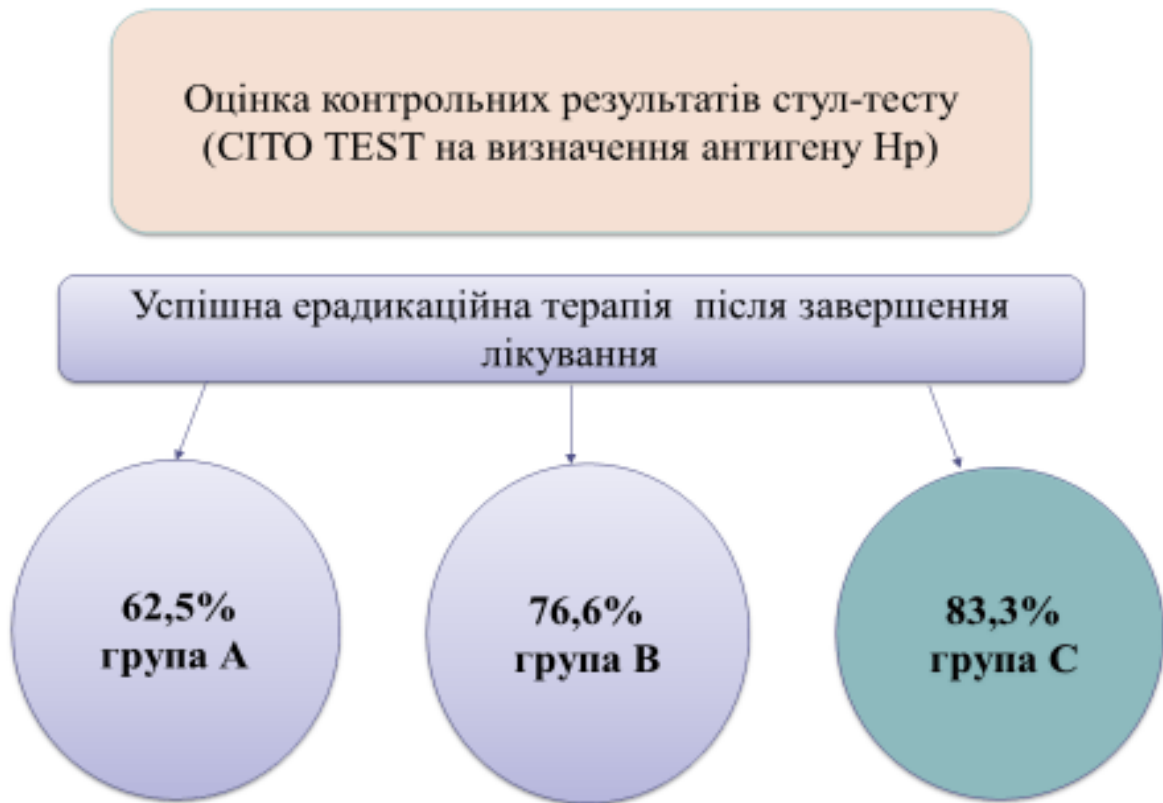


Рис. 5.3.2 Відсоток успішної ерадикації *Hp* у різних груп хворих

5.4 Клінічні спостереження

Клінічне спостереження №1 - випадок застосування СЕТ пацієнта із хронічним гепатитом С поєднаним із гелікобактеріозом. ХГС специфічну протівірусну терапію хворий не отримував.

Пацієнт Б., 46 років (медична карта амбулаторного хворого № 1149) знаходився на амбулаторному лікуванні та спостереженні у кабінеті амбулаторного прийому КНП «ОКІЛ» ЗОР» м. Ужгород із 12.06.19. по 12.07.19. Пред'являв скарги на загальну слабкість, підвищену пітливість, відчуття важкості та ниючого неінтенсивного болю в правому підребер'ї, гіркоту в роті, періодичну відсутність апетиту та нудоту. Іноді хворого турбували головний біль стискаючого характеру.

Анамнез захворювання: Прийнятий на дообстеження та взятий на облік в КАП ОКІЛ м. Ужгород. Вперше антитіла до ВГС методом ІФА були виявлені

в 2013 р. З 2013 р. періодично проходив обстеження та отримував лікування з використанням гепатопротекторів у сімейного лікаря.

Анамнез життя: Згідно представленої медичної документації, у грудні 2012 р. проводилося оперативне втручання з приводу травми лівої кінцівки. Також у 2012 році було виконано татуювання. У період скринінгу та огляду на працевлаштування виявлено уперше маркери вірусу гепатиту С (Anti-HCV – positive «+»), надалі їхнє визначення не проводилося. Також проведено ПЛР РНК HCV якісно «+» positive. Для обстеження та уточнення подальшої лікувальної тактики взятий на облік в кабінет амбулаторного прийому КНП «ОКІЛ» ЗОР» м.Ужгород.

Об'єктивно при огляді стан хворого відносно задовільний. Шкірні покриви бліді, чисті. На лівому плечі візуалізується татуювання. Язик вологий, обкладений білим нальотом. При обстеженні пацієнта у відділенні за результатами антропометричних даних виявлено ожиріння I ступеня (ІМТ= 31,6 кг/м²). Над легеньми везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця ясні, ритмічні. Частота серцевих скорочень 82 за хв, АТ = 130/70 мм рт. ст. Живіт м'який, дещо чутливий в епігастрії та правому підребер'ї. Печінка на 1 см виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення, зі слів хворого, не порушені..

Лабораторні дані. Клінічний аналіз крові – без особливостей, всі показники в межах лабораторних норм. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 18,0 мкмоль/л, АлАТ- 110 ОД/л, АсАТ- 76 ОД/л, ГГТП – 58 ОД/л; загальний білок – 70,2 г/л; тимолова проба – 13,2 од, протромбіновий індекс - 90%, креатинін - 96,9 мкм/л, глюкоза - 5,3 ммоль/л. сечовина – 4,7; загальний холестерин – 5,1 ммоль/л,

При дослідженні крові на маркери ВГ встановлено: HBsAg «-», anti HBcor Ig M«-», anti HBcor Ig G «-», Anti- HDV «-», Anti- HCV «+», ПЛР RNA HCV «+». Проведено генотипування ВГС – виявлено 3 генотип. Вірусне навантаження HCV RNA - $5,1 \times 10^5$ МО/мл. Загальний аналіз сечі: питома вага

- 1015, білок – 0,194 г/л, еритроцити ч/зм. 3-4 в п/з, лейкоцити 6-8 в п/з, епітелій +, слиз +, оксалати Ca++.

При проведенні УЗО органів черевної порожнини ознак ЦП і портальної гіпертензії не виявлено. За даними УЗД виявлено ознаки хронічного гепатиту, печінка збільшена, дифузно ущільнена, дрібнозерниста, дещо неоднорідна, печінкові вени та жовчні протоки не розширені. V. portae - 10мм. Жовчний міхур грушоподібної форми - 54x23мм, без конкрементів. Підшлункова залоза підвищеної ехогенності, грубозерниста. Селезінка не збільшена. Виявлено ознаки дифузних змін підшлункової залози. Для уточнення стадії фіброзу та стеатозу печінки було проведено неінвазивний тест ФіброМакс, де встановлено – F3, S2, A1 (рис. 7.1.2).

Пацієнт: С.
Дата народження: 1973-11-02
Вік: 46
Вага: 99 kg
Ріст: 1.77 m
ІМТ: 31.6 kg/m²

Біомаркери
Стать: ч

Білірубін: 18 $\mu\text{mol/l}$
АлАТ: 110 IU/l
АсАТ: 76 IU/l
Рівень глюкози натще: 5.3 mmol/l
Загальний холестерин: 5.1 mmol/l

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТІВ

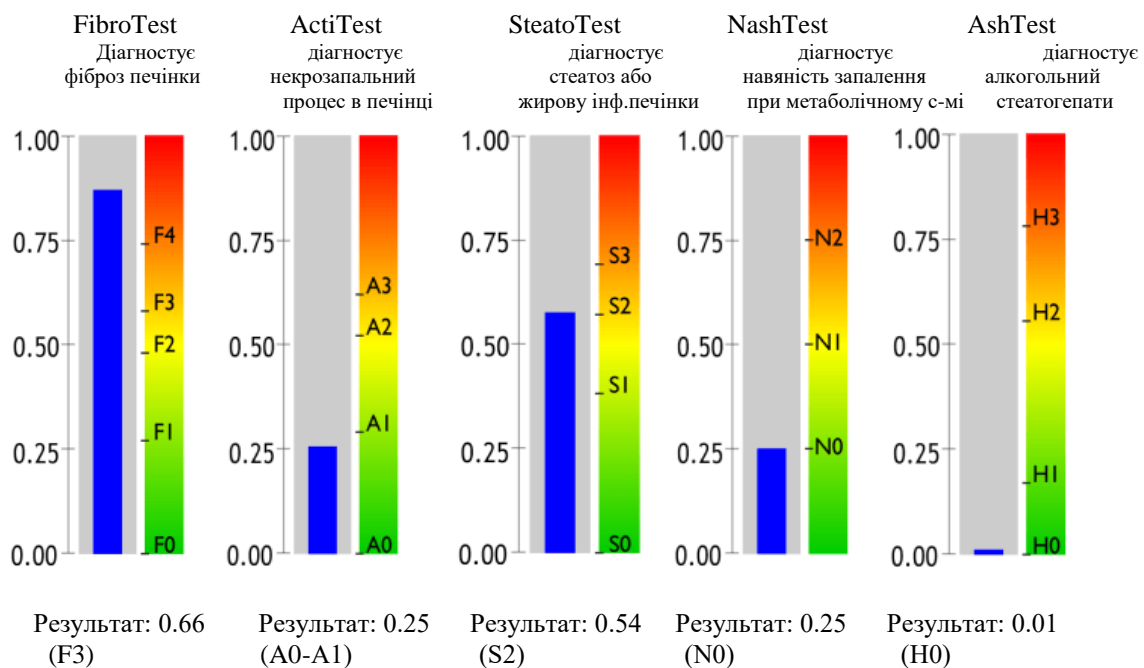


Рисунок 5.4.1. – Показники ФіброМакс хворого С. до проведення ерадикаційної терапії *H.pylori* (Хворий Б., 46 років)

На ЕКГ – дані в межах вікової норми.

Заключення ФЕГДС- ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту LA-A, еритематозна гастропатія, *H. pylori* «++».

Швидкий уреазний тест (CLO-тест) отриманого в ході ендоскопічного обстеження слизової оболонки шлунка показав 3 бали (зміна кольору біля самого біоптата шириною до 2 мм), що означає - тест позитивний «++»

При визначенні ступеня обсіменіння біоптату слизової оболонки шлунка за шкалою Л.І. Аруїна отримано результат: ступінь обсіменіння низький - до 20 мікробних тіл в полі зору.

Серологічний аналіз для визначення рівнів цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-4, ФНП- α , неоптерину) у сироватці крові: ФНП - α - 90,41 пг/мл, неоптерин- 127,40 нмоль/л, ІЛ-6- 33,52 пг/мл, ІЛ-10 - 3,83 пг/мл та ІЛ-4 - 2,13 пг/мл.

Клінічний діагноз: Хронічний гепатит С (Anti-HCV +, ПЛР HCV RNA+, 3 генотип) з мінімальним ступенем активності. Ступінь фіброзу F3 за METAVIR. GERX. Хронічний неатрофічний (еритематозний) гастрит, асоційований з гелікобактеріозом (CLO-тест ++), фаза загострення. . Ожиріння I ступеня.

У даному випадку, враховуючи вік пацієнта, чоловічу стать, біохімічну активність, високе вірусне навантаження, високий ступінь фіброзу печінки F3 по METAVIR, був значний ризик швидкого прогресування HCV-інфекції та фіброзу печінки. Однак, із-за супутньої патології (наявність гелікобактеріозу GERX та ожиріння) ухвалено рішення про першочерговість проведення стандартної ерадикаційної терапії *H.pylori*.

Для попередження подальшого формування запальних та ерозивних змін слизової езофагеальної та гастральної зон хворому призначено СЕТ, де включено Рабепразол 20 мг 2 рази на добу + Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу + Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу вранці та ввечері натщесерце на протязі 10 днів. Прийом рабепразола в тій же дозі продовжували протягом 1 місяця.

На 3-ій день прийому СЕТ пацієнт відмітив посилення гіркоти в роті, нудоту, відразу від їжі. Згодом на 5-ий день з'явився рідкий стілець та здуття черева.

Хворий не потребував додаткового медикаметозного лікування небажаних явищ, що виникли на фоні СЕТ. Проводилася корекція раціону харчування та способу життя.

Незважаючи на появу додаткових скарг на тлі СЕТ терапії, у досліджуваного відбулися позитивні зміни самопочуття та відмічалася позитивна динаміка біохімічних показників крові. Встановлено поступове зниження рівня сироваткових трансаміназ, з тенденцією до нормалізації через місяць від початку лікування, а саме - АЛАТ з 110 до 82 ОД/л, АсАТ з 76 до 54 ОД/л, ГГТП – з 58 до 41 ОД/л

Достовірно зменшилися й рівні ФНП - α - з 90,41 до 78,17 пг/мл, неоптерину- з 127,40 до 115,08 нмоль/л, ІЛ-6- з 33,52 до 18,45 пг/мл, ІЛ-10 – з 3,83 до 1,47 пг/мл та ІЛ-4 - з 2,13 до 2,02 пг/мл.

Згідно рекомендацій Маастрихт V, через 28 днів після завершення ерадикаційної терапії було проведено контроль її ефективності. Фекальний (антигенний) тест був негативний, що вказувало на успішно проведену ерадикацію *Hp.* .

Отже, у даному випадку застосування стандартної ерадикаційної терапії *Hp.* у хворого *Б.46* років з хронічним гепатитом *С* призвело до нормалізації біохімічних показників крові. Також спостерігалася позитивна динаміка у відносній нормалізації рівнів цитокінів, що запобігає прогресуванню запальних процесів та їх дисбалансу в організмі. Під час даної ерадикаційної терапії хворий відмічав такі небажані явища як: посилення гіркоти в роті, нудоту, відразу від їжі, рідкий стілець та вздуття живота.

Клінічне спостереження №2 - випадок успішного застосування СЕТ з *Saccharomyces boulardii* та урсодезоксихолієвої кислоти у пацієнта із хронічним гепатитом С поєднаним із гелікобактеріозом. ХГС специфічну протівірусну терапію хворий не отримувач за власним переконанням.

Пацієнт С., 57 років (медична карта стаціонарного хворого № 252) знаходився на стаціонарному лікуванні у дорослому відділенні КНП «ОКІЛ» ЗОР» м. Ужгород з 09.10.19. по 18.10.19. Пред'являв скарги на виражену загальну слабкість, зниження працездатності, важкість та дискомфорт в правому підребер'ї та епігастральній ділянці, гіркоту в роті. Періодично має задишку при фізичній активності, інколи виникає головний біль стискаючого характеру та прискорене серцебиття.

Анамнез захворювання: Госпіталізований на планове лікування та дообстеження. Вперше антитіла до ВГС методом ІФА були виявлені в 2009 р. З 2009 р. періодично отримувач лікування з використанням гепатопротекторів.

Анамнез життя: Згідно представленої медичної документації, у липні 2009 р. був госпіталізований в хірургічне відділення, де було проведено апендектомію. Тоді ж у період госпіталізації уперше були виявлені маркери вірусу гепатиту С (Anti-HCV –positive «+»), надалі їхнє визначення не проводилося. Для обстеження та уточнення подальшої лікувальної тактики госпіталізований в доросле відділення КНП «ОКІЛ» ЗОР» м.Ужгород.

Об'єктивно при огляді стан хворого відносно задовільний. Шкірні покриви бліді, чисті. Язик вологий, обкладений білим нальотом. При обстеженні пацієнта у відділенні за результатами антропометричних даних виявлено ожиріння II ступеня (ІМТ= 35,8 кг/м²). Над легенями везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця ослаблені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 90 за хв, АТ - 140/80 мм рт. ст. Живіт вурчить при пальпації, дещо чутливий в епігастрії та правому підребер'ї. Печінка на 1,5 см виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення не порушені, зі слів хворого.

Лабораторні дані. Клінічний аналіз крові – без особливостей, окрім прискореної ШОЕ -22 мм / год, рівень гемоглобіну -137 г/л, еритроцити -4,1 x10¹², тромбоцити- 168 x10⁹ Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 23,0 мкмоль/л, АЛАТ- 116 ОД/л, АсАТ- 93 ОД/л, ГГТП – 72 ОД/л; загальний білок – 57,8 г/л; тимолова проба – 10,4 од, протромбіновий індекс - 90%, креатинін - 71,9 мкм/л, глюкоза - 6,2 ммоль/л. Ліпідний профіль: ЗХ – 6,5 ммоль/л, ТГ - 2,8 ммоль/л, ЛПНЩ - 3,91 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,67 ммоль/л, індекс атерогенності – 5,3 од. При дослідженні крові на маркери ВГ встановлено: HBsAg «-», anti HBcor Ig M«-», anti HBcor Ig G «-», Anti- HCV «+», ПЛР RNA HCV «+». Проведено генотипування ВГС – виявлено 1a генотип. Вірусне навантаження HCV RNA - 3,8×10⁶ МО/мл. Загальний аналіз сечі: питома вага - 1015, білок – 0,194 г/л, еритроцити ч/зм. 3-4 в п/з, лейкоцити 2- 4 в п/з, епітелій +, слиз +, оксалати Са⁺⁺.

При проведенні УЗО органів черевної порожнини ознак ЦП і портальної гіпертензії не виявлено. За даними УЗД виявлено ознаки хронічного гепатиту, печінка збільшена на 17 мм, дифузно ущільнена, грубозерниста, дещо неоднорідна, печінкові вени та жовчні ходи не розширені. V. portae - 12мм. Жовчний міхур V - 65x25мм з ущільненою стінкою, без конкрементів. Підшлункова залоза підвищеної ехогенності, грубозерниста з хвилястим контуром. Селезінка не збільшена. Виявлено ознаки дифузних змін підшлункової залози. Для уточнення стадії фіброзу та стеатозу печінки було проведено неінвазивний тест ФіброМакс, де встановлено - F4, S2, A3 (рис. 7.1.1).

Пацієнт: С.

Стать: Дата народження: 1962-05-06

Альфа2 Макроглобулін: 3.50 g/l

Вік: 57

Вага: 109 kg

Ріст: 1.75 m

ІМТ: 35.8 kg/m²

Біомаркери

Гаптоглобін: 0.80 g/l

Тригліцериди: 2.8 mmol/l

Аполіпопротеїн А1: 1.06 g/l

Білірубін: 23 μmol/l

Гама ГТ: 72 IU/l

АлАТ: 116 IU/l

АсАТ: 93 IU/l

Рівень глюкози натще: 6.2 mmol/l

Загальний холестерин: 3.09 mmol/l

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТІВ

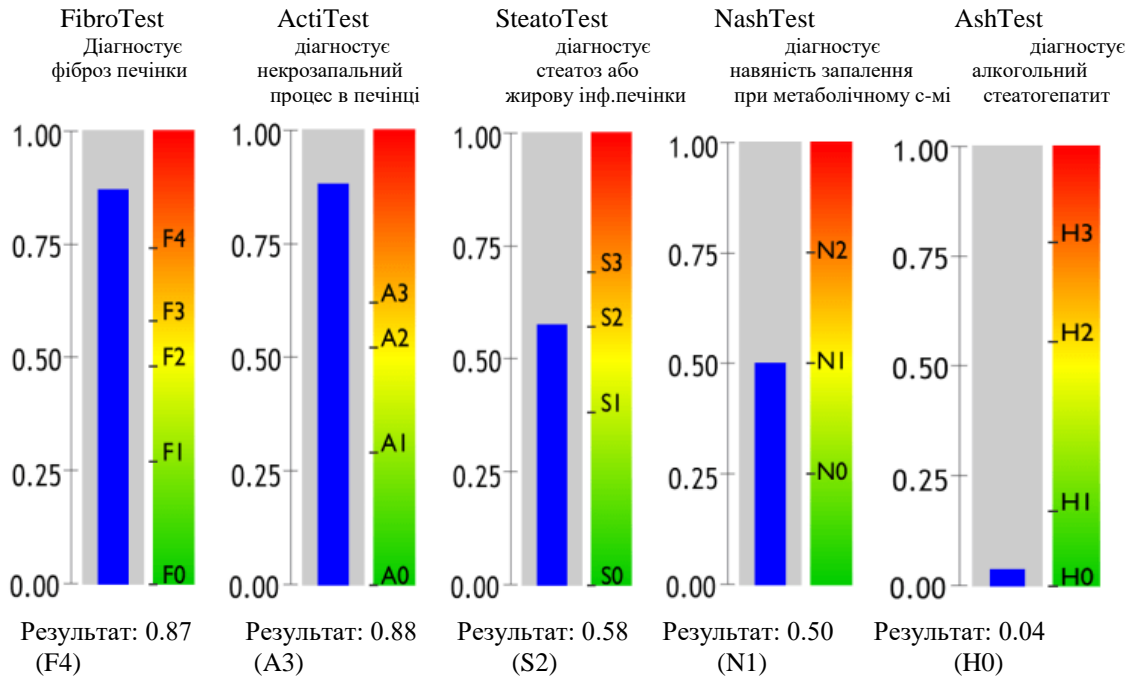


Рисунок 5.4.2 – Показники дослідження ФіброМакс до лікування (пацієнт С., 57 років)

На ЕКГ – ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Заключення ФЕГДС- ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту LA-B, ерозивного гастриту, *H. pylori* «+++», недостатність кардії.

Швидкий уреазний тест (CLO-тест), отриманий в ході ендоскопічного обстеження слизової оболонки шлунка, оцінений в 4 бали – позитивна реакція «+++»),

При визначенні ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунку (біоптат) за шкалою Л.І. Аруїна виявлено середній ступінь обсіменіння (від 20 до 45 мікробних тіл в полі зору).

Серологічний аналіз для визначення рівнів цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-4, ФНП- α , неоптерину) у сироватці крові: ФНП - α -з 280,41 пг/мл, неоптерин - 257,40 нмоль/л, ІЛ-6- 250,53 пг/мл, ІЛ-10 з 4,83 пг/мл та ІЛ-4 - 2,23 пг/мл.

Клінічний діагноз: Хронічний гепатит С (Anti-HCV +, ПЛР HCV RNA+, 1a генотип) з помірним ступенем активності. Ступінь фіброзу F4 по

METAVIR. ГЕРХ. Ерозивний гастрит, асоційований з гелікобактеріозом (CLO-тест +++). Ожиріння II ступеня.

У даному випадку, враховуючи вік пацієнта, чоловічу стать, високу біохімічну активність, високе вірусне навантаження, був значний ризик швидкого прогресування HCV-інфекції. Однак, із-за наявності супутньої патології (гелікобактеріоз, ожиріння) ухвалено рішення про першочерговість проведення стандартної ерадикаційної терапії *H.pylori* з приєднанням пробіотики *Saccharomyces boulardii* та препарату УДХК.

Для попередження подальшого формування запальних та ерозивних змін слизової езофагеальної та гастральної зон хворому призначено СЕТ, де включено Рабепразол 20 мг 2 рази на добу + Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу + Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу вранці і ввечері натщесерце протягом 10 днів. Прийом рабепразола в тій же дозі продовжували протягом 1 місяця. Пацієнт отримував також пробіотик *Saccharomyces boulardii* внутрішньо по 1 капсулі x 2 р в день на протязі 10 днів, запиваючи достатньою кількістю води. Одночасно вживав препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 500 мг/доб на ніч терміном 1 місяць.

На тлі терапії позитивні зміни відбулися не тільки в самопочутті хворого, а і в біохімічних показниках крові. Встановлено поступове зниження рівня сироваткових трансаміназ, з тенденцією до нормалізації через місяць від початку лікування.

Достовірно зменшились рівні ФНП - α (з 280,41 пг/мл до 63,23 пг/мл), неоптерину (з 257,40 нмоль/л до 71,54 нмоль/л) та ІЛ-6 (з 250,53 пг/мл до 52,31 пг/мл). Також відмічалось зростання рівня ІЛ-10 з 4,83 пг/мл до 14,55 пг/мл, та ІЛ-4 - з 2,23 пг/мл до 5,75 пг/мл).

Отже, у даному випадку успішного застосування стандартної ерадикаційної терапії *Hp* в поєднанні з УДХК та пробіотики *Saccharomyces boulardii* у хворого С.57 років з хронічним гепатитом С призвело до позитивних змін з боку покращення самопочуття та в тенденції до нормалізації біохімічних показників крові. Також позитивна динаміка

спостерігалася у відносній нормалізації рівнів цитокінів, що запобігає прогресуванню їх дисбалансу в організмі. Під час даної ерадикаційної терапії (СЕТ + УДХК та пробіотик *Saccharomyces boulardii*) та після її проведення хворий не відмічав жодних небажаних явищ.

Порівнюючи дані клінічні спостереження №1 та №2, а саме призначення СЕТ в першому випадку і призначення СЕТ в комбінації з препаратом УДХК і пробіотика в другому випадку, можна зробити висновок, що запропонована нами ерадикаційна терапія з додаванням УДХК та *Saccharomyces boulardii* має меншу частоту виникнення небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує її переносимість та підвищує частоту повної ерадикації *Hp*.

Висновки з розділу 5

1. Встановлено, що включення до стандартної ерадикаційної терапії *Hp* УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* веде до достовірного ($p < 0,05$) зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, зменшує частоту небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує її переносимість та підвищує частоту повної ерадикації *Hp*.
2. З'ясовано, що розроблена нами комплексна терапія ерадикації *Hp*, із включенням УДХК та *Saccharomyces boulardii* сприяє усуненню цитокінового дисбалансу шляхом достовірного зниження рівня ФНП- α (з $282,6 \pm 2,49$ пг/мл до $62,15 \pm 0,88$ пг/мл, $p < 0,01$), неоптерину (з $255,32 \pm 2,15$ нмоль/л до $69,54 \pm 1,87$ нмоль/л, $p < 0,01$), ІЛ-6 (з $248,32 \pm 1,75$ пг/мл до $52,24 \pm 1,33$ пг/мл, $p < 0,01$) та активації протизапальних цитокінів (рівень ІЛ-10 достовірно зростав з $4,75 \pm 0,88$ пг/мл до $12,54 \pm 1,36$ пг/мл, $p < 0,01$, ІЛ-4 - з $2,17 \pm 0,74$ пг/мл до $5,44 \pm 0,82$ пг/мл).

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних працях:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Можливість ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Дербак, // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117. . [https://vpbm.com.ua/en/vyipusk-4-\(158\)-2020/14357](https://vpbm.com.ua/en/vyipusk-4-(158)-2020/14357)
DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-113-117
2. Дербак М.А., Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих із коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Є. Данканич, О.Т. Ганич // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2020. – №4 (50). – С.11-17 <http://journal-pkr.uzhnu.edu.ua/article/view/224575>
DOI 10.24144/1998-6475.2020.50.11-17

РОЗДІЛ 6.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання органів травлення, в тому числі хвороби печінки, входять до десяти найрозповсюдженіших причин смертності населення Земної кулі. Ураження печінки та вірус-індуковані цирози печінки є однією з провідних проблем сучасної гастроентерології із-за великої розповсюженості [31, 75, 194].

На хронічний гепатит С хворіють, за даними експертів ВООЗ станом на 2019 рік, близько 71 млн осіб, а 350-399 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки та ускладнень, зумовлених цим вірусом [48, 64, 194].

Згідно показників інших науковців, щорічно реєструється 1,75 млн нових випадків інфікування, із яких 70-85 % переходять у ХГС [73, 119, 194,].

Перебіг ХГС часто ускладнює поєднання його з іншими хворобами шлунково-кишкового тракту, зокрема гастродуоденальної зони (ГДЗ), де чинне місце займають не менш розповсюджені гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та *Helicobacter pylori* (*Hp*)-асоційований хронічний гастрит (ХГ)[33, 135, 185, 194].

Поява ранніх клінічних проявів уражень ГДЗ у хворих на ХГС діагностується із запізненням, в тому числі помилково оцінюється пацієнтом та лікарями як результат порушень функції печінки, а запізнiла їх верифікація ускладнює перебіг та подальше лікування ХГС [48, 113, 135].

За підрахунками експертів, в Україні близько 3,6% (1,5 мільйона) людей інфіковані хронічним гепатитом С, нажаль, під медичним наглядом перебуває тільки 5,4% [8, 18]. З цього можемо зробити висновок, що великій кількості населення навіть не відомо про свій діагноз і вони не отримують необхідного лікування.

Різномайття та варіабельність клінічних ознак ХГС та його розповсюженість, висока вірогідність можливого формування хронічних захворювань печінки та позапечінкових уражень зумовлює високу медичну та

соціальну значимість HCV-інфекції для соціуму. За оцінками всесвітньої організації гастроентерологів, ГЕРХ визнана захворюванням XXI століття, яке зустрічається майже у 50% населення Землі і має тенденцію до зростання. На сьогодні ГЕРХ розглядають як хронічне рецидивуюче захворювання із порушенням моторно-евакуаторної функції гастродуоденальної зони і характеризується спонтанним або повторним потраплянням у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, що веде до ураження дистального відділу стравоходу [77, 134, 194].

Вітчизняні та зарубіжні науковці присвячують багато уваги темі патогенезу ГЕРХ, проте важко сказати однозначно, який з механізмів розвитку ГЕРХ можна вважати провідним [29, 32, 175, 158].

Отримані дані перегукуються з результатами інших вчених про високу частоту виникнення ГЕРХ у осіб з порушенням трофологічного статусу, зокрема з ПМТ і ожирінням [98, 196] .

Визначається чіткий зв'язок ГЕРХ з ожирінням, що пояснюється кількома анатомічними, гормональними та патофізіологічними механізмами. У пацієнтів із ожирінням спостерігається вищий рівень порушень моторики та порушення болюсного транзиту стравоходу в порівнянні із нормальним ІМТ у хворих на ГЕРХ [98].

Вплив *Helicobacter pylori* на розвиток патології ГДЗ при ХГС до нині залишається недостатньо розкритою темою [79, 102, 181].

У літературі наявні лише поодинокі дані, які досить неоднозначно вказують на роль *Helicobacter pylori* (*Hp*) у розвитку запальних, ерозивно-виразкових процесів у хворих цирозом печінки (ЦП) і майже відсутня інформація про показник інфікованості *Hp* хворих з ХГС.

Нерозв'язаним питанням залишається відсутність уніфікованого підходу до антигелікобактерної терапії у хворих на ХГС. У лікуванні *Hp* на сьогодні діючим є п'ятий консенсус (Маастрихт-V), згідно якого важливим елементом ерадикаційної терапії є ефективна кислотосупресія за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) у поєднанні з антибіотиками. Лікування

ГЕРХ також передбачає тривале пригнічення кислотопродукції, яке потребує попереднього проведення діагностики *Hp*-інфекції, а у разі її виявлення – ерадикацію.

Оскільки, ППП вступають у взаємодію із системою цитохрому P450, пригнічуючи її, а антибіотики, можуть мати токсичний вплив на печінку, продовжується пошук альтернативних схем комплексного лікування хворих на ХГС при коморбідних ураженнях.

Дослідження проведені за добровільною згодою пацієнтів, згідно відповідної методики та принципам належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP, 1996 р.) та Гельсінській декларації Гельсінська Всесвітньої медичної асоціації з 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол №1/8 від 18.09.2018), а всі ті, хто приймав участь, були ознайомленими, і як наслідок дали згоду у погоджувальному листі, структура якого відповідала офіційно узгодженій.

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на хронічний гепатит С із супутнім гелікобактеріозом шляхом вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, дисбалансом цитокінової системи, ступенем фіброзу печінки та характером уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони.

Для постановки діагнозу використано епідеміологічні, клінічні, біохімічні та серологічні методи обстеження, молекулярно-генетичні, неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки - ФіброМакс та непряма фіброеластометрія, інструментальні - ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоскопія (ФГДС) та *pH*-метрія шлунку.

Також було проведено спеціальні лабораторно-інструментальні методи дослідження, а саме: визначення рівня неоптерину та інших цитокінів в сироватці крові, С-13 дихальний уреазний тест. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Office Excel та STATISTICA for

Windows версії 10.0. Відмінність результатів вважалось статистично достовірними при $p < 0,05$.

В ході виконання першого етапу дисертаційного дослідження, для виявлення клініко-біохімічних особливостей ХГС та вивчення частоти *Hp* у хворих на ХГС з різним трофологічним статусом, та з'ясування стану цитокінової ланки імунної системи нами обстежено 150 хворих на ХГС, що перебували на стаціонарному лікуванні та кабінету амбулаторного прийому КНП «ОКІЛ» ЗОР» м. Ужгорода та гастроентерологічному відділенні КНП "ЗОКЛ ІМ. А.НОВАКА" ЗОР (Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака) за період 2018-2020 рр.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС з та без інфікування *Hp*, що погодилися на спостереження на тлі ерадикаційної фармакотерапії.

Критеріями вилучення були: автоімунні, алкогольні та токсичні ураження печінки, цироз печінки, наявність позитивних маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, D), ВІЛ-інфекції, використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів, перенесений інфаркт міокарда в перші 4 місяці, захворювання органів дихання, шлунково-кишкового тракту в фазі загострення (виразкова хвороба), декомпенсовані захворювання, захворювання нервової системи, психоемоційної сфери, ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження та рішення хворого припинити свою участь у дослідженні.

Для вивчення впливу *Hp* на перебіг основного захворювання (ХГС) сформовані дві групи: 1 група ($n = 52$) - хворі з ХГС інфіковані *Hp* і 2 група ($n = 98$) - хворі з ХГС без *Hp*. До контрольної групи входили 30 практично здорових осіб (середній вік $43,5 \pm 1,9$ років).

В ході дослідження нами оцінено клініко-морфологічних особливості ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на ХГС та проведено оцінку трофологічного статусу за загальноприйнятими

антропометричними показниками і залежно від маси тіла всіх хворих було розділено на дві групи: група 1 – n=35 хворих на ХГС з ПМТ та група 2 n=115 хворих на ХГС з НМТ.

Для вивчення активності сироваткових цитокінів, неоптерину та ФНП- α групи в дослідженні прийняло участь лише 142 хворих, оскільки частина хворих на ХГС (8) була вилучена із дослідження згідно критеріїв вилучення і групи були сформовані таким чином: хворі на ХГС 1 гр (n=48) і ХГС+*Hp* 2гр (n=94).

В ході другого етапу дослідження, а саме у вивченні клінічної ефективності комплексної ерадикаційної терапії, прийняло участь 94 хворих на ХГС поєднаним з *Hp*. В залежності від завдань та варіантів фармакотерапії всі хворі розділені на три групи: А - 32 пацієнтів, які отримували тільки стандартну потрійну ерадикаційну терапію (СЕТ), В - 30 осіб, які разом з СЕТ отримували пробіотик *Saccharomyces boulardii* (СЕТ+ пробіотик) і група С - 32 хворих, які на тлі СЕТ додатково приймали пробіотик *Saccharomyces boulardii* і препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Всі хворі на ХГС специфічну противірусну терапію з різних причин не отримували. Групи були репрезентативні за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів.

Серед пацієнтів першого етапу дослідження чоловіків було 54,7 % (82), а жінок 45,3% (68). Середній вік пацієнтів склав (56,4 \pm 2,2) року. У другому етапі дослідження прийняло участь чоловіків було 55,3% (52), жінок 44,7% (42). Середній вік пацієнтів — 58,5 \pm 1,5 років. Окрім того, у дослідження залучено 30 практично здорових осіб (середній вік 43,5 \pm 1,9 років).

Аналізуючи виявлені дані, нами встановлено, що частота *Hp* у хворих на ХГС складає 34,7% і не становить достовірної різниці між хворими з ПМТ і НМТ. Ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони відповідають гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) та хронічному гелікобактер-асоційованому гастриту (ХГ). ГЕРХ достовірно частіше реєструється у осіб з підвищеною масою тіла (ПМТ), а ніж з нормальною масою тіла (НМТ) (48,6% проти 31,3%, p<0,05).

Також в ході дослідження виявлено, що у хворих з ХГС при наявній верифікації *Нр* ендоскопічна картина на ФГДС частіше відповідає хронічному поверхневому гастриту, а саме - еритематозна гастропатія (65%), набряк слизової антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки (72,3%), підслизові крововиливи (33,2%) та згладження і витончення слизової оболонки з наявністю великої кількості слизу (86,7%). Характерною ендоскопічною ознакою ГЕРХ у хворих на ХГС з ПМТ тіла є рефлюкс-езофагіт, що відповідає ступеню LA-B (у 47,1%) в той час, як у хворих з НМТ – рефлюкс-езофагіт LA-A (у 69,4%).

Доведено, що у хворих на ХГС поєднаний з *Нр* у 1,8 разів ($p < 0,05$) частіше спостерігається диспептичний синдром, у 3,2 рази - болі у правому підребер'ї ($p < 0,05$) та в 4,6 раз ($p < 0,05$) періодичний свербіж шкіри, порівняно з хворими на ХГС без *Нр*.

Виявлено достовірні дані, що у досліджуваних пацієнтів з ХГС за наявності *Нр* порівняно з пацієнтами без *Нр*, виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) у 3,6 рази ($p < 0,001$) частіше, які корелюють із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Розглядаючи активність цитолітичного синдрому, у хворих з ХГС на тлі інфікування *Нр* рівні АлАТ в 1,6 разів частіше відповідає середньому (3-10 норм) та у 1,4 разів високому ступеню активності (більше ніж 10 норм), у порівнянні з групою хворих на ХГС без *Нр* ($p < 0,05$). Також встановлено достовірно вищі рівні загального білірубіну, ГГТП і лужної фосфатази у досліджуваних з ХГС в поєднанні з *Нр* в порівнянні з пацієнтами без *Нр* ($p < 0,05$), що свідчить про переважання синдрому холестазу.

Проаналізувавши основні клінічні симптоми і результати біохімічних показників у хворих інфікованих *Нр*, нами виділено три варіанти перебігу ХГС (типовий, холестатичний та позапечінковий), частота виникнення яких переважала в порівнянні без *Нр*. Перебіг ХГС з переважанням явищ холестазу був зареєстрований в 57,7% (30 з 52), з перевагою типових симптомів

ураження печінки - в 32,7% (17 з 52) випадків і з вираженими позапечінковими проявами - у 9,6% (5 з 52) пацієнтів.

Необхідно відмітити, що ступінь фіброзу печінки залежала не лише від генотипу ВГС, а і від наявності *Hp*. У хворих з поєднаним інфікуванням, ХГС+*Hp*, при 1 генотипі у 2,2 рази частіше виявлено глибший ступінь фіброзу печінки F2- F3 та F3- F4 ніж у пацієнтів з ХГС без *Hp* (47,6 % проти 23,5%; 14,9% проти 10,2% $p < 0,05$). Отже, нами встановлено, що у хворих на ХГС за умови інфікування *Hp* у 2,3 рази частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без *Hp*, що стверджено прямою залежністю ($r=0,47$; $p < 0,05$) між стадією фіброзу та ступенем обсіменіння *Hp*. В результаті отриманих даних нами виявлено, що у пацієнтів із стадіями фіброзу F2-3 та F3-4 достовірно частіше виявлено високий ступінь обсіменіння (74,3% та 92,3% хворих), а низький та середній ступені обсіменіння у хворих з F0-1 відповідно. Вочевидь це дає змогу замислитись про потенціуючу дію двох інфекційних факторів агресії на гепатоцит.

У пацієнтів досліджуваних груп проведено аналіз рівнів цитокинової ланки імунної системи. Виявлено підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , неоптерин), та незначне підвищення рівнів протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) з більш виразними змінами у хворих з ХГС+*Hp*, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними. Рівень ІЛ-1 β у хворих на ХГС з гелікобактеріозом був вищим за аналогічний показник у хворих на ХГС без *Hp* у 1,91 раз ($p < 0,01$), складаючи при цьому 164,39 пг/мл. Медіана ІЛ-6 складала 245,17 пг/мл у 2 групі хворих проти 158,14 ($p=0,046$) у хворих 1 групи. З'ясовано, що при поєднанні ХГС та *Hp* дисбаланс цитокінів прямо пропорційно залежить від ступеня обсіменіння слизової облонки шлунка *Hp* ($r=0,44$; $p < 0,05$). Однак, рівні ФНП- α та неоптерину у хворих на ХГС з та без *Hp* достовірно не відрізняються ($p > 0,05$), що вказує на активну участь даних цитокінів у прогресуванні ушкодження печінкової тканини, незалежно від етіологічного чинника.

Також нами вивчався взаємозв'язок між показниками цитокинової ланки імунної системи у досліджуваних осіб та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* за шкалою Л.І. Аруїна.

Згідно з отриманими даними, чітко відслідковується тенденція до зростання рівнів усіх цитокінів при підвищенні ступеня обсіменіння *Hp* слизової оболонки шлунка. Високий ступінь обсіменіння достовірно частіше виявлено у пацієнтів із високими рівнями прозапальних цитокінів, а саме у 65,9% досліджуваних (62 із 94).

Досліджуючи цитокиновий профіль пацієнтів, відмічається значно підвищений рівень інтерлейкінів (IL): IL-1 β , IL-6 і ФНП- α у всіх групах хворих на ХГС, з їх переважанням в групі із супутнім гелікобактеріозом. У групі пацієнтів з *Hp* рівні IL-1 β на – на 32,2% ($p < 0,05$), IL-6 – на 45,1% ($p < 0,05$) і ФНП- α - на 47% ($p < 0,05$) були вищими, ніж у групі хворих без *Hp*, відповідно, що дозволило припустити залежність їх від наявності *Hp*. Безпосередньо пропорційний рівню ФНП- α підвищувався рівень неоптерину – основного цитокіна, який має цитотоксичну дію на ендотелій судин і посилює запалення, що призводить до прогресуванню холестазу.

Після проведеного лікування дійшли до висновку, що додаткове одночасне призначення препарату УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* на тлі стандартної ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС веде до достовірного ($p < 0,05$) зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, зменшує частоту небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує її переносимість та підвищує частоту повної ерадикації *Hp*.

Також після проведеного лікування встановлено, що розроблена комплексна терапія СЕТ із одночасним призначенням УДХК та *Saccharomyces boulardii* на тлі ерадикації *Hp*, сприяє усуненню цитокинового дисбалансу, достовірно знижуючи рівні ФНП- α (з $282,6 \pm 2,49$ пг/мл до $62,15 \pm 0,88$ пг/мл, $p < 0,01$), неоптерину (з $255,32 \pm 2,15$ нмоль/л до $69,54 \pm 1,87$ нмоль/л, $p < 0,01$), ІЛ-6 (з $248,32 \pm 1,75$ пг/мл до $52,24 \pm 1,33$ пг/мл, $p < 0,01$) та активуючи

протизапальні цитокіни (рівень ІЛ-10 достовірно зростав з $4,75 \pm 0,88$ пг/мл до $12,54 \pm 1,36$ пг/мл, $p < 0,01$, ІЛ-4 - з $2,17 \pm 0,74$ пг/мл до $5,44 \pm 0,82$ пг/мл).

Найбільш достовірним було зниження ФНП та ІЛ-6 в 5 разів ($p \leq 0,05$) та неоптерину – 4 разів у хворих групи С, що додатково отримували пробіотик і препарат УДХК.

Ерадикаційну терапію завершили 97,9% (92/94) пацієнтів. З небажаних явищ найчастіше фіксувалися поява або посилення гіркоти у роті, яка спостерігалася у переважної кількості пацієнтів усіх груп, але найбільше у досліджуваній групі А з СЕТ без УДХК та *Saccharomyces boulardii*.

Оцінюючи контрольні результати стул-тесту (СІТО TEST на визначення антигену до *Hp*), який був виконаний всім пацієнтам через 28 днів після завершення лікування, виявлено успішність ерадикації *Hp* у 20 із 32 (62,5%) пацієнтів групи А, 23 із 30 (76,6%) — у групи В, і 25 із 30 (83,3%) у групи С. Отже, приєднання до стандартної ерадикаційної терапії пробіотика *Saccharomyces boulardii* та препарату УДХК підвищує ефективність ерадикації *H. pylori* на 20,8%.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що 54,6% хворих на ХГС мають ураження гастродуоденальної зони, серед яких домінуючими є GERX та хронічний гелікобактер-асоційований гастрит. GERX достовірно частіше реєструється у осіб з підвищеною масою тіла, аніж з нормальною (48,6% проти 31,3%, $p < 0,05$). Частота *Hp* у хворих на ХГС складає 34,7%, без достовірної різниці між хворими з ПМТ і НМТ.
2. Виявлено, що у хворих на ХГС за наявності *Hp* ендоскопічна картина частіше відповідає хронічному поверхневому гастриту, а саме - еритематозна гастропатія (65%), набряк слизової антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки (72,3%), підслизові крововиливи (33,2%), та згладження і витончення слизової оболонки з наявністю великої кількості слизу (86,7%). Ендоскопічним проявом GERX у хворих на ХГС з підвищеною масою тіла є рефлюкс-езофагіт, що відповідає ступеню ураження LA-B (у 47,1%) в той час, як у хворих з нормальною масою тіла – рефлюкс-езофагіт LA-A (у 69,4%).
3. З'ясовано, що у хворих на ХГС поєднаний з *Hp* спостерігається збільшення частоти диспептичного синдрому у 1,8 разів ($p < 0,05$), болів у правому підребер'ї у 3,2 раза ($p < 0,05$), та періодичного свербіжу шкіри в 4,7 раз ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ХГС без *Hp*. У хворих на ХГС за наявності *Hp* у 3,6 раза ($p < 0,001$) частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) порівняно, з пацієнтами без *Hp*, які корелюють із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r=0,57$; $p < 0,05$).
4. Встановлено, що у хворих на ХГС за умови інфікування *Hp* у 2,3 раза частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без *Hp*, що стверджено прямою залежністю ($r=0,47$; $p < 0,05$) між стадією фіброзу та ступенем обсіменіння *Hp*. У пацієнтів із стадіями фіброзу F2-3 та F3-4 достовірно частіше виявлено високий ступінь обсіменіння (74,3% та 92,3% хворих), а низький та середній ступені

обсіменіння - у хворих з F0-1 відповідно, що вказує на потенціювання дії двох інфекційних факторів агресії на гепатоцит.

5. Доведено, що при поєднанні ХГС та *Hp* цитокіновий дисбаланс прямо пропорційно залежить від ступеня обсіменіння слизової облонки шлунка *Hp* ($r=0,44$; $p<0,05$). Рівень ІЛ- 1β у хворих на ХГС за наявності *Hp* є вищим за показник у хворих на ХГС без *Hp* у 1,91 раз ($p<0,01$), ІЛ-6 у 1,78 раз ($p<0,05$). ФНП- α та неоптерин у обох групах не виявили достовірної різниці між собою ($p>0,05$), що може свідчити про активну участь даних цитокінів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.
6. Встановлено, що включення до стандартної ерадикаційної терапії *Hp* УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* веде до достовірного ($p<0,05$) зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, сприяє усуненню цитокінового дисбалансу та зменшує частоту небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм), чим покращує її переносимість та підвищує частоту повної ерадикації *Hp*.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування ризику розвитку гастродуоденальних уражень хворим на ХГС рекомендовано проводити визначення *H. pylori* за допомогою стул-тесту.
2. При виявленні *H. pylori* хворим на ХГС необхідно проводити ФГДС для встановлення ступеня ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони.
3. Для запобігання небажаних явищ та покращення переносимості ерадикаційної терапії *H. pylori* у хворих на ХГС доцільно до стандартної схеми лікування включати пробіотик *Saccharomyces boulardii* та УДХК.
4. Враховуючи високу частоту ГЕРХ у хворих на ХГС з підвищеною масою тіла, перед проведенням противірусної терапії рекомендовано проводити ФГДС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Триада, 1998. 496 с.
2. Бабінець Л. С. Актуальні положення європейського (фінського) клінічного протоколу щодо ведення пацієнтів з вірусними гепатитами у первинній лікарській і викладацькій практиці. //Сучасна гастроентерологія. 2020. № 6. С. 52 - 59. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-6-52>.
3. Верба Н. В. Особливості функціонування системи цитокінів у хворих на хронічний гепатит С. //Актуальна інфектологія. 2020. №8 (1). С. 88-87
4. Вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі: збудники, маркери інфекції, поширення та лабораторна діагностика: навчальний посібник / І. В. Дзюблик та ін. Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України. Суми : Сум. держ. університет, 2018. 236 с.
5. Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: практичне керівництво / І. Я. Будзак, В. І. Гриценко, І. І. Гриценко, та ін.; під ред. В. М. Чернوبرового. – Вінниця : Логос, 1999. – 80 с.
6. Волкова А. В., Ноздріна А. А., Рибалко Т. О. Аналіз доступності лікарських засобів для лікування гепатиту С, що представлені на ринку України. //Соціальна фармація. 2020. №1. С 77-88
7. Вплив поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) на перебіг хронічного гепатиту С, ефективність противірусної терапії та динаміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування. / К. В. Калашник, Ю. Ю. Рябоконт, А. В. Абрамов, та ін. //Гепатологія. 2019.№ 4 (46). С.28-39.
8. Галушко Н.А. Закономірності розвитку епідемічного процесу вірусного гепатиту С в Сумській області. // Український медичний часопис. 2020. №6 (140). Т.2- С. 21-24
9. Голубовская О. А. Международные усилия в преодолении эпидемии гепатита С и место Украины в глобальной стратегии ВОЗ по элиминации гепатитов в Европе. //Гепатологія 2018. №3. С. 6-12.

10. Дербак М.А, Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та гелікобактерна інфекція у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом // Вісник проблем біології і медицини. 2019. № 4, Т.1 (153). С.85-89. DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-85-89
11. Дербак М.А, Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Можливість ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Дербак. // Вісник проблем біології і медицини. 2020. Випуск 4 (158). С.113-117. DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-113-117
12. Дербак М.А., Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих із коморбідним ураженням печінки. // Проблеми клінічної педіатрії. 2020. №4 (50). С. 11-17. DOI 10.24144/1998-6475.2020.50.11-17
13. Дубинская Г. М., Коваль Т. И., Сизова Л. М. Анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов Полтавской области. //Клиническая инфектология и паразитология. 2016. Т. 5. № 4. -С. 440–448.
14. Ефективність різних схем противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С, інфікованих 1-м генотипом вірусу. / К. В. Калашник, О.В. Рябоконт, О. В. Царьова, [та ін.].// Інфекційні хвороби, 2019. №2. С. 15-21.
15. Эффективность комбинированной противовирусной терапии с включением препарата с прямым механизмом действия у пациентов с хроническим гепатитом С./ Е. В. Рябоконт, К. В. Калашник, Д.П. Ипатова, та ін. //Клиническая инфектология и паразитология, 2017. №6(3). С.330-334.
16. Ефективність різних схем противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С, інфікованих 3-м генотипом вірусу. / О.В. Рябоконт, К.В. Калашник, О.В. Царьова., та ін. // Актуальна інфектологія. 2018. №6(1). С. 24-27.
17. Зак М. Ю. Классификация хронического гастрита: от Сиднейской системы к системе OLGA. //Сучасна гастроентерологія. Вип56, №6. 2010. С.116-126.

18. Захворюваність на хронічний гепатит с у структурі інших хронічних вірусних гепатитів у дніпропетровському регіоні та Україні / О. П. Шевченко-Макаренко, Л. Р. Шостакович-Корецька, С. О. Величко, О. П. Штепа, В. Г. Резвих // Вісник наукових досліджень. - 2018. - № 1. - С. 156-160. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8791>.
19. Класифікації захворювань органів травлення: довідник / За редакцією Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, О.А. Голубовська, Н.Б. Губергріц, А.Е. Дорофєєв, Т.Д. Звягінцева, І.М. Скрипник, С.М. Ткач, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Харченко, М.Б. Щєбиніна. – Кіровоград: ПП «Поліум», 2015. – 54 с.
20. Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки. / В.П. Шипулін, М.М. Руденко, О.К. Коляда, та ін.// Гастроентерологія. 2020. № 4 (54). С.247-252.
21. Клинико-эндоскопическая характеристика поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с различной массой тела и хроническим гепатитом С / М.А. Дербак, А.А. Болдижар, Г.Н. Коваль, Е.Е. Данканич, Я.В. Лазур. //Georgian Medical News. 2019. №3 (288). С. 73-77.
22. Клинико-лабораторные особенности хронического гепатита С у больных хеликобактериозом / М.А. Дербак, Е.Е. Данканич, И.И. Пушкаш, О.Т. Ганич, В.М.Поляк-Товт. //Georgian Medical News. 2019. №10 (295). С.101-105.
23. Лішневська А. Г., Чемич, М. Д. Зміни імунореактивності, ендогенної інтоксикації та їх взаємозв'язок зі ступенем фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С.// Актуальна інфектологія. 2019. №7 (5). С.95-96
24. Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Статєво-вікові особливості рівня гіалуронової кислоти у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С при різних ступенях фіброзу печінки. // Вісник Вінницького національного медичного університету, 2018. Вип 22.№ 4. С. 600-603.
25. Мороз Л. В., Бондарук І. Ю. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. //Гепатологія. 2019. № 2. Вип. 44. С. 28-34.

26. Невхорошев Є. О, Бобро Л.М. Аутоімунний тиреоїдит у хворих на хронічний гепатит С.// Матеріали конференцій міжнародного центру наукових досліджень МЦНД. 2020: С. 86-87.
27. Неінвазивна діагностика фіброзу та стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С./ В. М. Козько, Г. О. Соломенник, К. В. Юрко, та ін. //Modern aspects : the materials of All-Ukrainian scientific and practical conference, Sumy, SSU. 2017. С135-137.
28. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С: наказ Міністерства охорони здоров'я України 18.07.2016 № 729 у м. Київ. 2016. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0729282-16#Text> (дата звернення 29.09.2018)
29. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів із стандартизації медичної допомоги при ГЕРХ: наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. № 943. м. Київ. 2013. URL:<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0943282-13#Text> (дата звернення 09.12.2018)
30. Прогностичні чинники ефективності лікування неалкогольною жирОВОЮ хвороби печінки на тлі ожиріння./ В.П. Шипулін, О.А. Мартинчук, О.К. Коляда, та ін.// Сучасна гастроентерологія. 2020. № 5. С. 7-14.
31. Присяжнюк В. П. Результати комплексного лікування хворих на хронічний гепатит невірусного походження з використанням L-карнітину. //Буковинський медичний вісник. 2017. Вип 21. № 2 (1) . С.61-66.
32. Сірчак Є. С., Пацкун С. В. Особливості кислотоутворювальної функції шлунка у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2019. №1. С.125-128.
33. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія» : наказ Міністерства охорони здоров'я України 03. 08. 2012 № 600. м. Київ; 2012. 26 с. URL:<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0600282-12#Text> (дата звернення 09.12.2018)

- 34.** УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА (ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM) URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/65/2726/acidum-ursodeoxycholicum/#toc-15> (дата звернення: 17.11.2018).
- 35.** Федорченко С.В. Коинфекція HCV/HBV: монографія. Київ: ВСИ «Медицина», 2018. 120 с.
- 36.** Чабан Т. В., Верба Н.В. Порушення показників антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит С та їх корекція. // Актуальна інфектологія. 2019. №7 (2). С. 125-126
- 37.** Швед М. І, Ганич Т.М. Частота інфікування *Helicobacter pylori* пацієнтів різного віку та статі з гострим коронарним синдромом на фоні есенціальної артеріальної гіпертензії. //Український Медичний Часопис. 2018. Вип 4 , №126, т. 2, VII/VIII. С.31-33.
- 38.** Ялова Г. В., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Ефективність протівірусної терапії хворих на хронічний гепатит С за схемою OBV/PTV/r+ DSV±RBV та динаміка вмісту TGF-1b в сироватці крові на тлі лікування. // Актуальна інфектологія. 2021. №1. С.95-96
- 39.** A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial./ Tai W.-C. et al. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2019. Vol. 74, № 6. P. 1718–1724. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz046>.
- 40.** A case series evaluating the impact of Hepatitis C eradication using direct acting antivirals on primary biliary cholangitis-associated autoimmunity/ Nguyen H.H. et al. // BMC Gastroenterol. 2018. Vol. 18, № 1. P. 97. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0826-7>.
- 41.** A platform in the use of medicines to treat chronic hepatitis C (PLATINUM C): protocol for a prospective treatment registry of real-world outcomes for hepatitis C./ Ramsay J., Marsh J., Pedrana A., et al. // BMC Infect Dis. 2020. Vol. 20, № 1. P. 802. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05531-4>.

42. Abraham B.P., Quigley E.M.M. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017. Vol. 46, № 4. P. 769–782. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.003>.
43. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection/ W. D. Chey, G. I. Leontiadis, C. W. Howden, et al. // *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112, № 2. P. 212–239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>.
44. Alarcón T., Llorca L., Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori* // *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori* / Cham: Springer International Publishing, 2017. Vol. 400. P. 253–275. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_11.
45. Amieva M., Peek R.M. Pathobiology of *Helicobacter pylori*–Induced Gastric Cancer // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, № 1. P. 64–78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>.
46. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies // *JCM*. 2019. Vol. 8, № 9. P. 1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
47. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany, 2015 to 2018 / B. Bluemel, H. Goelz, B. Goldmann, et al. // *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. Vol. 26, № 2. P. 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.007>.
48. Applegate T.L., Fajardo E., Sacks J.A. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail // *Infect Dis Clin North Am*. 2018. Vol. 32, № 2. P. 425–445. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.02.010>.
49. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Single-Center Clinical Study /Cai O., Li. Z. Huan, C. Zhang, et al // *Gastroenterology Research and Practice*. 2018. Vol. 2018. P. 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/8040262>.
50. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes / Dunbar K.B. et al. // *JAMA*. 2016. Vol. 315, № 19. P. 2104.

<https://doi.org/10.1001/jama.2016.5657>.

51. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives/ Minalyan A., Benhammou J. N., Artashesyan A., et al. // CEG. 2017. Vol. Volume 10. P. 19–27. <https://doi.org/10.2147/CEG.S109123>.
52. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis./Rodriguez-Castro K.I. et al. // Acta Bio Medica Atenei Parmensis. 2018. Vol. 89, № 8-S. P. 100–103. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7919>.
53. Basson A.R., Lam M., Cominelli F. Complementary and Alternative Medicine Strategies for Therapeutic Gut Microbiota Modulation in Inflammatory Bowel Disease and their Next-Generation Approaches // Gastroenterology Clinics of North America. 2017. Vol. 46, № 4. P. 689–729. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.002>.
54. Berberine-loaded targeted nanoparticles as specific *Helicobacter pylori* eradication therapy: *in vitro* and *in vivo* study/ Lin Y.-H., Lin J.-H., Chou, S.-C/, et al. // Nanomedicine. 2015. Vol. 10, № 1. P. 57–71. <https://doi.org/10.2217/nmm.14.76>.
55. Bertino G. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment // World Journal of Hepatology. 2016. Vol. 8, № 2. P. 92. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.92>.
56. Catheter-related *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia Following *Saccharomyces boulardii* Probiotic Treatment: In a child in intensive care unit and review of the literature /S. Atıç1, A. Soysal, K. Karadeniz Cerit, et al. // Medical Mycology Case Reports. 2017. Vol. 15. P. 33–35. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.02.002>.
57. Chan S.T., Ou J.-H.J. Hepatitis C Virus-Induced Autophagy and Host Innate Immune Response // Viruses. 2017. Vol. 9, № 8. <https://doi.org/10.3390/v9080224>.
58. Changes in hepatic fibrosis and vitamin D levels after viral hepatitis C eradication using direct-acting antiviral therapy./ Sriphoosanaphan S. et al. // BMC Gastroenterol. 2020. Vol. 20, № 1. P. 346. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01485-8>.
59. Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era

- of direct-acting antivirals: a modelling study / Q. Chen, T. Ayer, E. Bethea, et al. // BMJ Open. 2019. Vol. 9, № 6. P. e026726.
- 60.** Chappell C.A., Jonas M.M. Hepatitis C Virus in Pregnancy: Are We Ready for Test and Treat? // The Journal of Infectious Diseases. 2020. Vol. 222, № Supplement_9. P. 789–793. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa181>.
- 61.** Characterization of the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* in the Healthy Mucosal Immune System /Hudson, L. E., McDermott, C. D., Stewart , et al.// PLoS ONE / ed. Galli A. 2016. Vol. 11, № 4. P. e0153351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153351>.
- 62.** Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy./S.Drazilova, J. Gazda, M. Janicko, et al. // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2018. Vol. 2018. P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/6150861>.
- 63.** Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis./ Rodriguez-Castro K.I. et al. // Acta Bio Medica Atenei Parmensis. 2018. Vol. 89, № 8-S. P. 88–92.. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7921>.
- 64.** Comorbidities and co-medications in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016./Ruzicka D.J. et al. // BMC Infect Dis. 2018. Vol. 18, № 1. P. 237. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3148-z>.
- 65.** Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy./Sakurai K. et al. // WJG. 2017. Vol. 23, № 4. P. 668. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i4.668>.
- 66.** Comparison of the effect of dapagliflozin on contrast to standard therapy of the patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant obesity, their effect on laboratory and anthropometric parameters / T. I. Griadil, I. V. Chohey, K. O. Debreceni, et al.// Wiad Lek. 2020. Vol. 73, № 3. P. 457–461. <https://doi.org/10.36740/WLek202003109>.
- 67.** Correlation between the Intensity of *Helicobacter pylori* Colonization and Severity of Gastritis / H. R. Ghasemi Basir, M. Ghobakhlou, P. Akbari, et al. ///

- Gastroenterology Research and Practice. 2017. Vol. 2017. P. 1–5.
<https://doi.org/10.1155/2017/8320496>.
68. Crowe S.E. *Helicobacter pylori* Infection // N Engl J Med / ed. Solomon C.G. 2019. Vol. 380, № 12. P. 1158–1165.
69. Current status of first- and second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in the metropolitan area: a multicenter study with a large number of patients/ H. Mori, H. Suzuki, F. Omata , et al.// Therap Adv Gastroenterol. 2019. Vol. 12. P. 175628481985851. <https://doi.org/10.1177/1756284819858511>.
70. De Francesco V. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines // aog. 2017. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0166>.
71. Direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C improves liver fibrosis, assessed by histological examination and laboratory markers. /Cheng CH, Chu CY, Chen HL, et al.// Formos Med Assoc. 2021 Vol 120 №5. P.1259-1268. doi: 10.1016/j.jfma.2020.11.018.
72. Domont F., Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? // Liver Int. 2016. Vol. 36, № 5. P. 621–627. <https://doi.org/10.1111/liv.13064>.
73. Dore G.J., Bajis S. Hepatitis C virus elimination: laying the foundation for achieving 2030 targets // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 18, № 2. P. 91–92. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00392-3>.
74. Dore M.P., Goni E., Di Mario F. Is There a Role for Probiotics in *Helicobacter pylori* Therapy? // Gastroenterology Clinics of North America. 2015. Vol. 44, № 3. P. 565–575. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.05.005>.
75. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C /Pawlotsky J., Negro F., Aghemo A., et al.// Journal of Hepatology. 2018. Vol 69 №2, P. 461 - 511. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026.
76. Economic evaluation of the hepatitis C elimination strategy in Greece in the era of affordable direct-acting antivirals / Gountas, I., Sypsa, V., Papatheodoridis, G., et al.// WJG. 2019. Vol. 25, № 11. P. 1327–1340.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1327>.

- 77.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on reflux esophagitis and GERD symptoms after endoscopic resection of gastric neoplasm: a single-center prospective study / Na H. K., Lee J. H., Park S. J., et al. // BMC Gastroenterol. 2020. Vol. 20, № 1. P. 123. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01276-1>.
- 78.** Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer / Guo, Y.; Zhang Y., Gerhard M., et al. // Gut. 2020. Vol. 69, № 9. P. 1598–1607. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319696>.
- 79.** Effect of *Helicobacter pylori* on Treatment of Hepatitis C Virus Egyptian Patients. / Madkour N. K., Ghanem A. M. S. El-melegy S. Y. H. // Donnish Journal of Biomedical Research. 2016 Vol. 3, №2. P. 13-18
- 80.** Effect of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus subtilis* B10 on gut microbiota modulation in broilers. / Qin C. et al. // Animal Nutrition. 2018. Vol. 4, № 4. P. 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2018.03.004>.
- 81.** Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. / Tsuda M. et al. // Helicobacter. 2017. Vol. 22, № 5. P. e12415. <https://doi.org/10.1111/hel.12415>.
- 82.** Effects of anti-*Helicobacter pylori* concomitant therapy and probiotic supplementation on the throat and gut microbiota in humans. / Wang Z.-J. et al. // Microbial Pathogenesis. 2017. Vol. 109. P. 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.05.035>.
- 83.** Effects of Anti-*Helicobacter pylori* Therapy on Incidence of Autoimmune Diseases, Including Inflammatory Bowel Diseases / Lin K.-D., Chiu G.-F., Waljee A. K., et al. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019. Vol. 17, № 10. P. 1991–1999. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.014>.
- 84.** Efficacy and safety of eradication therapy for elderly patients with *Helicobacter pylori* infection / Kobayashi, S., Joshita, S., Yamamoto, C., et al. // Medicine. 2019. Vol. 98, № 30. P. e16619. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016619>.

85. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis/ T.Asselah, K. V. Kowdley, N. Zadeikis, et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 16, № 3. P. 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.027>.
86. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid /Hirschfield, G. M.; Mason, A.V. Luketic, et al. // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148, № 4. P. 751-761. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.005>.
87. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Lü M.,Yu S., Deng, J., et al. // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, № 10. P. e0163743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>.
88. Eradication of *Helicobacter pylori* in a Living Donor Liver Transplant Recipient With Immunosuppressive Therapy of Cyclosporine A: A Case Report / Hamura, R.; Furukawa, K.; Sakamoto, T., et al. // *Transplant Proc*. 2019. Vol. 51, № 3. P. 1006–1007. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.028>.
89. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / P. Cacoub et al // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2016. Vol. 3, № 1. P. 3–14.
90. Fallone C.A., Moss S.F., Malfertheiner P. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 157, № 1. P. 44–53. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.011>.
91. Fehily S.R., Papaluca T., Thompson A.J. Long-Term Impact of Direct-Acting Antiviral Agent Therapy in HCV Cirrhosis: Critical Review // *Semin Liver Dis*. 2019. Vol. 39, № 03. P. 341–353. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685538>.
92. Fermented Foods: Definitions and Characteristics, Impact on the Gut Microbiota and Effects on Gastrointestinal Health and Disease /Dimidi E. et al. // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 8. P. 1806.
93. Fischbach W., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Infection // *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2018. №115. P. 429-436.

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0429>.

94. Genome-wide capture sequencing to detect hepatitis C virus at the end of antiviral therapy/ Peng P. et al // BMC Infect Dis. 2020. Vol. 20, № 1. P. 632. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05355-2>.
95. Ghany M.G., Morgan T.R., AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection // Hepatology. 2020. Vol. 71, № 2. P. 686–721. doi:10.1002/hep.31060.
96. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes./PetruzzIELLO A. et al. // WJG. 2016. Vol. 22, № 34. P. 7824. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>.
97. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis / J. K. Hooi, Y.Lai, W. Y. Ng, et al. // Gastroenterology. 2017. Vol. 153, № 2. P. 420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
98. Graham D. Y., Miftahussurur M. *HP* urease for diagnosis of *HP* nfection: A mini review.// Journal of advanced research, №13.P 51-57
99. Gut Dysbiosis Associated With Hepatitis C Virus Infection/ T. Inoue, J. Nakayama, K. Moriya, et al.// Clinical Infectious Diseases. 2018. Vol. 67, № 6. P. 869–877. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy205>.
100. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection./Preveden T. et al. // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2017. Vol. 11, № 9. P. 813–819. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343663>.
101. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review/ Gravina, A. G.; Zagari, R. M.; Musis, C. D et al. // WJG. 2018. Vol. 24, № 29. P. 3204–3221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204>.
102. *Helicobacter pylori* and Hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients/ El-Shahat M. et al // J Global Infect Dis. 2010. Vol. 2, № 1. P. 4. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.59244>.
103. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic

- review and meta-analysis / Du L.-J. et al. // WJG. 2016. Vol. 22, № 12. P. 3486–3495. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i12.3486>.
- 104.** *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Is Effective as the Initial Treatment for Patients with *H. pylori* -Negative and Disseminated Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma/ Gong, E. J., Ahn, J. Y., Jung, H.-Y., et al.// Gut and Liver. 2016. Vol. 10, № 5. P. 706–713. <https://doi.org/10.5009/gnl15510>.
- 105.** *Helicobacter pylori* infection among patients with liver cirrhosis./ Pogorzelska J. et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017. Vol. 29, № 10. P. 1161–1165. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000928>.
- 106.** *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis/ Okushin K., Tsutsumi T., Ikeuchi K., et al. // World J Gastroenterol. 2018. Vol. 24, № 32. P. 3617–3625. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3617>.
- 107.** *Helicobacter pylori* Infection Is Not Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in China/ N. Fan, L. Peng, Z. Xia, et al. // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. P. 73. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00073>.
- 108.** *Helicobacter Pylori* Serology in Relation to Hepatitis C Virus Infection and IL28B Single Nucleotide Polymorphism / Gutwerk, A.; Wex, T.; Stein, K., et al.// J Clin Med. 2018. Vol. 7, № 3, 11 p. <https://doi.org/10.3390/jcm7030044>.
- 109.** *Helicobacter pylori*, Sleeve Gastrectomy, and Gastroesophageal Reflux Disease; Is there a Relation? /S.H.Emile, A. Elshobaky, H.G. Elbanna, et al.// OBES SURG. 2020. Vol. 30, № 8. P. 3037–3045. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04648-4>.
- 110.** *Helicobacter pylori*-related chronic hepatitis C infection and the risk for cardiovascular disease/ Kountouras, J., Polyzos, S. A., C. Zeglinas, et al. // Liver Int. 2017. Vol. 37, № 7. P. 1082. <https://doi.org/10.1111/liv.13161>.
- 111.** *Hemostatic potential assessment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation by low-frequency piezoelectric tromboelastography./ A.E. Baylo, T.O. Maksymets, V.P. Shypulin, et al. // Wiad Lek. 2021. Vol. 74, № 3. P. 578–583. <https://doi.org/10.36740/WLek202103203>.*

- 112.** Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis./ Petta S. et al. // *Journal of Hepatology*. 2018. Vol. 69, № 1. P. 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.015>.
- 113.** Houghton M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019. Vol. 9, № 12. P. 37–69. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037069>.
- 114.** Hu Y., Zhu Y., Lu N.-H. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance // *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2017. Vol. 7. P. 168. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00168>.
- 115.** Huge Gap Between Clinical Efficacy and Community Effectiveness in the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Nationwide Survey in Taiwan./ Yu M.-L. et al. // *Medicine*. 2015. Vol. 94, № 13. P. e690. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000690>.
- 116.** Impact of health insurance coverage for *Helicobacter pylori* gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observational study and simulation study based on real-world data/ Hiroi, S.; Sugano, K.; Tanaka, S, et al. // *BMJ Open*. 2017. Vol. 7, № 7. P. e015855. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015855>.
- 117.** Increased Duodenal Iron Absorption through Upregulation of Ferroportin 1 due to the Decrement in Serum Hepcidin in Patients with Chronic Hepatitis C./ Sato M. et al. // *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 2018. P. 2154361. <https://doi.org/10.1155/2018/2154361>.
- 118.** Inoue M. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan // *Gastric Cancer*. 2017. Vol. 20, № 1. P. 3–7. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0658-5>.
- 119.** Jhaveri R. Screening for Hepatitis C Virus: How Universal Is Universal? // *Clinical Therapeutics*. 2020. Vol. 42, № 8. P. 1434–1441. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.06.012>.
- 120.** Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016) /Jones, N. L.;

- Koletzko, S.; Goodman, K, et al. // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2017. Vol. 64, № 6. P. 991–1003. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001594>.
- 121.** Kakodkar S., Mutlu E.A. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology Clinics of North America. 2017. Vol. 46, № 4. P. 745–767. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.016>.
- 122.** Kang S.J., Park B., Shin C.M. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis by Region and *H. pylori* Prevalence // JCM. 2019. Vol. 8, № 9. P. 1324. <https://doi.org/10.3390/jcm8091324>.
- 123.** Khan A. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease // WJG. 2016. Vol. 22, № 4. P. 1627. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1627>.
- 124.** Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Atrophic body gastritis: clinical presentation, diagnosis, and outcome. *EMJ Gastroenterol.* 2017. Vol 6.№1. P. 75-82.
- 125.** Lee H.J. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies // WJG. 2015. Vol. 21, № 1. P. 351. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.351>.
- 126.** Lee J.Y., Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology // Annals of Translational Medicine. 2015. Vol. 3, № 1. P. 8.
- 127.** Liu H., Zhang T., Yan Y. Sofosbuvir and ribavirin in acute hepatitis C–infected patient with decompensated cirrhosis // Medicine. 2016. Vol. 95, № 49. P. e5555. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005555>.
- 128.** Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report / Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. A., et al. // Gut. 2017. Vol. 66, № 1. P. 6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- 129.** Mentis A., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // Helicobacter. 2015. Vol. 20. P. 1–7. <https://doi.org/10.1111/hel.12250>.
- 130.** Metabolic Engineering of Probiotic *Saccharomyces boulardii* // Appl. Environ. Microbiol. / ed. Brakhage A.A. 2016. Vol. 82, № 8. P. 2280–2287.

<https://doi.org/10.1128/AEM.00057-16>.

131. Miao R., Wan C., Wang Z. The relationship of gastric microbiota and *Helicobacter pylori* infection in pediatrics population // *Helicobacter*. 2020. Vol. 25, № 1. P.1-10. <https://doi.org/10.1111/hel.12676>.
132. Mohamed A.A. Hepatitis C virus: A global view // *WJH*. 2015. Vol. 7, № 26. P. 2676. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i26.2676>.
133. Moré M.I., Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review // *CEG*. 2015. P. 237. <https://doi.org/10.2147/CEG.S85574>.
134. Nabi Z., Reddy D.N. Endoscopic Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Revisited // *Clin Endosc*. 2016. Vol. 49, № 5. P. 408–416. <https://doi.org/10.5946/ce.2016.133>.
135. Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: An analysis using a Markov chain model./Tada T. et al. // *J Med Virol*. 2019. Vol. 91, № 10. P. 1837–1844. <https://doi.org/10.1002/jmv.25533>.
136. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with *Helicobacter pylori* Infection in North Urban Chinese: A Retrospective Study./ Xu M.-Y. et al. // *Gastroenterology Research and Practice*. 2020. Vol. 2020. P. 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/9797841>.
137. O'Connor A., O'Moráin C. Mistakes in the management of *Helicobacter pylori* infection and how to avoid them.// *UEG Education*. 2017. Vol 17. P 42-44.
138. O'Connor A., O'Morain C.A., Ford A.C. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 14, № 4. P. 230–240. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.195>.
139. OLGA staging for gastritis: a tutorial. /Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al.// *Dig Liver Dis*. 2008. Vol 40, №8 P.650-658. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
140. Optimization of 13C-urea breath test threshold levels for the detection of *Hp* infection in a national referral laboratory. /Perets, T. T., et al.// *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019. Vol 33,№2. P. e22674.
141. Performances of Diagnostic Methods in Gastroesophageal Reflux

- Disease./Săraru E. R., Peagu R., Călin-Necula A. M., et al. // *Internal Medicine*, **2019**. Vol. 16, № 1, P. 41-50.
- 142.** Pol S., Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus // *Genes Immun.* 2019. Vol. 20, № 5. P. 436–446. <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0066-z>.
- 143.** Popescu D., Andronescu D., Babes P.A. The Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Liver and Biliary Tract Disorders // *Curr Health Sci J.* 2018. Vol. 44, № 2. P. 186–191. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.02.16>.
- 144.** Potamitis G.S., Axon A.T.R. *Helicobacter pylori* and Nonmalignant Diseases // *Helicobacter.* 2015. Vol. 20. P. 26–29. <https://doi.org/10.1111/hel.12253>.
- 145.** Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, oipA, iceA, babA2 and babB genotypes in Iranian dyspeptic patients / H. Dabiri et al. // *Microbial Pathogenesis.* 2017. Vol. 105. P. 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.02.018>.
- 146.** Prevalence of reflux esophagitis in obese Japanese undergoing bariatric surgery. /Takahashi K. et al // *JGH Open.* 2020. Vol. 4, № 3. P. 519–524. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12293>.
- 147.** Previous *Helicobacter pylori* infection–induced atrophic gastritis : A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication/ Kishikawa, H., Ojira, K., Nakamura, K., et al.// *Helicobacter.* 2020. Vol. 25, № 1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1111/hel.12669>.
- 148.** Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis ./Wang F. et al. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017. Vol. 41, № 4. P. 466–475. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.04.004>.
- 149.** Proton pump inhibitors are associated with accelerated development of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C infection: results from ERCHIVES/ Li D. K., Yan P., Abou-Samra A.-B., et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 47, № 2. P. 246–258. <https://doi.org/10.1111/apt.14391>.
- 150.** Rehmann B., Bertolotti A. Immunological aspects of antiviral therapy of

- chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections // *Hepatology*. 2015. Vol. 61, № 2. P. 712–721. <https://doi.org/10.1002/hep.27323>.
- 151.** Review – Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2020/ O’Connor A. et al. // *Helicobacter*. John Wiley & Sons, Ltd, 2020. Vol. 25, № S1. P. <https://doi.org/10.1111/hel.12743>.
- 152.** Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance./ Thung I. et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2016. Vol. 43, № 4. P. 514–533. <https://doi.org/10.1111/apt.13497>.
- 153.** Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression: Possible association with disease progression / G. Esmat, M. El-Bendary, S. Zakarya, et al. // *Journal of Viral Hepatitis*. 2012. Vol. 19, № 7. P. 473–479. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01567.x>.
- 154.** Roszczenko-Jasińska P., Wojtyś M.I., Jagusztyn-Krynicka E.K. *Helicobacter pylori* treatment in the post-antibiotics era—searching for new drug targets // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020. Vol. 104, № 23. P. 9891–9905. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10945-w>.
- 155.** *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? / Pais P. et al. // *JoF*. 2020. Vol. 6, № 2. P. 78. <https://doi.org/10.3390/jof6020078>.
- 156.** *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* fungemia following probiotic treatment / M. C. Appel-da-Silva, G. A. Narvaez, L. R. R. Perez, et al.// *Medical Mycology Case Reports*. 2017. Vol. 18. P. 15–17. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.07.007>.
- 157.** Safavi M. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights // *WJCC*. 2016. Vol. 4, № 1. P. 5. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v4.i1.5>.
- 158.** Sandhu D.S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Gut and Liver*. 2018. Vol. 12, № 1. P. 7–16. <https://doi.org/10.5009/gnl16615>.
- 159.** Sehgal R., Bedi O., Trehanpati N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis // *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020. Vol. 10. P.

341. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00341>.
- 160.** Sepulveda-Crespo D., Resino S., Martinez I. Hepatitis C virus vaccine design: focus on the humoral immune response // *J Biomed Sci*. 2020. Vol. 27, № 1. P. 78. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00669-4>.
- 161.** Seven-day genotypic resistance-guided triple *Helicobacter pylori* eradication therapy can be highly effective/ Papastergiou V. et al. // *Annals of Gastroenterology*. 2018. Vol 31, P.198-204. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0219>.
- 162.** Sgouras D.N., Trang T.T.H., Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // *Helicobacter*. 2015. Vol. 20. P. 8–16. <https://doi.org/10.1111/hel.12251>.
- 163.** Shifts in the Human Gut Microbiota Structure Caused by Quadruple *Helicobacter pylori* Eradication Therapy/ Olekhnovich E.I. et al. // *Front. Microbiol*. 2019. Vol. 10. P. 1902. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01902>.
- 164.** Shiotani A., Graham D.Y. Management of *Helicobacter pylori*–Related Diseases // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2015. Vol. 44, № 3. P. 1-11. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(15\)00082-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(15)00082-5).
- 165.** Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals /Rodríguez-Tajes S. et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020. Vol. 35, № 9. P. 1570–1578. <https://doi.org/10.1111/jgh.14984>.
- 166.** Smith S., Fowora M., Pellicano R. Infections with *Helicobacter pylori* and challenges encountered in Africa // *WJG*. 2019. Vol. 25, № 25. P. 3183–3195. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i25.3183>.
- 167.** Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for patients with failure of previous direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)/ Vermehren J. Z., et al.// *Gastroenterol*. **2020**. Vol.58, №9. P. 841-846. doi: 10.1055/a-1217-7669.
- 168.** Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges /T.F. Baumert, T. Berg, J.K. Lim, et al. // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156, № 2. P. 431–445. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.024>.
- 169.** Stier H., Bischoff S. Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the

- gut-associated immune system // CEG. 2016. Vol. Volume 9. P. 269–279. <https://doi.org/10.2147/CEG.S111003>.
- 170.** Subramanian C.R., Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology Report*. 2015. Vol. 3, № 1. P. 41–53. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou061>.
- 171.** Sugimoto M., Murata M., Yamaoka Y. Chemoprevention of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication therapy in an East Asian population: Meta-analysis // *WJG*. 2020. Vol. 26, № 15. P. 1820–1840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i15.1820>.
- 172.** Surmilo N.N., Kovaliova O.V. Correction of microcirculation disorders in diseases of digestion organs of professional etiology in the rehabilitation period in multimorbid patients. // *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 2018. Vol. 23, № 3(part1). P. 202–209. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142381](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142381).
- 173.** Suzuki H., Mori H. World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat // *J Gastroenterol*. 2018. Vol. 53, № 3. P. 354–361. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1407-1>.
- 174.** Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection./Zamani M. et al. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. Vol. 47, № 7. P. 868–876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.
- 175.** Systematic review: questionnaires for assessment of gastroesophageal reflux disease: Questionnaires for assessment of GERD / E.A. Bolier. et al. // *Dis Esophagus*. 2015. Vol. 28, № 2. P. 105–120. <https://doi.org/10.1111/dote.12163>.
- 176.** Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea // *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. Vol. 42, № 7. P. 793–801. <https://doi.org/10.1111/apt.13344>.
- 177.** Talebi Bezmin Abadi A. Strategies used by *helicobacter pylori* to establish persistent infection // *WJG*. 2017. Vol. 23, № 16. P. 2870. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i16.2870>.

- 178.** Tamori A., Enomoto M., Kawada N. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C // Mediators of Inflammation. 2016. Vol. 2016. P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/6841628>.
- 179.** Tanaka Y. et al. Risk Factors for *Helicobacter pylori* Infection and Endoscopic Reflux Esophagitis in Healthy Young Japanese Volunteers // Intern. Med. 2017. Vol. 56, № 22. P. 2979–2983. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8669-16>.
- 180.** Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption // CEG. 2019. Vol. Volume 12. P. 67–82. <https://doi.org/10.2147/CEG.S181590>.
- 181.** The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis./ Wang J. et al. // Gastroenterology Research and Practice. 2016. Vol. 2016. P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/8780695>.
- 182.** The Effects of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Chronic IdiopathicThrombocytopenic Purpura / Hwang, J. J., Lee, D. H., Yoon, H., et al. // Gut Liver. 2016. Vol. 10, № 3. P. 356-361. <https://doi.org/10.5009/gnl14483>.
- 183.** The impact of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiota-endocrine system axis; modulation of metabolic hormone levels and energy homeostasis/ Mohammadi S. O., Yadegar A., Kargar M., et al.// J Diabetes Metab Disord. 2020. Vol. 19, № 2. P. 1855–1861. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00608-y>.
- 184.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update./ Zagari R.M. et al. // Eur J Clin Invest. 2018. Vol. 48, № 1. P. e12857.. <https://doi.org/10.1111/eci.12857>.
- 185.** Treatment of hepatitis C virus infection: updated Swedish Guidelines 2016/ Lagging M., Wejstål, R., Norkrans, G., et al.// Infectious Diseases. 2017. Vol. 49, № 8. P. 561–575. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1300682>.
- 186.** Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy/ Kim, S. E.; Park, M. I.; Park, S. J., et al. // Korean J Intern Med. 2015. Vol. 30, № 6. P. 801–807.

<https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.801>.

- 187.** Tsukiyama-Kohara K., Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes // *IJMS*. 2017. Vol. 19, № 1. P. 23. <https://doi.org/10.3390/ijms19010023>.
- 188.** Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation./ Zhang Y. et al. // *Br J Pharmacol*. 2019. Vol. 176, № 16. P. 2848–2863. <https://doi.org/10.1111/bph.14705>.
- 189.** Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy./ Ye H.-L. et al. // *Life Sciences*. 2020. Vol. 242. P. 117175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117175>.
- 190.** Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon./ Ward J.B.J. et al. // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017. Vol. 312, № 6. P. 550–558. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2016>.
- 191.** Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial /L.C. Chappell, J.L. Bell, A. Smith, et al // *The Lancet*. 2019. Vol. 394, № 10201. P. 849–860.
- 192.** Wang Y., Pan C.Q., Xing H. Advances in Gut Microbiota of Viral Hepatitis Cirrhosis // *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/9726786>.
- 193.** Wang Y.-K. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments // *WJG*. 2015. Vol. 21, № 40. P. 11221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11221>.
- 194.** World Health Organization; Global Hepatitis Programme. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection.; 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- 195.** Wu M.-M., Yu H.-N., Shen S.-R. Intestinal microflora in patients with liver disease.//*Food therapy and Health Care*. 2019. Vol 1,№ 2. P. 57-62. DOI: 10.12032/FTHC201905005|
- 196.** Yalaki S., Pulat H., Ilhan A. Localization of *Helicobacter pylori* gastritis and

- the relation of existing histopathological features with reflux esophagitis // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 55, № 1. P. 27–33. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1701071>.
- 197.** Younossi Z., Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C - the impact of liver disease and new treatment regimens // *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. Vol. 41, № 6. P. 497–520. <https://doi.org/10.1111/apt.13090>.
- 198.** Yucel O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease // *Esophagus*. 2019. Vol. 16, № 1. P. 52–62. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0637-5>.
- 199.** Zeisel M.B., Felmlee D.J., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry // *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013. Vol. 369. P. 87–112. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_4.
- 200.** Zezos P., Nguyen G.C. Use of Complementary and Alternative Medicine in Inflammatory Bowel Disease Around the World // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017. Vol. 46, № 4. P. 679–688. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.001>.
- 201.** Zhang M.-M. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis // *WJG*. 2015. Vol. 21, № 14. P. 4345. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>.
- 202.** Zhou B.-G., Chen L.-X., Li B. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *Helicobacter*. 2019. Vol. 24, № 5. P. e12651. <https://doi.org/10.1111/hel.12651>.

ДОДАТОК А

Апробація матеріалів дисертації

1. Частота уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С //Дербак М.А., Данканич Є.Е., Лазур Я.В., Сіксаї Л.Т., Попович А.І. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2019. – С.342-344.

(Здобувачці належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).

2.Дербак М.А. Состояние слизистой оболочки пищевода у больных ХГС в зависимости от массы тела / М.А. Дербак, А.А. Болдижар, Е.Е. Данканич, Чобей М.М. //Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы» посвященной 28-летию Независимости Республики Таджикистан, ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан». г.Душанбе, 28 сентября 2019 г. С.73-75. *(Здобувачці належить ідея роботи, узагальнення результатів досліджень).*

3.Фактори, що впливають на перебіг хронічного гепатиту С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Коваль Г.М., Поляк-Товт В.М., Бучок О.В., Дербак С.Е. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф./ За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2020. – С.275-277. *(Здобувачці належить оформлення таблиць та рисунків, аналіз отриманих результатів дослідження).*

4.Дербак М.А., Данканич Є.Е. Частота виявлення гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С. V Міжнародна наукова конференція «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» м. Штутгарт, Німеччина, 28 лютого 2019 р.– С.727-732. *(Здобувачці належить оформлення таблиць та рисунків, аналіз отриманих результатів дослідження).*

5. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у хворих на хронічний гепатит С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Поляк-Товт В.М., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т. Матеріали XII Національного Конгресу з міжнародною участю «Людина та Ліки» - Україна 2019 р. 27-28 березня, м.Київ – С.36-37. *(Здобувачці належить ідея роботи, узагальнення результатів досліджень).*


6. Клініко-ендоскопічні аспекти гастроезофагальної рефлюксної хвороби у хворих на ХГС //Дербак М.А., Данканич Є.Е., Лазур Я.В., Сіксай Л.Т. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Ів. Франківськ - 11 квітня 2019р.– С.38–39. *(Здобувачці належить узагальнення літературних джерел, технічне оформлення роботи).*

7. Синдром перегрузки залізом, як предиктор порушень метаболізму вуглеводів у хворих з хронічним гепатитом С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Лазур Я.В., Поляк-Товт В.М., Галамба А.А. Матеріали конгресу кардіологів і терапевтів країн Азії і содружества незалежних держав «Актуальні проблеми серцево-судинних і соматических захворювань 26-27 квітня 2019г., г. Душанбе. С.159. *(Здобувачці належить узагальнення літературних джерел, технічне оформлення роботи).*

Додаток Б

Акти впровадження в лікувальний процес

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Декан медичного факультету
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 проф. Болдіжар О.О.
 (підпис) (П.І.Б.)
 « 04 » березня 20 21 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Схема лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. *Можливість ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С*. Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117.
2. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих з коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2020. – №4 (50). – С.11-17

4. Місце впровадження:

Кафедра факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 4-5 курсів.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С.

Завідувач кафедри факультетської
 терапії медичного факультету
 ДВНЗ «УжНУ»
 д.мед.н., проф. Ганич Т.М.

Відповідальний за впровадження

(підпис)

Ганич Т.М.
 (П.І.Б.)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».

2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. *Можливість ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С*. Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117.

4. Місце впровадження:

Кабінет амбулаторного прийому хворих та відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»

5. **Термін впровадження:** з 2020 року по теперішній час.

6. **Загальна кількість спостережень:** 27

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджують пропозицію
Клінічна ефективність	97,6 %	96,0 %

Завідувачка відділення для дорослих
КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради»
Тимкович О.О

Відповідальний за впровадження


(підпис)


(П.І.Б.)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод корекції цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С за наявності гелікобактерної інфекції».

2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих з коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2020. – №4 (50). – С.11-17

4. Місце впровадження:

Кабінет амбулаторного прийому хворих та відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»

5. **Термін впровадження:** з 2020 року по теперішній час.

6. **Загальна кількість спостережень:** 22

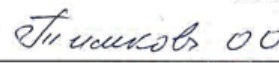
7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджують пропозицію
Клінічна ефективність	94,5 %	93,2 %

Завідувачка відділення для дорослих
КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради»
Тимкович О.О.

Відповідальний за впровадження


(підпис)


(П.І.Б.)



«ЕРДЖУЮ»
КНП «Обласна
клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради»
Поляк М.А.
(П.І.Б.)

« 22 » березня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Діагностика уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та гелікобактерна інфекція у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2019. – Випуск 4, Т.1 (153). – С. 85-89.

4. Місце впровадження:

Кабінет амбулаторного прийому хворих та відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 30

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджують пропозицію
Клінічна ефективність	93,8 %	92,4 %

Завідувачка відділення для дорослих
КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради»
Тимкович О.О

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(П.І.Б.)



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького Національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Гумінський Ю.Й.

лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. *Можливість ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С*. Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117

4. Місце впровадження: кафедра внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 4,6 курсів.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С

Відповідальний за впровадження

Іршич
(підпис)

Завідувачка кафедри внутрішньої
та сімейної медицини
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. Палій І.Г.
Палій І.Г.
(П.І.Б.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака»
 Закарпатської обласної ради
 Яцина Ю.Ю.
 (П.І.Б.)
 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. *Можливість ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С*. Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117.

4. Місце впровадження:

Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 27

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджують пропозицію
Клінічна ефективність	97,6 %	96,0 %

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради Брич Н.І.

Відповідальний за впровадження

Брич Н.І.
(підпис)

(П.І.Б.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП
«Центр первинної медико-
санітарної допомоги №2 м. Вінниці»
Кривов'яз Т.М.

« 02 » лютого 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Діагностика гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000. Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Болдижар А.А., Коваль Г.Н., Данканич Е.Е., Лазур Я.В., Клинико-эндоскопическая характеристика поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с различной массой тела и хроническим гепатитом С. – *Georgian Medical News*. – 2019. – №3 (288). – С.73-77.

2. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Лазур Я.В., Сіксаї Л.Т., Попович А.І. Частота уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2019. – С.342-344.

4. Місце впровадження: відділення денного стаціонару КНП ЦПМСД №2 м. Вінниці.

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 18

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	97,7%	95,5%

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням денного стаціонару



Скічко Н.С.
(П.І.Б.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП

«Центр первинної медико-санітарної допомоги №2 м. Вінниці»
Кривов'яз Т.М.

« 02 » жовтня 2021 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Методи лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Єміліянівна

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Є., Ганич О.Т. *Можливість ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С.* Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117.

2. Дербак М.А., Данканич Є.Є., Ганич О.Т. *Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих з коморбідним ураженням печінки.* Проблеми клінічної педіатрії. – 2020. – №4 (50). – С.11-17

4. Місце впровадження: відділення денного стаціонару КНП ІЦПМСД №2 м. Вінниці.

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 15

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	95,3%	93,2%

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням денного стаціонару



Скічко Н.С.
(П.І.Б.)

ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Декан медичного факультету
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 проф. Болдіжар О.О.
 (підпис) (П.І.Б.)
 26 січня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Можливості корекції цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С за наявності гелікобактерної інфекції».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих з коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2020. – №4 (50). – С.11-17

4. Місце впровадження:

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 3 курсу.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів корекції цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С за наявності гелікобактерної інфекції

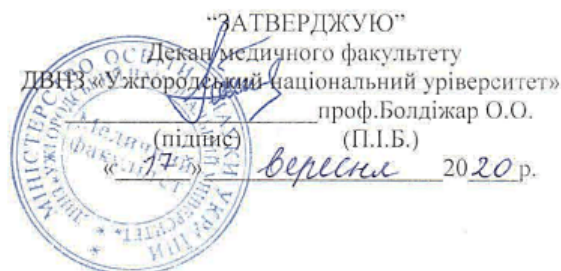
Відповідальний за впровадження

.....

(підпис)

Завідувачка кафедри пропедевтики
 внутрішніх хвороб медичного
 факультету ДВНЗ «УжНУ»
 д.мед.н., проф. Сірчак Є.С.

проф. Сірчак Є.С.
 (П.І.Б.)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Діагностика уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та гелікобактерна інфекція у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2019. – Випуск 4, Т.1 (153). – С. 85-89.

4. Місце впровадження:

Кафедра госпітальної терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

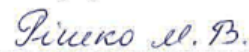
6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 5-6 курсів.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів діагностики уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом

Відповідальний за впровадження


(підпис)

Завідувач кафедри госпітальної
терапії медичного факультету
ДВНЗ «УжНУ»
д.мед.н., проф. Рішко М.В.


(П.І.Б.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор ГУ «Інститут
 гастроентерології НАМН України»
 д.мед.н., професор Степанов Ю.М.

(підпис) « 10 » _____ 20 21 р.
 (П.І.Б.)
 № 02011781

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Схема лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. *Можливість ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С*. Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117.
2. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих з коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2020. – №4 (50). – С.11-17

4. Місце впровадження:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 30

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	94,7%	93,2%

Відповідальний за впровадження

Скєєєє
 (підпис)

Учений секретар
 ДУ «Інститут гастроентерології
 НАМН України» Скирда І.Ю.

Скирда І.Ю.
 (П.І.Б.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор ГУ «Інститут
 гастроентерології НАМН України»
 д.мед.н. професор Степанов Ю.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Корекція дисфункції цитокинової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з гелікобактеріозом».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Єміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокинів у хворих з коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // Проблеми клінічної педіатрії. – 2020. – №4 (50). – С.11-1
2. Фактори, що впливають на перебіг хронічного гепатиту С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Коваль Г.М., Поляк-Товт В.М., Бучок О.В., Дербак С.Е. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф./ За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2020. – С.275-277.

4. Місце впровадження:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 28

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	95,4%	93,3%

Відповідальний за впровадження

Скєєр
 (підпис)

Учений секретар
 ДУ «Інститут гастроентерології
 НАМН України» Скирда І.Ю.

Скирда І.Ю
 (П.І.Б.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор ГУ «Інститут
 гастроентерології НАМН України»
 д.мед.н., професор Степанов Ю.М.

(підпис)
 « 10 / 2021 р.
 П.І.Б.
 № 02011781

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Діагностика уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Єміліянівна.

3. Джерело інформації:

Дербак М.А. Клинико-эндоскопическая характеристика поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с различной массой тела и хроническим гепатитом С / М.А. Дербак, А.А. Болдижар, Г.Н. Коваль, Е.Е. Данканич, Я.В. Лазур. – *Georgian Medical News.* – 2019. – №3 (288). – С.73-77.

4. Місце впровадження:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 22

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджує пропозицію
Клінічна ефективність	96,5 %	94,7%

Відповідальний за впровадження

Сквирда І.Ю.
 (підпис)

Учений секретар
 ДУ «Інститут гастроентерології
 НАМН України» Сквирда І.Ю.

Сквирда І.Ю.
 (П.І.Б.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»
 Головний лікар
 Левчук Р.Д.
 05.09.2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Схема лікування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гепатит С».
2. **Установа-розробник:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Дербак Марія Антонівна, Данканич Євгенія Еміліянівна, Ганич Оксана Тарасівна.
3. **Джерело інформації:**
 1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. *Можливість ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гепатит С*. Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Випуск 4 (158). – С.113-117.
 2. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих з коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2020. – №4 (50). – С.11-17
5. **Назва лікувально закладу:** відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».
6. **Термін впровадження:** з 2020 року по теперішній час.
7. **Загальна кількість спостережень:** 18.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Зменшення частоти небажаних явищ (діареї, нудоти, метеоризму)	1,5 разів	1,5 разів
Зменшення захворюваності	На 7,7 %	На 7,5 %

9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати включення до стандартної ерадикаційної терапії Н. рулогі пробіотик *Saccharomyces boulardii* та УДХК, що покращує її переносимість, зменшуючи частоту небажаних явищ, таких як діарея, нудота, зниження апетиту та метеоризм.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення внутрішніх хвороб
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня № 2»

Л.І. Складанюк

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»
Левчук Р.Д.
“05.12.2021” 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** «Діагностика уражень слизової оболонки гастроуденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним тропологічним статусом».
2. **Установа-розробник:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Дербак Марія Антонівна, Болдіжар Олександр Олександрович, Данканич Євгенія Еміліянівна, Коваль Галина Миколаївна, Лазур Яна Василівна.
3. **Джерело інформації:**
1. Клинико-ендоскопическая характеристика поражения слизистой оболочки гастроуденальной зоны у пациентов с различной массой тела и хроническим гепатитом С / М.А. Дербак, А.А. Болдижар, Г.Н. Коваль, Е.Е. Данканич, Я.В. Лазур. – *Georgian Medical News*. – 2019. – №3 (288). – С.73-77.
5. **Назва лікувально закладу:** відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».
6. **Термін впровадження:** з 2019 року по теперішній час.
7. **Загальна кількість спостережень:** 32.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення діагностики	На 10,8%	На 10,8%

9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати у хворих на ХГС з підвищеною масою тіла, перед проведенням противірусної терапії проводити ФГДС.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення внутрішніх хвороб
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня № 2»

Л.І. Складанюк

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної
роботи ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. Штульгай
« 18 » березня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Діагностика уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

І. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та гелікобактерна інфекція у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2019. – Випуск 4, Т.1 (153). – С. 85-89.

4. Впроваджено у порядок викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальної практики-сімейної медицини медичного факультету

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 34.

7. Позитивні результати (кількість спостережень): 34 (покращення діагностики уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом).

8. Негативні результати (кількість спостережень): відсутні.

9. Невизначені результати (кількість спостережень): відсутні.

10. Ефективність впровадження: отримані результати наукових досліджень дозволили покращити процес викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ щодо комплексного діагностики уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом.

11. Зауваження, пропозиції: Пропонується використовувати програму комплексної діагностики уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом у викладанні дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ПМСД та ЗП-СМ
ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор

« 18 » березня 2021 р.

 Л. С. Бабінець

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної
роботи ТНМУ
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. А. Д. Коваль

« 18 » березня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:**
«Корекція дисфункції цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з гелікобактеріозом».
2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.
3. **Джерело інформації:**
1. Дербак М.А., Данканич Є.Е., Ганич О.Т. Вплив антигелікобактерної терапії на дисбаланс цитокінів у хворих з коморбідним ураженням печінки / М.А. Дербак, Є.Е. Данканич, О.Т. Ганич // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2020. – №4 (50). – С.11-1
2. Фактори, що впливають на перебіг хронічного гепатиту С // Дербак М.А., Данканич Є.Е., Коваль Г.М., Поляк-Товт В.М., Бучок О.В., Дербак С.Е. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф./ За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2020. – С.275-277.
4. **Впроваджено** у порядок викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальної практики-сімейної медицини медичного факультету
5. **Термін впровадження:** з 2020 року по теперешній час.
6. **Загальна кількість спостережень:** 21.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 21 (покращення лікування дисфункції цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з гелікобактеріозом).
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень дозволили покращити процес викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ щодо комплексного лікування дисфункції цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з гелікобактеріозом.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму комплексного лікування дисфункції цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з гелікобактеріозом у викладанні дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ПМСД та ЗП-СМ
ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор

« 18 » березня 2021 р.



Л. С. Бабінець


 ДИПЛОМ «ВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака»
 Закарпатської обласної ради
 Цицина Ю.Ю.
 (П.І.Б.)
 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Діагностика уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом».

2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Данканич Євгенія Еміліянівна.

3. Джерело інформації:

1. Дербак М.А., Данканич Є.Є., Ганич О.Т. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та гелікобактерна інфекція у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом / М.А. Дербак, Є.Є. Данканич, О.Т. Ганич // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Випуск 4, Т.1 (153). – С. 85-89.

4. Місце впровадження:

Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради

5. **Термін впровадження:** з 2019 року по теперешній час.

6. **Загальна кількість спостережень:** 30

7. Ефективність наукової розробки:

ПОКАЗНИКИ	ЗА ДАНИМИ	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впроваджують пропозицію
Клінічна ефективність	93,8 %	92,4 %

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради Брич І.І.

Відповідальний за впровадження

Брич І.І.
(підпис)

(П.І.Б.)

