

УДК 616.36-002.2:577.118:612.017.1+615.281.8
DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.71-81

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ РІЗНИМ ВМІСТОМ ЦИНКУ

Дербак М. А.¹, Сіткар А. Д.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра факультетської терапії, ²кафедра біохімії та фармакології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. За даними ВООЗ 2019 року, близько 58 млн людей мають хронічний гепатит С (ХГС), що щорічно призводить до 400 тис. смертей. Після гострої HCV-інфекції приблизно у 70% людей розвивається ХГС, що характеризується стійкою вірусемією і запаленням печінки. Дослідження показують, що при ХГС виникає стійкий дефіцит цинку (Zn) внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, окислювального стресу та впливу прозапальних цитокінів. Активація макрофагів-моноцитів, зумовлена окислювальним стресом на фоні дефіциту Zn, веде до збільшення генерації прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α , та до зниження рівня ІФН- γ . Порушення гомеостазу Zn може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність противірусної терапії.

Мета дослідження. Оцінити ефективність противірусної терапії ПППД (препаратами прямої проти-вірусної дії) за динамікою рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) та колагену IV у хворих на хронічний гепатит С із різним вмістом Zn.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 88 амбулаторних пацієнтів з верифікованим діагнозом ХГС. Залежно від рівня Zn сироватки пацієнти були розподілені на 2 групи: I група – пацієнти зі зниженим рівнем Zn (n=42), II група – пацієнти з нормальним рівнем Zn (n=46). Всі хворі отримували специфічну противірусну терапію: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів, із оцінкою ефективності лікування та визначенням вірусного навантаження в динаміці. Біохімічні лабораторні показники, рівні Zn, цитокінів та колагену IV визначали до лікування та через 8 і 12 тижнів після початку лікування. Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5.

Результати досліджень. Встановлено, що ефективність противірусної терапії препаратами прямої проти-вірусної дії (ПППД) у вигляді стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn у сироватці склала 90,5%, а у пацієнтів з нормальним рівнем Zn – 95,7%. У хворих на ХГС із дефіцитом Zn в результаті проведеної противірусної терапії рівень Zn зростає на 35,4% (p<0,001), однак у 23,1% пацієнтів залишається нижче норми. Встановлено більш швидку і виражену нормалізацію рівнів цитокінів у динаміці у пацієнтів II групи, порівняно із пацієнтами I групи (p<0,001). У пацієнтів I групи на 12 тижні рівень ІЛ-1 β знизився у 3,8 разу, порівняно з вихідним рівнем, а у пацієнтів II групи у 2,7 разу. Рівень ІЛ-6 на 12-му тижні знизився у 3,2 разу у пацієнтів I групи і у 2,4 разу у пацієнтів II групи, порівняно з вихідним рівнем. Рівень ІЛ-4 на 12 тижні у пацієнтів I групи знизився у 20,2 разу, а у пацієнтів II групи у 34,7 разу. У результаті проведення ПППД зареєстровано суттєве зниження рівня ФНП- α порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів II групи у порівнянні з хворими I групи (у 31,3 разу та у 4,2 разу відповідно, (p<0,001). Показано вірогідну тенденцію до зниження рівня колагену IV у обох групах пацієнтів (p<0,001). Рівень колагену IV у пацієнтів I групи через 12 тижнів знизився на 28,9%, порівняно з вихідним рівнем, а у II групи на 19,2%. Однак, рівень колагену IV до лікування та через 8 тижнів після лікування був вірогідно вищим у пацієнтів I групи, порівняно пацієнтами II групи (p=0,036 та p=0,045 відповідно). На 12-му тижні нормалізацію рівня колагену IV спостерігали у 33,3% (13/39) пацієнтів I групи, порівняно з 47,7% (21/44) пацієнтів II групи.

Висновки. Ефективність противірусної терапії ПППД у вигляді СВВ у хворих на ХГС зі зниженим рівнем Zn є нижчою, ніж у хворих із нормальним рівнем Zn (90,5% і 95,7%, відповідно), а у 76,9% хворих на ХГС із дефіцитом Zn супроводжується нормалізацією його рівнів. У хворих на ХГС із нормальним рівнем Zn противірусна терапія веде до більш швидкого та вірогідного усунення дисбалансу цитокінів та зниження рівня колагену IV, ніж у хворих на ХГС із дефіцитом Zn.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цинк, цитокіни, противірусна терапія.

**Effectiveness of DAA treatment in patients with chronic hepatitis C with different zinc content***Derbak M.A., Sitkar A.D.*

Abstract. Introduction. According to WHO data in 2019, about 58 million people have chronic hepatitis C (CHC), which leads to 400000 deaths annually. After acute HCV infection, approximately 70% of people develop CHC, which is characterized by persistent viremia and inflammation of the liver. Studies show that chronic zinc (Zn) deficiency occurs in CHC due to HCV-mediated mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and exposure to pro-inflammatory cytokines. Activation of monocyte macrophages caused by oxidative stress in the background of Zn deficiency leads to an increase in the generation of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α , and to a decrease in the level of IFN- γ . Disruption of Zn homeostasis can increase HCV replication and liver fibrosis and reduce the effectiveness of antiviral therapy.

Aim of study. To evaluate the effectiveness of DDA treatment based on the dynamics of cytokine levels (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α) and collagen IV in patients with chronic hepatitis C with different Zn content.

Materials and methods. 88 outpatients with a verified diagnosis of CHC were under observation. Depending on the serum Zn level, the patients were divided into 2 groups: Group I – patients with a reduced level of Zn (n=42), Group II – patients with a normal level of Zn (n=46). All patients received specific antiviral therapy: sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks, with an assessment of the effectiveness of the treatment and determination of the viral load in dynamics. Biochemical laboratory parameters, Zn, cytokine and collagen IV levels were determined before treatment and 8 and 12 weeks after the start of treatment. Statistical analysis was performed in the jamovi 2.2.5 program.

Results. It was established that the effectiveness of antiviral therapy with direct-acting antivirals (DAA) in the form of sustained virologic response (SVR) in patients with a reduced level of Zn in the serum was 90,5%, and in patients with a normal level of Zn – 95,7%. In CHC patients with Zn deficiency as a result of antiviral therapy, the level of Zn increases by 35,4% ($p < 0,001$), but in 23,1% of patients it remains below normal. A faster and more pronounced normalization of cytokine levels in dynamics was established in patients of the II group, compared to patients of the I group ($p < 0,001$). In group I patients, at week 12, the level of IL-1 β decreased by 3,8 times, compared to the initial level, and in group II patients by 2,7 times. The level of IL-6 on the 12th week decreased by 3,2 times in patients of group I and by 2,4 times in patients of group II, compared to the initial level. The level of IL-4 at week 12 in group I patients decreased by 20,2 times, and in group II patients by 34,7 times. As a result of DAA, a significant decrease in the level of TNF- α compared to the initial level was registered in patients of the II group compared to the patients of the I group (by 31,3 times and by 4,2 times, respectively, ($p < 0,001$). A probable tendency to decrease was shown levels of collagen IV in both groups of patients ($p < 0,001$). After 12 weeks, the level of collagen IV in patients of group I decreased by 28,9% compared to the baseline level, and in group II by 19,2%. However, the level of collagen IV before treatment and 8 weeks after treatment was significantly higher in patients of group I compared to patients of group II ($p = 0,036$ and $p = 0,045$, respectively). At week 12, normalization of collagen IV levels was observed in 33,3% (13/39) of group I patients, compared to 47,7% (21/44) of group II patients.

Conclusions. The effectiveness of DDA treatment in the form of SVR in patients with CHC with a reduced level of Zn is lower than in patients with a normal level of Zn (90,5% and 95,7%, respectively), and in 76,9% of patients with CHC with a deficiency Zn is accompanied by the normalization of its levels. In CHC patients with normal Zn levels, antiviral therapy leads to a faster and more likely resolution of cytokine imbalance and collagen IV decline than in CHC patients with Zn deficiency.

Key words: chronic hepatitis C, zinc, cytokines, antiviral therapy.

Вступ

За даними ВООЗ 2019 року, близько 58 млн людей мають хронічний гепатит С (ХГС), що щорічно призводить до 400 тис. смертей. Після гострої HCV-інфекції ХГС розвивається приблизно у 70% людей та характеризується стійкою вірусемією і запаленням печінки [1]. Стійкість HCV зумовлена, насамперед, його здатністю перешкоджати імунній відповіді хазяїна на інфекцію та інгібувати шляхи апоптозу, що веде до безперервної реплікації вірусу [2]. Постійна реплікація вірусу призводить до запальної відповіді, що характеризується великою кількістю активованих імунних клітин у

печінці, а також підвищеними рівнями сироваткових амінотрансфераз і прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) [2]. Водночас дослідження показують, що при ХГС виникає стійкий дефіцит цинку (Zn), який відноситься до групи есенціальних мікроелементів [3, 4, 5]. Вважається, що внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу та вплив прозапальних цитокінів порушують гомеостаз Zn [4, 6]. Дефіцит Zn подовжує час одужання при багатьох інфекційних захворюваннях, оскільки він відіграє значну роль в імунитеті [7]. Зо-

крема, активація макрофагів-моноцитів, зумовлена окислювальним стресом на фоні дефіциту Zn, веде до збільшення генерації прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α , та до зниження рівня інтерферону- γ (ІФН- γ) [8]. Підвищення рівня ІЛ-6 у хворих на ХГС спричинює транслокацію Zn з позаклітинного середовища до цитоплазми, зменшуючи таким чином його концентрацію в сироватці крові, і при цьому сприяє підвищенню активності металотіонеїну, який має протівірусну дію щодо HCV [9, 10]. Білок NS3, неструктурна ділянка HCV, є ферментом, а білок NS5A є металотіонеїном Zn та компонентом реплікази. Обидва ці білки беруть участь у реплікації HCV, і для повноцінного функціонування потребують Zn [11]. Zn пригнічує експресію прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α та ІЛ-1 β , які, як відомо, генерують активні форми кисню [12]. Важливо, що після елімінації вірусу після лікування інтерферонами або протівірусними препаратами прямої дії (ПППД), рівень Zn в сироватці крові значно підвищується, ймовірно, внаслідок зменшення запального процесу в печінці та покращення його всмоктування у кишечнику [13]. Важливо також, що рівень Zn в сироватці крові нижчий у безсимптомних носіїв HCV, ніж у нормальних здорових людей [14]. Порушення гомеостазу Zn може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність протівірусної терапії [15], що і зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження

Оцінити ефективність протівірусної терапії ПППД за динамікою рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) та колагену IV у хворих на хронічний гепатит С з різним вмістом Zn.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 88 пацієнтів з діагнозом ХГС. Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС, що погодилися на спостереження. Критеріями виключення були: алкогольні, автоімунні й токсичні ураження печінки, цироз печінки, перенесений інфаркт міокарда в перші 6 місяців, захворювання органів дихання і шлунково-кишкового тракту в фазі загострення, декомпенсовані захворювання, захворювання нервової системи, психоемоційної сфери й ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження

та рішення хворого припинити свою участь у дослідженні. У досліджуваних хворих були відсутні маркери інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, D, G, TT), високоспецифічні маркери автоімунного гепатиту/перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції. Усі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів.

Усім пацієнтам були проведені клініко-лабораторні обстеження згідно стандарту медичної допомоги при гепатиті С у дорослих [16]. ХГС був виставлений за МКХ 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG+) серологічним методом ІФА, а також індикацією у крові досліджуваних РНК HCV + методом ПЛР з вірусним навантаженням та генотипуванням. Тестування проводилися на термоциклері з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», BioRad, США. Загальні клінічні, біохімічні, серологічні та молекулярно-генетичні дослідження виконувалися у акредитованих лабораторіях: клініко-діагностичних лабораторіях обласної клінічної інфекційної лікарні (КНП «ОКІЛ» ЗОР) м. Ужгорода та приватних лабораторіях «Діла» та «Астра-Діа». Також визначали рівень Zn у сироватці крові пацієнтів, де за норму вважали рівень 0,553-1,046 мг/л. Залежно від рівня Zn пацієнти були розподілені на 2 групи: до I групи увійшли хворі зі зниженим рівнем Zn ($n=42$, частка чоловіків – 52,4% (22/42), жінок – 47,6% (20/42), середній вік – $47,0 \pm 11,8$ року) і до II групи – хворі, у яких рівень Zn сироватки був у межах норми ($n=46$, частка чоловіків – 43,5% (20/46), жінок – 56,5% (26/46), середній вік – $49,0 \pm 10,7$ року). Досліджувані групи були однорідні за статтю ($\chi^2=0,386$, $df=1$, $p=0,534$) та віком ($U=888$, $p=0,514$). Тривалість ХГС у 76,4% хворих складала в середньому $9,8 \pm 0,3$ року, а у 23,6% хворих – ХГС виявлений вперше. У всіх пацієнтів був 1b генотип HCV.

Аналізували такі біохімічні показники крові: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загальний білірубін (ЗагБіл), загальний білок (ЗагБ), альбумін (Альб). Ступінь фіброзу печінки у 52,3% (46/88) пацієнтів визначали неінвазивним методом діаг-



ностики Fibro/ActiTest (проводився в акредитованій лабораторії «Діла» згідно критеріїв, запропонованих розробниками методу), а у 47,7% (42/88) пацієнтів за результатами методу непрямой фіб्रोеластометрії 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). Фіброз печінки оцінювали по шкалі METAVIR, де ступінь F0 відповідає відсутності фіброзу, ступінь F1 – портальний фіброз без утворення септ, F2 – портальний фіброз із поодинокими септами, F3 – множинні порто-центральної септи без ознак цирозу, F4 – цироз печінки. Ступінь активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення АлАТ за міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994 р.). У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі "STATFAX" за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США), згідно інструкцій, що є в наборах із реагентами. Рівень колагену IV (КолIV) у сироватці крові досліджували імуноферментним методом з використанням наборів Argutus Collagen IV (Німеччина) для його кількісного визначення, згідно інструкцій, що є в наборах із реагентами.

Усі хворі отримували специфічну противірусну терапію: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів, із оцінкою ефективності лікування та визначенням вірусного навантаження в динаміці. Біохімічні лабораторні показники, рівні Zn, цитокінів та колагену IV визначали до лікування та через 8 і 12 тижнів після початку лікування.

Дослідження виконувалися за особистою підписаною згодою хворих та згідно методичних рекомендацій Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.), законам України, відповідним положенням ВООЗ та схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/4 від 07.09.2021 р.), а всі хто брав участь були ознайомленими і, як наслідок, дали згоду у погоджувальному листі, структура якого відповідала офіційно узгодженій.

Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5 із використанням U-критерію Манна-Уїтні, критерію Фрідмана та критерію Дарбіна-Коновера. Нормальність розподілу інтервальних змінних оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Середні значення зображали у вигляді $M \pm SD$ та $Me (Q_1; Q_3)$ залежно від розподілу даних. За критичний рівень вірогідності вважали $\alpha=0,05$.

Результати досліджень

У обстежених хворих мав місце латентний перебіг ХГС з наступними клінічними синдромами та симптомами: астеновегетативний, диспептичний, артралгії, загальна слабкість, зниження працездатності, періодично важкість в правому підребер'ї, свербіж шкіри, та з різним ступенем активності печінкових ферментів.

Після завершення терапії препаратами прямої противірусної дії (ПППД), на 12 тижні лікування 3 пацієнти з I групи та 2 пацієнти з II групи не змогли досягти стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), а в одного пацієнта I групи до 24 тижнів лікування з'явився рецидив захворювання. Таким чином, ефективність ПППД у вигляді СВВ у I групі хворих склала 90,5%, а у II групі – 95,7%. Зміну біохімічних параметрів та рівня Zn у динаміці у досліджуваних групах наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Середні значення біохімічних лабораторних показників та рівня Zn у динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень	Через 8 тижнів	Через 12 тижнів
Zn мг/л	I	0,494 (0,440; 0,531)	0,558 (0,503; 0,664)*	0,669 (0,558; 0,836)*
	II	0,710 (0,629; 0,839)#	0,787 (0,661; 0,902)#	0,754 (0,644; 0,861)
АлАТ Од/л	I	88,2 (48,4; 139,7)	30,1 (22,4; 42,2)*	25,8 (18,7; 32,7)*
	II	49,7 (35,4; 98,7)#	29,6 (19,8; 36,5)*	24,5 (16,7; 33,1)*
АсАТ Од/л	I	72,1 (43,8; 120,4)	27,0 (17,2; 35,1)*	28,6 (15,6; 32,4)*
	II	44,8 (34,9; 83,7)#	24,7 (18,8; 34,5)*	23,2 (18,4; 29,9)*
ЗагБіл мкмоль/л	I	13,7 (11,1; 15,6)	11,1 (7,8; 13,8)*	11,6 (8,5; 16,9)
	II	12,8 (10,1; 19,5)	14,6 (11,5; 17,9)#	12,8 (10,3; 16,3)



Продовження табл. 1

γ-ГТП Од/л	I	46,3 (25,3; 85,3)	42,8 (23,5; 53,9)	43,6 (26,8; 50,9)
	II	33,0 (20,3; 53,5)	37,0 (26,8; 46,2)	35,2 (24,0; 48,1)
ЛФ Од/л	I	86,2 (64,8; 107,2)	77,8 (60,6; 91,1)	69,0 (56,0; 88,0)*
	II	77,2 (52,4; 94,1)	72,4 (57,3; 88,7)	71,5 (49,9; 85,7)
ЗагБ г/л	I	68,6 (65,4; 75,0)	73,3 (68,8; 79,6)*	75,8 (71,0; 80,2)*
	II	72,2 (67,8; 77,3)#	75,1 (69,3; 81,3)	75,4 (68,9; 79,7)
Альб г/л	I	37,3 (32,6; 44,3)	40,3 (36,7; 44,3)*	44,0 (38,4; 47,1)*
	II	41,7 (37,5; 44,5)	41,9 (38,1; 45,9)	41,4 (38,4; 44,2)

Примітка: # – статистично вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$), * – статистично вірогідна зміна показників у динаміці, порівняно з вихідним рівнем у кожній групі ($p < 0,05$).

Загалом спостерігали зниження активності амінотрансфераз та підвищення рівнів Zn, загального білку та альбуміну в обох гру-

пах. Частка пацієнтів із нормалізацією лабораторних показників у динаміці зображена у таблиці 2.

Таблиця 2

Частка пацієнтів із нормальним рівнем лабораторних показників у динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень I (n=42), II (n=46)	Через 8 тижнів I (n=42), II (n=46)	Через 12 тижнів I (n=39), II (n=44)
		абс/%	абс/%	абс/%
Zn	I	0/0	22/52,4	30/76,9
	II	46/100	46/100	44/100
АлАТ	I	11/26,2	35/83,3	38/97,4
	II	23/50,0	40/87,0	44/100
АсАТ	I	10/23,8	33/78,6	36/92,3
	II	19/41,3	38/82,6	42/95,5
ЗагБіл	I	35/83,3	39/92,9	38/97,4
	II	37/80,4	44/95,7	43/97,7
γ-ГТП	I	25/59,5	33/78,6	35/89,7
	II	38/82,6	43/93,5	44/100
ЛФ	I	30/71,4	38/90,4	36/92,3
	II	40/87,0	44/95,7	44/100
ЗагБ	I	35/83,3	39/92,9	37/94,9
	II	43/93,5	46/100	44/100
Альб	I	26/61,9	32/76,2	35/89,7
	II	38/82,6	44/95,7	43/97,7

Встановлено, що рівень Zn сироватки у пацієнтів I групи мав тенденцію до підвищення як на 8-му, так і 12-му тижні спостереження ($\chi^2=61,7$, $df=2$, $p < 0,001$). Так через 8 тижнів лікування рівень Zn зріс на 13,0%, а через 12 тижнів на 35,4% від вихідного рівня. Однак у 9 із 39 (23,1%) хворих I групи рівень Zn на 12 тижні спостереження залишався нижче нор-

ми, з найнижчим показником 0,440 мг/л та всі вони мали ступінь фіброзу печінки F3-F4. Навпаки, у пацієнтів II групи середній рівень Zn знаходився на постійному рівні без змін у динаміці ($\chi^2=1,14$, $df=2$, $p=0,567$), однак був статистично вірогідно вищим до початку лікування ($p < 0,001$) та через 8 тижнів від початку лікування ($p < 0,001$), порівняно із пацієнтами



I групи. На 12 тижні спостереження відзначали відсутність статистично вірогідної різниці щодо рівня Zn сироватки між досліджуваними групами ($p=0,075$).

Отримані дані щодо рівня Zn частково узгоджуються із рядом інших досліджень. Так, у дослідженні Suda et al. 2019 [17] дефіцит Zn спостерігався у 87,1% (27/31) пацієнтів із ХГС та HCV-асоційованим цирозом печінки у стадії компенсації. До початку лікування ПППД у даних пацієнтів сироватковий Zn сильно корелював з сироватковим альбуміном. Однак після завершення лікування рівень Zn в сироватці крові швидко зріс, порівняно із рівнем альбуміну, а під час контрольного обстеження через 12 тижнів після лікування кореляція між Zn та альбуміном стала слабкою. Тобто підвищення рівня Zn в сироватці крові не є результатом збільшення рівня альбуміну, транспортного білка Zn, а безпосередньо пов'язано з лікуванням ПППД. Такі ж результати були продемонстровані авторами в іншому подібному дослідженні [18]. Отже, інгібування неструктурних білків NS3 і NS5A HCV ПППД може бути пов'язане з підвищенням рівня Zn в сироватці крові у пацієнтів з ХГС. Результати дослідження Ko et al. 2018 [3], де було оцінено зміну рівня Zn та його зв'язок із іншими параметрами крові у пацієнтів із ХГС, які отримували терапію ПППД і які досягли стійкої вірусологічної відповіді, показали, що 48,4% (46/95) пацієнтів мали дефіцит Zn до початку терапії, а після проведеного лікування знижений рівень Zn залишався у 16,8% (16/95) пацієнтів. У нашому дослідженні знижений рівень до початку лікування спостерігали у 47,7% пацієнтів (42/88), а після лікування – у 10,8% (9/83) пацієнтів.

Нормалізацію рівня амінотрансфераз на 12 тижні лікування спостерігали у більш ніж 90% пацієнтів у обох групах. Встановлено статистично вірогідне зниження активності АлАТ у динаміці у пацієнтів I групи ($\chi^2=39,7$, $df=2$, $p<0,001$): у 2,9 разу через 8 тижнів ($p<0,001$) та у 3,4 разу через 12 тижнів ($p<0,001$), порівняно з вихідним рівнем. Аналогічно знижувалась активність АсАТ ($\chi^2=45,1$, $df=2$, $p<0,001$): у 2,7 разу через 8 тижнів ($p<0,001$) та у 2,5 разу через 12 тижнів ($p<0,001$), порівняно з вихідним рівнем. Хоча у пацієнтів I групи вихідні рівні АлАТ та АсАТ були вірогідно вищі, ніж у пацієнтів II групи ($p=0,019$ та $p=0,024$

відповідно), у пацієнтів II групи також спостерігали вірогідне зниження активності АлАТ ($\chi^2=44,2$, $df=2$, $p<0,001$) та АсАТ ($\chi^2=51,5$, $df=2$, $p<0,001$) у динаміці.

Істотних змін у середніх рівнях загального білірубіну, активності γ -ГТП та ЛФ у динаміці в обох групах при множинному порівнянні не спостерігали ($p>0,05$). Однак було виявлено статистично вірогідну тенденцію до зниження активності ЛФ ($\chi^2=6,54$, $df=2$, $p=0,038$) і загального білірубіну ($\chi^2=6,05$, $df=2$, $p=0,049$) у пацієнтів I групи.

Спостерігали вірогідне підвищення рівня загального білка у динаміці у пацієнтів I групи ($\chi^2=11,4$, $df=2$, $p=0,003$): на 6,9% через 8 тижнів ($p=0,005$) та на 10,5% через 12 тижнів ($p=0,002$), порівняно з вихідним рівнем. Аналогічно підвищувався рівень альбуміну ($\chi^2=12,3$, $df=2$, $p=0,002$): на 8,0% через 8 тижнів ($p=0,012$) та на 18,0% через 12 тижнів ($p<0,001$), порівняно з вихідним рівнем. Навпаки, у пацієнтів II групи статистично вірогідного підвищення рівнів загального білку ($\chi^2=3,76$, $df=2$, $p=0,153$) та альбуміну ($\chi^2=0,0455$, $df=2$, $p=0,978$) не встановлено, однак вихідний рівень загального білку у пацієнтів II групи був вищим на 5,2%, порівняно з пацієнтами I групи ($p=0,020$). Такі дані узгоджуються з результатами ряду досліджень, де вказано, що ПППД пригнічують запалення печінки та вироблення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, що призводило до підвищення рівня альбуміну та Zn в сироватці крові [11, 19].

За час спостереження відзначали нормалізацію рівнів цитокінів у динаміці в обох групах (табл. 3). Встановлено статистично вірогідне зниження рівня ІЛ-1 β в динаміці як у пацієнтів I групи ($\chi^2=60,7$, $df=2$, $p<0,001$), так і у пацієнтів II групи ($\chi^2=57,5$, $df=2$, $p<0,001$). Рівень ІЛ-1 β у пацієнтів I групи знизився у 1,8 разу на 8 тижні спостереження та у 3,8 разів на 12 тижні, порівняно з вихідним рівнем. У пацієнтів II групи зниження було у 1,9 разу на 8-му тижні та у 2,7 разу на 12-му тижні, порівняно з вихідним рівнем. Однак вихідний рівень ІЛ-1 β був у 1,5 разу вищим у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn (30,44 (25,29; 38,83) пг/мл проти 20,32 (18,87; 22,72) пг/мл, $p<0,001$), порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем Zn.

Таблиця 3

Середні значення рівнів цитокінів і колагену IV у динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень	Через 8 тижнів	Через 12 тижнів
ІЛ-1β пг/мл	I	30,44 (25,29; 38,83)	16,81 (6,53; 27,56)*	7,93 (5,51; 12,53)*
	II	20,32 (18,87; 22,72)#	10,29 (5,42; 18,70)*	7,40 (3,99; 10,79)*
ІЛ-4 нг/мл	I	6,05 (4,52; 7,09)	2,06 (0,25; 4,99)*	0,30 (0,22; 0,40)*
	II	9,02 (7,68; 10,45)#	0,37 (0,22; 4,93)*	0,26 (0,18; 0,33)*
ІЛ-6 пг/мл	I	18,55 (16,44; 20,38)	8,59 (5,36; 15,40)*	5,72 (4,25; 8,78)*
	II	13,63 (10,88; 15,38)#	6,92 (4,19; 13,26)*	5,75 (3,32; 7,77)*
ФНП-α пг/мл	I	145,1 (133,5; 163,8)	88,7 (25,0; 134,3)*	34,9 (4,1; 107,5)*
	II	128,5 (111,4; 137,0)#	51,7 (3,7; 106,9)#*	4,1 (2,2; 52,6)#*
Колаген IV мкг/л	I	182,9 (135,2; 227,0)	165,3 (126,3; 213,1)*	141,9 (111,9; 208,6)*
	II	148,4 (127,0; 198,7)#	137,6 (112,2; 195,9)#*	124,5 (103,1; 172,1)*

Примітка: # – статистично вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$), * – статистично вірогідна зміна показників у динаміці, порівняно з вихідним рівнем у кожній групі ($p < 0,05$).

Вихідний рівень ІЛ-6 у пацієнтів I групи був статистично вірогідно вищим у 1,4 разу, порівняно з пацієнтами II групи (18,55 (16,44; 20,38) пг/мл проти 13,63 (10,88; 15,38), $p < 0,001$). Спостерігали зниження рівня ІЛ-6 у динаміці як у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn ($\chi^2 = 53,3$, $df = 2$, $p < 0,001$), так і у пацієнтів з нормальним рівнем Zn ($\chi^2 = 50,9$, $df = 2$, $p < 0,001$): на 8-му тижні спостереження у 2,2 разу в пацієнтів I групи і у 1,9 разу в пацієнтів II групи, та на 12-му тижні – у 3,2 разу в пацієнтів I групи і у 2,4 разу в пацієнтів II групи, порівняно з вихідним рівнем.

Більш виражену тенденцію до зниження в динаміці відзначали щодо рівня ІЛ-4, особливо у II групі, при тому, що у пацієнтів II групи вихідний рівень ІЛ-4 був у 1,5 разу вищим, ніж у пацієнтів I групи (9,02 (7,68; 10,45) нг/мл проти 6,05 (4,52; 7,09) нг/мл, $p < 0,001$). Для пацієнтів I групи через 8 тижнів зниження рівня ІЛ-4 було у 2,9 разу, а через 12 тижнів у 20,2 разу, порівняно з вихідним рівнем ($\chi^2 = 54,2$, $df = 2$, $p < 0,001$). Напроти, у пацієнтів II групи спостерігали зниження рівня ІЛ-4 через 8 тижнів у 24,4 разу

та через 12 тижнів у 34,7 разу, порівняно з вихідним рівнем ($\chi^2 = 66,3$, $df = 2$, $p < 0,001$).

Зміни рівня ФНП-α у динаміці, порівняно з вихідним рівнем, були такими: у пацієнтів I групи через 8 тижнів спостерігали його зниження у 1,6 разу і через 12 тижнів у 4,2 разу ($\chi^2 = 60,7$, $df = 2$, $p < 0,001$), та у пацієнтів II групи – зниження через 8 тижнів у 2,4 разу і через 12 тижнів у 31,3, разу ($\chi^2 = 66,5$, $df = 2$, $p < 0,001$). Слід зазначити, що на відміну від рівнів досліджуваних інтерлейкінів, у яких статистичну різницю між групами через 8 і 12 тижнів не відзначали ($p > 0,05$), середній рівень ФНП-α вірогідно відрізнявся між групами в динаміці як на вихідному рівні (145,1 (133,5; 163,8) пг/мл проти 128,5 (111,4; 137,0) пг/мл, $p < 0,001$), так і на 8-му і 12-му тижнях спостереження (88,7 (25,0; 134,3) пг/мл проти 51,7 (3,7; 106,9) пг/мл, $p = 0,044$ та 34,9 (4,1; 107,5) пг/мл проти 4,1 (2,2; 52,6) пг/мл, $p = 0,012$, відповідно).

Загалом спостерігали більш швидку і виражену нормалізацію рівня цитокінів у динаміці у пацієнтів із нормальним рівнем Zn, порівняно із пацієнтами із зниженим рівнем Zn (табл. 4).



Таблиця 4

Частка пацієнтів із нормальним рівнем цитокінів та колагену IV в динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень I (n=42), II (n=46)	Через 8 тижнів I (n=42), II (n=46)	Через 12 тижнів I (n=39), II (n=44)
		abc/%	abc/%	abc/%
ІЛ-1β	I	0/0	19/45,2	29/74,4
	II	0/0	24/52,3	36/81,1
ІЛ-6	I	0/0	22/52,4	31/79,5
	II	5/10,9	29/63,0	39/88,6
ІЛ-4	I	0/0	19/45,2	30/76,9
	II	0/0	26/56,5	37/84,1
ФНП-α	I	0/0	10/23,8	18/46,2
	II	0/0	20/43,5	28/63,6
КолIV	I	5/11,9	8/19,0	13/33,3
	II	11/23,9	17/36,9	21/47,7

Отримані нами результати щодо зниження рівнів ІЛ-6 та ФНП-α частково узгоджуються з дослідженням Villani et al. 2016 [19], де у хворих на ХГС після проведеної терапії ПППД відзначали зниження рівнів ІЛ-10 та ФНП-α в динаміці, зниження рівня ІЛ-6 (однак статистично незначиме), а рівень ІЛ-8 знаходився на стаціонарному рівні. У дослідженні Radmanić et al. 2022 [20] у 56 хворих на ХГС вивчали цитокіновий профіль (12 показників) та 13 факторів росту до, під час лікування ПППД та після стійкої вірусологічної відповіді. Було продемонстровано, що більшість цитокінів мали однакові концентрації до лікування, через 4 та 8 тижнів терапії та через 12 тижнів після лікування ПППД (у тому числі ІЛ-6 та ФНП-α), за винятком ІЛ-10, який демонстрував стійке зниження у динаміці, однак вихідні концентрації досліджуваних цитокінів були відносно низькими. У подібному дослідженні Ribeiro et al. 2021 [21], де вивчали рівні прозапальних та регуляторних цитокінів, факторів росту і хемокинів, було продемонстровано раннє зниження (8-12 тижнів під час лікування ПППД) рівня ІЛ-6 та пізнє зниження (12-24 тижні після лікування ПППД) ІЛ-1β, ІЛ-4 і ФНП-α у хворих на ХГС, що частково узгоджується з результатами нашого дослідження.

На фоні лікування відзначали вірогідну тенденцію до зниження рівня колагену IV як у пацієнтів I групи ($\chi^2=26,9$, $df=2$, $p<0,001$), так і

у пацієнтів II групи ($\chi^2=20,2$, $df=2$, $p<0,001$). Рівень колагену IV у пацієнтів зі зниженим вмістом Zn сироватки через 8 тижнів знизився на 10,6%, а через 12 тижнів на 28,9%, порівняно з вихідним рівнем. У пацієнтів з нормальним вмістом Zn сироватки рівень колагену IV знизився на 7,8% через 8 тижнів та на 19,2% через 12 тижнів, порівняно з вихідним рівнем. Проте рівень колагену IV до лікування та через 8 тижнів після лікування був вірогідно вищим у пацієнтів I групи, порівняно пацієнтами II групи (182,9 (135,2; 227,0) мкг/л проти 148,4 (127,0; 198,7) мкг/л, $p=0,036$ та 165,3 (126,3; 213,1) мкг/л проти 137,6 (112,2; 195,9) мкг/л, $p=0,045$, відповідно). Слід зазначити, що на 12-му тижні спостереження нормалізацію рівня колагену IV спостерігали у 33,3% (13/39) пацієнтів I групи, порівняно з 47,7% (21/44) пацієнтів II групи.

Висновки

Ефективність противірусної терапії ПППД у вигляді СВВ у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn є нижчою, ніж у хворих із нормальним рівнем Zn (90,5% і 95,7% відповідно). У 76,9% хворих на ХГС із дефіцитом Zn успішна ПППД супроводжується нормалізацією його рівнів.

У хворих на ХГС із нормальним рівнем Zn противірусна терапія ПППД веде до більш швидкого та вірогідного усунення дисбалансу цитокінів, ніж у хворих на ХГС із дефіци-

том Zn ($p < 0,05$). Успішна протівірусна терапія ППД супроводжується вірогідною тенденцією до зниження рівня колагену IV у всіх хворих на ХГС ($p < 0,001$), з частішим його переважанням у хворих з нормальним рівнем Zn (47,7% проти 33,3%).

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані свідчать про ймовірну залежність ефективності протівірусної терапії ППД у хворих на ХГС від рівнів Zn, що потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021, Hepatitis C, World Health Organization, viewed 5 February 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
3. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
4. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
5. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
6. Reda R, Abbas AA, Mohammed M, El Fedawy SF, Ghareeb H, El Kabarity RH, Abo-Shady RA, Zakaria D. The interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease. *Journal of immunology research*. 2015 Oct 4;2015. doi: 10.1155/2015/846348
7. Abbasinazari M, Alavian SM, Behnava B, Asgharinia M, Salimi S, Keshvari M, Mehrnoush L, Karim P. Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis C and Beta thalassemia major, a pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014 Dec;8(12):HC16. doi: 10.7860/JCDR/2014/10403.5305
8. Sevastianos VA, Voulgaris TA, Dourakis SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;14(1):27-37. doi: 10.1080/17474124.2020.1708191
9. Aydemir T.B., Cousins R.J. The Multiple Faces of the Metal Transporter ZIP14 (SLC39A14) *J. Nutr*. 2018;148:174–184. doi: 10.1093/jn/nxx041.
10. Yuasa K., Naganuma A., Sato K., Ikeda M., Kato N., Takagi H., Mori M. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. *Liver Int*. 2006;26:1111–1118. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01352.x.
11. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The Significance of Zinc in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients*. 2022 Nov 17;14(22):4855. doi: 10.3390/nu14224855.
12. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr*. 2022 Dec 8;9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500. PMID: 36570149; PMCID: PMC9772031.
13. Gupta SHH, Read S, Wijaya R, George J, Ahlenstiel G. The effect of fibrosis and direct-acting antiviral therapy on serum zinc levels in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018, 33, 34-81.
14. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr. Res*. 2020;74:1–9. doi: 10.1016/j.nutres.2019.11.009
15. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104
16. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 51 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>
17. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatol Res*. 2019 Nov;49(11):1353-1356. doi: 10.1111/hepr.13409



18. Shirahashi R, Suda T, Tamano M. Hypozincemia in Chronic Hepatitis C Is Improved with Viral Clearance by Direct-acting Antiviral Agents. *Intern Med.* 2021;60(5):675-680. doi: 10.2169/internalmedicine.5738-20
19. Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, Tamborra R, Piscazzi A, Landriscina M, Vendemiale G, Serviddio G. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment. *PLoS ONE.* 2016;11:e0167934. doi: 10.1371/journal.pone.0167934
20. Radmanić L, Bodulić K, Šimić P, Vince A, Lepej SŽ. The Effect of Treatment-Induced Viral Eradication on Cytokine and Growth Factor Expression in Chronic Hepatitis C. *Viruses.* 2022 Jul 24;14(8):1613. doi: 10.3390/v14081613
21. Ribeiro IG, Coelho-Dos-Reis JGA, Fradico JRB, Costa-Rocha IAD, Silva LD, Fonseca LADS, Stancioli RCS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Teixeira R. Remodeling of immunological biomarkers in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antiviral therapy. *Antiviral Res.* 2021 Jun;190:105073. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105073

REFERENCES

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021, Hepatitis C, World Health Organization, viewed 5 February 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis.* 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
3. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients.* 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
4. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells.* 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
5. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research.* 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
6. Reda R, Abbas AA, Mohammed M, El Fedawy SF, Ghareeb H, El Kabarity RH, Abo-Shady RA, Zakaria D. The interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease. *Journal of immunology research.* 2015 Oct 4;2015. doi: 10.1155/2015/846348
7. Abbasnazari M, Alavian SM, Behnava B, Asgharinia M, Salimi S, Keshvari M, Mehrnoush L, Karim P. Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis C and Beta thalassemia major, a pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR.* 2014 Dec;8(12):HC16. doi: 10.7860/JCDR/2014/10403.5305
8. Sevastianos VA, Voulgaris TA, Dourakis SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;14(1):27-37. doi: 10.1080/17474124.2020.1708191
9. Aydemir T.B., Cousins R.J. The Multiple Faces of the Metal Transporter ZIP14 (SLC39A14) J. *Nutr.* 2018;148:174–184. doi: 10.1093/jn/nxx041.
10. Yuasa K, Naganuma A, Sato K, Ikeda M, Kato N, Takagi H, Mori M. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. *Liver Int.* 2006;26:1111–1118. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01352.x.
11. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The Significance of Zinc in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients.* 2022 Nov 17;14(22):4855. doi: 10.3390/nu14224855.
12. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr.* 2022 Dec 8;9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500. PMID: 36570149; PMCID: PMC9772031.
13. Gupta SHH, Read S, Wijaya R, George J, Ahlenstiel G. The effect of fibrosis and direct-acting antiviral therapy on serum zinc levels in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018, 33, 34-81.
14. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr. Res.* 2020;74:1–9. doi: 10.1016/j.nutres.2019.11.009
15. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis



- C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104
16. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2021 № 51 «Pro zatverdzhennia standartiv medychnoi dopomohy pry virusnomu hepatyti C u doroslykh» [On the approval of health care standards for viral hepatitis C in adults] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>
 17. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatol Res*. 2019 Nov;49(11):1353-1356. doi: 10.1111/hepr.13409
 18. Shirahashi R, Suda T, Tamano M. Hypozincemia in Chronic Hepatitis C Is Improved with Viral Clearance by Direct-acting Antiviral Agents. *Intern Med*. 2021;60(5):675-680. doi: 10.2169/internalmedicine.5738-20
 19. Villani R., Facciorusso A., Bellanti F, Tamborra R., Piscazzi A., Landriscina M., Vendemiale G., Serviddio G. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment. *PLoS ONE*. 2016;11:e0167934. doi: 10.1371/journal.pone.0167934
 20. Radmanić L, Bodulić K, Šimičić P, Vince A, Lepej SŽ. The Effect of Treatment-Induced Viral Eradication on Cytokine and Growth Factor Expression in Chronic Hepatitis C. *Viruses*. 2022 Jul 24;14(8):1613. doi: 10.3390/v14081613
 21. Ribeiro IG, Coelho-Dos-Reis JGA, Fradico JRB, Costa-Rocha IAD, Silva LD, Fonseca LADS, Stancioli RCS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Teixeira R. Remodeling of immunological biomarkers in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antiviral therapy. *Antiviral Res*. 2021 Jun;190:105073. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105073

Отримано 14.12.2022 р.