



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Rozprawa doktorska

**Wpływ leczenia przeciwwirusowego
na wybrane funkcje psychomotoryczne
u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.**

lek. Anna Grabińska

Promotor: prof. zw. dr hab. nauk med. Krzysztof Simon

Wrocław, 2023

*Niniejszą pracę dedykuję Mamie,
która zawsze wspierała mnie na poszczególnych etapach edukacji
i motywowała do rozwoju naukowego,
ale która nie doczekała finału prac nad niniejszą rozprawą.*

*Dziękuję moim Najbliższym - mężowi Maćkowi, córce Zosi i synom Adamowi i Jankowi
za okazaną cierpliwość, miłość i wsparcie.*

*Ogromne podziękowania należą się mojemu nieocenionemu promotorowi,
prof. Krzysztofowi Simonowi,
za nieustanne czuwanie nad postępem badań,
dzielenie się cennymi radami, a także niespożytą energią i zapalem.*

*Bez wsparcia i pomocy
ordynatora Grzegorza Madeja
i moich wspaniałych Współpracowników
z II Oddziału Chorób Zakaźnych WSS im. J. Gromkowskiego,
również nie udało by mi się sfinalizować prac.*

Dziękuję!

Spis treści.

Wykaz najczęściej używanych skrótów.....	7
Wykaz tabel, wykresów i rycin.....	10
1 Wstęp.....	16
1.1 Epidemiologia zakażenia HCV w Polsce i na świecie.....	17
1.2 Historia naturalna zakażenia HCV.....	18
1.3 Zaburzenia struktury i funkcji układu nerwowego w przebiegu zakażenia HCV	19
1.4 Wpływ zakażenia HCV na funkcje psychomotoryczne.....	21
2 Cel i założenia pracy.....	26
3 Materiał.....	27
3.1 Grupa badana.....	27
3.2 Grupa kontrolna.....	28
4 Metody.....	29
4.1 Ocena społeczno-demograficzna i antropometryczna grupy badanej i kontrolnej	29
4.2 Ocena hepatologiczna grupy badanej.....	29
4.3 Badania laboratoryjne.....	30
4.4 Test łączenia liczb.....	31
4.5 Badanie aparatem krzyżowym.....	32
4.6 Analiza statystyczna.....	36
5 Wyniki.....	37
5.1 Wstęp.....	37
5.2 Charakterystyka społeczno-demograficzna i antropometryczna grupy badanej i kontrolnej.....	38
5.3 Ocena hepatologiczna grupy badanej.....	40
5.4 Badania laboratoryjne.....	42
5.5 Test łączenia liczb.....	45

5.6 Badanie aparatem krzyżowym.....	46
5.7 Analiza statystyczna	49
5.7.1 Ewolucja wyników testów psychomotorycznych u pacjentów poddawanych terapii zakażenia HCV	49
5.7.2 Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi a uzyskanymi wynikami testów psychomotorycznych	69
5.7.3 Wpływ płci na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.....	94
5.7.4 Wpływ wieku na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.....	100
5.7.5 Wpływ genotypu HCV na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.....	101
5.7.6 Wpływ zaawansowania włóknienia wątroby na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.....	103
5.7.7 Wpływ szybkości osiągnięcia negatywizacji HCV RNA na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.....	104
5.7.8 Wpływ BMI i uprawnień do prowadzenia pojazdów mechanicznych na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.....	105
5.8 Obserwacje szczególnych pacjentów.....	107
5.9 Podsumowanie uzyskanych wyników badań.....	110
6 Dyskusja.....	111
6.1 Wprowadzenie.....	111
6.2 Wpływ leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV (ze szczególnym uwzględnieniem DAA) na zdrowie i funkcjonowanie chorych.....	111
6.2.1 Ustąpienie krioglobulinemii.....	112
6.2.2 Poprawa tolerancji glukozy.....	113
6.2.3 Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.....	113
6.2.4 Wzrost masy ciała.....	113
6.2.5 Zmniejszenie ryzyka HCC.....	114
6.2.6 Poprawa jakości życia, nastroju, zmniejszenie ryzyka depresji.....	114

6.3 Funkcje psychomotoryczne u chorych zakażonych HCV we wczesnych stadiach historii naturalnej choroby.....	115
6.4 Zastosowanie testu łączenia liczb w praktyce klinicznej.....	118
6.5 Zastosowanie aparatu krzyżowego w praktyce klinicznej.....	119
6.6 Wpływ zakażenia HCV na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych.....	122
6.6.1 Encefalopatia wątrobowa.....	122
6.6.2 Minimalna encefalopatia wątrobowa.....	123
6.6.3 Regulacje prawne	124
6.6.4 Populacja pacjentów zakażonych HCV bez marskości wątroby.....	125
6.7 Ograniczenia i zalety pracy.....	125
7 Wnioski.....	127
8 Bibliografia.....	128
9 Streszczenie.....	139
10 Summary.....	142

Wykaz najczęściej używanych skrótów.

1H-MRS (ang. *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*) - protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego

ACLD (ang. *Advanced Chronic Liver Disease*) - zaawansowana przewlekła choroba wątroby

AlAT - aminotransferaza alaninowa

AspAT - aminotransferaza asparaginianowa

BMI (ang. *Body Mass Index*) - indeks masy ciała

Ca (łac. *Calcium*) - wapń

COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) – choroba wywołana przez koronawirus-19

DAA (ang. *Direct Acting Antivirals*) - leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

DM II (ang. *Diabetes Mellitus T. II*) - cukrzyca t. II

ETR (ang. *End Of Treatment Response*) - odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii

G (ang. *Grading*) - aktywność zapalna w tkance wątrobowej

GABA (ang. *Gamma-Aminobutyric Acid*) - kwas gammaaminomasłowy

GLT-1 - transporter glutaminianu-1

Hb - hemoglobina

HBV (ang. *Hepatitis B Virus*) - wirus zapalenia wątroby typu B

HCC (ang. *Hepatocellular Carcinoma*) - rak wątrobowokomórkowy

HCV (ang. *Hepatitis C Virus*) - wirus zapalenia wątroby typu C

HCV-AND (ang. *HCV Associated Neurocognitive Disorder*) - zespół zaburzeń neuropoznawczych związanych z zakażeniem HCV

HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*) - ludzki wirus niedoboru odporności

INR (ang. *International Normalized Ratio*) - Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany

IQ (ang. *Intelligence Quotient*) - iloraz inteligencji

ISHEN (ang. *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*) - Międzynarodowa Organizacja Encefalopatii Wątrobowej i Metabolizmu Ciał Azotowych

IVDU (ang. *Intravenous Drug Users*) - osoby stosujące dożylnie środki psychoaktywne

K (łac. *Kalium*) - potas

MELD (ang. *Model Of End-Stage Liver Disease*) - skala ciężkości przewlekłej choroby wątroby

Mg (łac. *Magnesium*) - magnez

MHE (ang. *Minimal Hepatic Encephalopathy*) - encefalopatia minimalna

Na (łac. *Natrium*) - sód

NAA - N-acetylo-asparaginian

NCT (ang. *Number Connection Test*) - test łączenia liczb

NIZP PZH – PIB - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny - Państwowy Instytut Badawczy

NMDA - kwas N-metylo-D-asparaginowy

NN - niewydolność nerek

NRI- (ang. *Nutritional Risk Index*) - wskaźnik ryzyka niedożywienia

NT - nadciśnienie tętnicze

OHE (ang. *Overt Hepatic Encephalopathy*) - jawna marskość wątroby

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

QOL (ang. *Quality of Life*) - jakość życia

PBMC (ang. *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) - jednojądrzaste komórki krwi obwodowej

PLT (ang. *Platelets*) - płytki krwi

PVT (ang. *Psychomotor Vigilance Task*) - test czujności psychomotorycznej

RBC (ang. *Red Blood Cells*) - krwinki czerwone

RBV - rybawiryna

RNA (ang. *Ribonucleic Acid*) - kwas rybonukleinowy

RT - rozpoczęcie terapii

RT-PCR (ang. *Real Time Polymerase Chain Reaction*) - reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym

SARS-CoV-2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) - drugi koronawirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej

SD (ang. *Standard Deviation*) - odchylenie standardowe

Sek. - sekunda

SVR (ang. *Sustained Virologic Response*) - trwała odpowiedź wirusologiczna

TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym

TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym

WBC (ang. *White Blood Cells*) - krwinki białe

WHO (ang. *World Health Organization*) - Światowa Organizacja Zdrowia

WSS - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

Wykaz tabel, wykresów i rycin.

Ryc. 4.4.1 Test łączenia liczb - Number Connection Test. Zdjęcie poglądowe.	32
Ryc. 4.5.1 Aparat krzyżowy - rysunek poglądowy (materiały producenta).	33
Ryc. 4.5.2 Aparat krzyżowy - rysunek poglądowy (materiały producenta).	33
Ryc. 4.5.3 Przykładowy wynik badania aparatem krzyżowym w trybie swobodnym (materiał własny).	34
Ryc. 4.5.4 Ekran startowy pulpitu maszyny w trybie wymuszonym (materiał własny).	35
Ryc. 4.5.5 Przykładowy wynik badania aparatem krzyżowym w trybie wymuszonym (materiał własny).	35
Tab. 5.2.1 Dane antropometryczne i anamnestyczne charakteryzujące grupę badaną, z podziałem na podgrupy w zależności od ilości punktów protokołu badania, które zostały zrealizowane, oraz grupę kontrolną.	39
Tab. 5.3.1 Dane dotyczące genotypu wirusa HCV, włóknienia wątroby ocenianego w badaniu Fibroscan i w biopsji wątroby oraz zastosowanego leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV w grupie badanej z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych badania i uzyskanego efektu leczenia.	40
Tab. 5.4.1 Wybrane parametry laboratoryjne w grupie badanej i kontrolnej w momencie rozpoczęcia leczenia (wartości średnie \pm odchylenie standardowe oraz odnotowany minimalny i maksymalny wynik każdego badania) z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych badania i uzyskanego efektu leczenia.	42
Tabela 5.5.1 Wyniki testu łączenia liczb na poszczególnych etapach badania z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych i uzyskanego efektu leczenia.	45
Tabela 5.6.1 Wyniki testu krzyżowego na poszczególnych etapach badania z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych i uzyskanego efektu leczenia.	46
Tabela 5.7.1 .1 Wartość p testu Wilcoxa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I a II pomiarem grupy badanej dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II pomiarze wyeliminowali HCV.	50

Tabela 5.7.1.2 Wartość p testu Wilcoxa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I a II pomiarem w grupie badanej (dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II pomiarze wyeliminowali HCV) i w grupie kontrolnej.	51
Wykres 5.7.1.1 Ilustracja wyników czasu realizacji testu łączenia liczb (NCT) w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	52
Wykres 5.7.1.2 Ilustracja wyników całkowitego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	53
Wykres 5.7.1.3 Ilustracja wyników maksymalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	54
Wykres 5.7.1.4 Ilustracja wyników średniego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	55
Wykres 5.7.1.5 Ilustracja wyników minimalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	56
Wykres 5.7.1.6 Graficzna ilustracja wyników liczby trafień w wariancie wymuszonym testu krzyżowego w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	57
Wykres 5.7.1.7 Ilustracja wyników maksymalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie wymuszonym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	58
Wykres 5.7.1.8 Ilustracja wyników średniego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie wymuszonym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	59
Wykres 5.7.1.9 Ilustracja wyników minimalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie wymuszonym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.	60

Wykres 5.7.1.10 Ilustracja zależności pomiędzy czasem realizacji testu łączenia liczb (NCT) przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze a wynikami uzyskiwanymi przez grupę kontrolną.....	61
Wykres 5.7.1.11 Czas całkowity realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	62
Wykres 5.7.1.12 Czas minimalny zarejestrowany w trakcie realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	63
Wykres 5.7.1.13 Czas średni realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	64
Wykres 5.7.1.14 Czas maksymalny realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	65
Wykres 5.7.1.15 Czas minimalny realizacji wariantu wymuszonego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	66
Wykres 5.7.1.16 Czas średni realizacji wariantu wymuszonego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	67
Wykres 5.7.1.17 Czas maksymalny realizacji wariantu wymuszonego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	68
Wykres 5.7.1.18 Ilustracja zależności pomiędzy liczbą trafień w wariantcie wymuszonym testu krzyżowego w grupie badanej w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.	69
Tabela 5.7.2.1/I Wyniki współczynnika korelacji rho Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjenta a jego zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie	

badanej u osób z przynajmniej dwoma pomiarami i negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR)	70
Tabela 5.7.2.1/II Wyniki współczynnika korelacji <i>rho</i> Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjenta a jego zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie badanej u osób z negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).....	73
Tabela 5.7.2.2/I Wyniki współczynnika korelacji <i>rho</i> Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentek a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie kobiet z negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).....	76
Tabela 5.7.2.2/II Wyniki współczynnika korelacji <i>rho</i> Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentek a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie kobiet z negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).....	79
Tabela 5.7.2.3/I Wyniki współczynnika korelacji <i>rho</i> Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentów płci męskiej a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie badanej u mężczyzn z przynajmniej dwoma pomiarami i negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).	82
Tabela 5.7.2.3/II Wyniki współczynnika korelacji <i>rho</i> Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentów płci męskiej a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie badanej u mężczyzn z przynajmniej dwoma pomiarami i negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).	85
Tabela 5.7.2.4/I Wyniki współczynnika korelacji <i>rho</i> Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne osób z grupy kontrolnej a ich zdolnościami motorycznymi.	88
Tabela 5.7.2.4/II Wyniki współczynnika korelacji <i>rho</i> Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne osób z grupy kontrolnej a ich zdolnościami motorycznymi.	91
Tabela 5.7.3.1 Podstawowe statystyki parametrów motorycznych dla całej grupy badanej z podziałem na płeć - pierwszy pomiar (rozpoczęcie terapii).....	94

Tabela 5.7.3.2 Wartość p testu Wilcoxa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I a II pomiarem grupy badanej dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II oznaczeniu dokonali negatywizacji HCV RNA.	95
Tabela 5.7.3.3 Wartość p testu Kruskala-Wallisa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I, II, a III pomiarem grupy badanej dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II lub III oznaczeniu dokonali negatywizacji HCV RNA.	96
Tabela 5.7.3.4 Wartość p testu Wilcoxa dla zmiennych, dla których test Kruskala-Wallisa wykazał, że istnieje przynajmniej jedna istotna różnica pomiędzy pomiarem I, II a III na grupie kobiet.	97
Wykres 5.7.3.1 Rozkład wyników pomiaru czasu całkowitego testu krzyżowego w wariancie swobodnym z podziałem na płeć w punktach kontrolnych I, II i III dla pacjentów z grupy badanej z trzema pomiarami, którzy w punkcie SVR osiągnęli negatywizację HCV RNA; K- kobiety; M-mężczyźni.	98
Wykres 5.7.3.2 Rozkład wyników liczby trafień w wariancie wymuszonym testu krzyżowego z podziałem na płeć w punktach kontrolnych I, II i III dla pacjentów z grupy badanej z trzema pomiarami, którzy w punkcie SVR osiągnęli negatywizację HCV RNA; K- kobiety; M- mężczyźni.	99
Tabela 5.7.3.5 Wyniki p -wartości testu badającego istotność zmiany współczynnika korelacji pomiędzy współczynnikami dla I a II pomiaru przedstawionymi w tabelach 5.7.3.2-5.7.3.4.	100
Tabela 5.7.4.1 Korelacja Spearmana pomiędzy wiekiem a uzyskanymi w momencie rozpoczęcia leczenia wynikami testów psychomotorycznych.	101
Tabela 5.7.5.1 Liczba pacjentów zakażonych poszczególnymi genotypami wirusa HCV.	102
Tabela 5.7.5.2 Wyniki testu Wilcoxa dla równości median wyników testów psychomotorycznych przy podziale ze względu na genotyp HCV 1b lub 3.	102
Tabela 5.7.5.3 Wyniki testu Wilcoxa dla równości median, w grupie pacjentów z genotypem 1b lub 3 HCV, poprawy testów motorycznych pomiędzy I a II pomiarem dla pacjentów którzy dokonali negatywizacji HCV RNA w II pomiarze.	103
Tabela 5.7.6.1 Liczebność grupy prezentującej poszczególne stopnie zaawansowania włóknienia wątroby ocenianego metodą Fibroscan.	104

Tabela 5.7.6.2 Liczebność grupy prezentującej poszczególne stopnie zaawansowania włóknienia wątroby ocenianego metodą biopsji wątroby.	104
Tabela 5.7.7.1 Wyniki testu Wilcoxa dla zależności pomiędzy wynikami poszczególnych parametrów testów psychomotorycznych dla osób z grupy badanej z szybką (w punkcie ETR) i opóźnioną (w punkcie SVR) eliminacją wirusii HCV.....	105
Tabela 5.7.8.1 Klasyfikacja masy ciała pacjentów w oparciu o BMI [kg/m ²] wg WHO.....	106
Tabela 5.7.8.2 Wyniki testu Kruskala-Wallisa dla równości median wyników testów psychomotorycznych po skategoryzowanych wartościach BMI na całej grupie badanej w punkcie początkowym.....	106
Tabela 5.7.8.3 Wyniki testu Wilcoxa dla równości median wyników testów motorycznych ze względu na to czy pacjent posiada uprawnienia kierowcy czy też nie.	107
Tabela 5.8.1 Wyniki testów psychomotorycznych w grupie badanej w I i II pomiarze w odniesieniu do wyników chorej C.M.	109

1 Wstęp.

Pierwsze doniesienia naukowe dotyczące wirusa C zapalenia wątroby (dalej HCV) datowane są na lata '80 XX wieku. Pierwotnie wirusowi temu nadano nazwę *non-A non-B (NANB) hepatitis virus* (Albert Kapikian, Stephen Feinstone, Harvey Alter, Paul Holland, 1989). Używaną obecnie nazwę HCV wprowadził Alfred Prince w tym samym (1989) roku (1) (2).

Przez długie lata w walce z zakażeniem HCV ludzkość dysponowała niedoskonałym i nieprecyzyjnym orężem, jakim są preparaty interferonu alfa stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną i innymi substancjami czynnymi.

Aktualnie wydaje się, że, pomimo braku skutecznych szczepionek profilaktycznych, znajdujemy się na początku ery kończącej czas światowej epidemii zakażeń tym wirusem, co należy wiązać przede wszystkim:

- z postępem wiedzy dotyczącym dróg szerzenia się, manifestacji klinicznych zakażenia HCV i biologii wirusa, co zaowocowało wprowadzeniem wysoce efektywnych terapeutycznie i bezpiecznych klinicznie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA - *direct acting antivirals*);
- ze stosowaniem coraz skuteczniejszych metod dezynfekcji i sterylizacji sprzętu medycznego oraz sumiennej kontroli tych procesów;
- z szerokim zastosowaniem sprzętu jednorazowego w praktyce klinicznej i pozaklinicznej;
- z bezwzględny przestrzeganiem przepisów sanitarnych, epidemiologicznych i diagnostycznych, szczególnie w krwiodawstwie w większości krajów świata;
- a także z wprowadzeniem i konsekwentnym realizowaniem narodowych programów eliminacji HCV.

Z danych WHO wynika, że w wyniku podjętych działań do 2030 roku może dojść do całkowitej eliminacji problemu zakażenia HCV w wielu krajach na świecie, tym niemniej według oceny ekspertów Polska nie ma szans by znaleźć się w tym gronie (3).

1.1 Epidemiologia zakażenia HCV w Polsce i na świecie.

Według aktualnych szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na świecie żyje około 56,8 milionów osób zarażonych HCV (4) (5); ponad 3% globalnej populacji (240 milionów osób) ma wykrywalne przeciwciała anty-HCV (6). U obywateli Polski prewalencja przeciwciał anty-HCV oceniana jest na 0,9-1,1% wzrastając do 2,9% w grupie osób po 65 roku życia (7) (8) (9). Aktywne zakażenie, definiowane reaktywnością w testach wykrywających HCV RNA, potwierdzone jest u średnio 31% osób seropozytywnych (9), a w wymiarze bezwzględnym dotyczy około 0,4% populacji Polski (3). Rocznie do Polskiego Państwowego Zakładu Higieny (PZH) raportowanych jest 1000-3000 nowych zakażeń HCV (10) (11). W latach 2020-2021 liczba zgłaszanych zakażeń uległa zmniejszeniu, co prawdopodobnie ma związek z ograniczeniem dostępu do służby zdrowia, spowodowanym pandemią SARS-CoV2 (12).

Ocenia się, że około 78% osób zakażonych HCV nie jest świadomych nabytej infekcji tym wirusem (13). Wykrywalność zakażeń HCV jest wyższa na terenach miejskich niż wiejskich, co wyznacza dalsze horyzonty i cele diagnostyki przesiewowej. Pewną poprawę w zakresie wykrywalności infekcji HCV przyniosło w 2012 roku ujednoczenie standardów opieki okołoporodowej uwzględniających sytuację epidemiologiczną na terenie Polski i rekomendujących między innymi przesiewowe oznaczenia przeciwciał anty-HCV u kobiet ciężarnych (8). Według stanowiska prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z dnia 30.11.2020 przesiewowe oznaczenie przeciwciał anty-HCV powinno znaleźć się w pakiecie badań zlecanych w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) (14). Zalecenie to zostało wdrożone w dniu 01.07.2022.

Zgodnie z danymi PZH największe ryzyko transmisji zakażenia HCV jest związane z różnorodnymi procedurami medycznymi lub paramedycznymi wykonywanymi bez zachowania należytych standardów. Do transmisji tego zakażenia dochodzi również często w przebiegu wykonywania usług niemedycznych przebiegających z naruszeniem ciągłości skóry z użyciem niesterylnego sprzętu (zabiegi estetyczne, *piercing*, tatuowanie, etc.). Ocenia się że zakażenia HCV w Polsce aż w 80% mają charakter jatrogenny. Kolejną grupę ryzyka stanowią osoby stosujący dożylnie środki odurzające, natomiast mniejsze znaczenie mają zakażenia drogą seksualną (głównie stosunki analne) i wertykalną (8) (9).

Dystrybucja genotypów HCV w populacji polskich pacjentów w ogólnym zarysie odzwierciedla trend ogólnoeuropejski (15). Dominują zakażenia genotypem 1b (81,7%) z tendencją wzrostową w korelacji czasowej. Dalsze miejsca zajmują genotypy 3 (11,3% populacji polskiej) oraz 4 (3,5%) - oba z tendencją do zmniejszania swojego udziału procentowego, a następnie 1a (3,2%). Najrzadziej notowane są infekcje genotypami 2, 5 i 6 ogółem stanowiące zaledwie 0,3% zakażeń HCV w Polsce (16).

Od 01.07.2015 Ministerstwo Zdrowia wprowadziło na listę leków refundowanych wysoce skuteczne preparaty reprezentujące najnowszą grupę bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (ang. *Direct Acting Antivirals*, DAA), co w znamienny sposób wpływa na bieżącą chorobowość związaną z zakażeniem HCV.

Ze środków Ministerstwa Zdrowia finansowanych jest rocznie od 3500 do ponad 10 000 bezinterferonowych kuracji przeciwwirusowych o skuteczności przekraczającej 90%, co stwarza realną możliwość realizacji planu eliminacji zakażenia HCV w Polsce do roku 2050 (17) (18). Niemniej z uwagi na Covid-19 liczba osób leczonych z powodu zakażenia HCV w 2020 i 2021 roku w Polsce istotnie zmalała, co oczywiście zmniejszy szanse na osiągnięcie założonych celów czasowych eliminacji HCV.

1.2 Historia naturalna zakażenia HCV.

Do zakażenia wirusem HCV dochodzi najczęściej drogą krwiopochodną, rzadziej wertykalną lub seksualną. Ostre wirusowe zapalenie wątroby ma w większości przebieg asymptomatyczny lub subkliniczny. Samoistną eliminację HCV obserwuje się wg różnych danych u 14-46% zakażonych; u pozostałych dochodzi do chronicyzacji zakażenia, co zwykle ma obraz przewlekłego zapalenia (19). Ponadto u około 30-40% przewlekle zakażonych może dochodzić do wystąpienia licznych manifestacji pozawątrobowych zakażenia HCV (20) (21) (22).

U co piątej osoby zakażonej aktywnie HCV po 1-3 dekadach dochodzi do rozwoju marskości wątroby (7), co równocześnie wiąże się ze zwiększonym, szacowanym na 1-4% rocznie, ryzykiem rozwoju HCC (pierwotnego raka wątroby). Według danych WHO marskość wątroby o etiologii HCV stanowi jedną z głównych przyczyn rozwoju pierwotnego raka wątrobowokomórkowego na świecie (4) (5) (23), co podlega jednak znacznej zmienności

geograficznej.

Progresja włóknienia oraz dalsze powikłania marskości wątroby mogą zostać spowolnione lub w części ulec regresji po usunięciu czynnika sprawczego jakim w omawianej sytuacji jest wirus HCV (24).

1.3 Zaburzenia struktury i funkcji układu nerwowego w przebiegu zakażenia HCV.

HCV to wirus pierwotnie hepatotropowy, postrzegany najczęściej jako czynnik sprawczy przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby i pozapalnej marskości wątroby. Tym niemniej znanych jest ponad 30 pozawątrobowych manifestacji tego zakażenia (25) (26), w tym zaburzenia czynnościowe i organiczne układu nerwowego. Zjawiska dysfunkcji i uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu zakażenia HCV mogą mieć zróżnicowane podłoże i różnorodne znacznie kliniczne.

Najczęstszym mechanizmem sprawczym tych zaburzeń wydaje się być hiperreaktywność układu immunologicznego wyrażająca się skłonnością do produkcji krioglobulin, kompleksów immunologicznych i autooprzeciwciał.

W dalszej kolejności wymienia się bezpośredni wpływ cyto- i chemokin, generowanych w przebiegu infekcji HCV, na równowagę neuronalną.

Czynnościowe badania neuroobrazowe wykazują zachwianie równowagi w aktywności poszczególnych neuromediatorów w różnych obszarach OUN w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W badaniach autopsyjnych centralnego układu nerwowego osób zakażonych HCV potwierdzono obecność negatywnej nici HCV RNA w obrębie rdzenia przedłużonego, mózdzku i białej istoty podkorowej, co potwierdza replikację wirusa w tych tkankach (27) (28). Sekwencje subpopulacji HCV replikującej w OUN są analogiczne jak w przypadku subpopulacji występującej w tkance chłonnej i PBMC (jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej, ang. *Peripheral Blood Mononuclear Cells*), a inne niż w populacji replikującej w wątrobie (28). Analogia sekwencji stanowi pośredni dowód dla transmisji zakażenia do OUN przez mononukleary krwi obwodowej. Makrofagi, komórki mikrogleju (komórki CD 68+) oraz astrocyty zostały zidentyfikowane jako komórki permissive dla infekcji HCV (29) (30). Zakażenie tych komórek może zaburzać procesy neurotransmisji wskutek indukowanej lokalnie reakcji zapalnej.

Do uszkodzenia obwodowego układu nerwowego wydaje się że dochodzi wyłącznie wtórnie do zjawisk z autoagresji, bowiem w neuronach obwodowych nie potwierdzono replikacji HCV.

Zagadnieniem pośrednim, stanowiącym wyraz ogólnoustrojowego wpływu wirusa HCV na równowagę metaboliczną oraz jednocześnie pokłosie wyżej wymienionych patomechanizmów, są złożone waskulopatie, zmiany miażdżycowe i zapalne naczyń zaopatrujących ośrodkowy układ nerwowy (31).

Krioglobulinemia to najczęstsza pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV. W jej przebiegu dochodzi do odwracalnej precypitacji immunoglobulin w kompartmentach naczyniowych, co powoduje aktywację procesów krzepnięcia i uwolnienie mediatorów zapalnych. Następnie, w miejscu zajętych chorobowo, dochodzi do nagromadzenia komórek zapalnych, głównie komórek wielojądrzastych, a w dalszej kolejności do niedokrwienia zaopatrywanych tkanek z wtórną martwicą i włóknieniem. Dodatkowo wyniki badań przesiewowych na obecność krioglobulin stwierdza się u około 50% pacjentów zakażonych HCV, przy czym choroba objawowa dotyczy około 15-25% chorych (26) (28) (32).

Manifestacje kliniczne krioglobulinemii mogą być zróżnicowane. Najczęściej obserwuje się zmiany skórne, artralgie i mialgie, neuropatie, zarówno centralne, jak i obwodowe oraz uszkodzenie nerek, głównie błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (26) (33).

16-70% chorych zakażonych HCV z krioglobulinemią prezentuje objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, a do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego dochodzi u około 6% pacjentów (28).

Związek infekcji HCV z incydentami uwarunkowanego miażdżycą **niedokrwienia** m.in. ośrodkowego układu nerwowego, jak również ogólnoustrojowych patologii metabolicznych (**cukrzyca typu II, zespół metaboliczny**) został niejednokrotnie potwierdzony i może korelować z poziomem wirerii HCV (28) (31) (32).

Zapalenie mózgu ostre i podostre, zapalenie mózgu i rdzenia, poprzeczne zapalenie rdzenia, defekty neuronalne to szerokie spektrum patologii układu nerwowego, które można powiązać z udowodnioną intratekalną replikacją wirusa HCV, jak i pośrednim jego wpływem - przez inicjację zjawisk autoagresji (31) (34) (35) (36). Uważa się, że docelowymi komórkami dla procesu replikacji wirusa HCV w mózgu są astrocyty, niemniej subpopulacja

wirusa namnażającego się w ośrodkowym układzie nerwowym prezentuje mniejsze zdolności replikacyjne w odniesieniu do tych namnażających się w hepatocytach (34).

Kolejnym istotnym czynnikiem prowadzącym do upośledzenia funkcji układu nerwowego u osób zakażonych HCV mogą być **zaburzenia metabolizmu w tkance mózgowej**, co potwierdzają wyniki protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego, nawet u osób bez zaawansowanej choroby wątroby. Natomiast u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby (ACLD - *Advanced Chronic Liver Disease*), szczególnie z marskością i/lub HCC **nieefektywna neutralizacja metabolitów** (konsekwencja zmniejszenia czynnej masy hepatocytów i obecność połączeń - skrótów naczyniowych), stanowi podłoże rozwoju encefalopatii wątrobowej, co zostało opisane w kolejnym rozdziale.

Demielinizacja (centralna i obwodowa) inicjowana w mechanizmie humoralnym lub, rzadziej, wskutek bezpośredniej cytotoksyczności wirusa HCV, jest zjawiskiem rzadkim. Spektrum manifestacji klinicznych zależne jest od lokalizacji procesu patologicznego. W przypadku demielinizacji obwodowej najczęściej występują zaburzenia czucia, osłabienie siły mięśniowej i arefleksja. Donoszono o progresji demielinizacji także w trakcie prowadzonej interferonoterapii (28) (37).

1.4 Wpływ zakażenia HCV na funkcje psychomotoryczne.

Zakażenie HCV w początkowym stadium choroby przebiega skąpoobjawowo, jednak gruntowna ocena stanu zdrowia chorych, uwzględniająca również ich kondycję psychiczną, wskazuje, że u około 50% pacjentów przewlekle zakażonych HCV dochodzi do wystąpienia licznych subiektywnych dolegliwości (38). Najczęstsze skargi chorych to uczucie "przymglenia", osłabienie, zmęczenie, trudności w koncentracji, czy ogólne obniżenie jakości życia (31) (38), często o zmiennym charakterze i nasileniu, w praktyce klinicznej rzadko interpretowane jako możliwe manifestacje zakażenia HCV.

Powyzsze nieprawidłowości są też oczywiście spodziewanym efektem znacznego upośledzenia funkcji wątroby. Terminalne stadium zaawansowania przewlekłego zakażenia HCV- marskość wątroby - w sposób ewidentny koreluje z bogatą listą objawów neurologicznych oraz psychosomatycznych, które wymieniane są jako typowe symptomy encefalopatii wątrobowej. Patogeneza tego zjawiska wciąż nie jest w pełni wyjaśniona (39).

Udowodnione znaczenie ma gromadzenie neurotoksyn w tkance nerwowej, upośledzenie przekazywania nerwowego w przebiegu zaburzeń metabolicznych, zmiany metabolizmu mózgowego, ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna i wpływ jej mediatorów oraz zmiany w obrębie bariery krew/mózg (40) (41) (42).

Jedną z najistotniejszych i najsilniej udowodnionych ról w patomechanizmie encefalopatii wątrobowej odgrywa hiperamonemia. Upośledzony wychwytywanie amoniaku pochodzącego z metabolizmu białek w przewodzie pokarmowym umożliwia docieranie tego związku do ośrodkowego układu nerwowego. Udział tkanki mięśniowej w wychwycie tego metabolitu w przebiegu marskości wątroby jest zwykle niewielki z uwagi wpisany w jej obraz kliniczny uogólniony zanik masy mięśniowej - sarkopenię. Mózgowy metabolizm ciał azotowych prowadzi do powstawania glutaminy, czemu towarzyszy zmiana osmolarności błony komórkowej astrocytów, co z kolei prowadzi do ich obrzęku, a wtórnie - dysfunkcji tkanki nerwowej. Jest to jedną z koncepcji patomechanizmu encefalopatii wątrobowej (43). Hiperamonemia również w sposób bezpośredni wpływa na stabilność elektryczną neuronów przez inhibicję zarówno pobudzających, jak i hamujących potencjałów synaptycznych i stabilność koneksonów, czyli połączeń szczelinowych między komórkami, w korze mózgowej (39).

W aspekcie czynnościowym patomechanizmu encefalopatii wątrobowej wymienia się upośledzenie przekazywania GABA-ergicznego, glutaminergicznego, serotoninergicznego i dopaminergicznego (39; 43).

Podwyższona koncentracja amoniaku w OUN skutkuje w pierwszej kolejności nadmiernym uwalnianiem glutaminy i aktywacją glutaminergicznych receptorów NMDA. Ich zwrotna inhibicja, wynikająca z próby odzyskania neuronalnej równowagi pobudzająco-hamującej, powoduje akumulację glutaminy w przestrzeni synaptycznej. Przyczynia się do tego również upośledzenie wychwytywanie zwrotnego glutaminy przez astrocytowe receptory GLT-1, których funkcja jest zaburzona wtórnie do marskości wątroby. Efektem finalnym jest przewaga przekazywania hamującego (45; 46). Wzmożona koncentracja glutaminy w tkance mózgowej została wykazana w badaniach autopsyjnych oraz czynnościowych (metoda rezonansu spektroskopii magnetycznej i rezonans spektroskopii protonowej) (47; 48).

Jednocześnie współistnieje drugi mechanizm wzmagający dominację przekazywania hamującego - pobudzenie układu GABA-ergicznego. Wynika to:

- ze wzrostu mózgowego poziomu naturalnych benzodiazepin, których neutralizacja wątrobowa jest upośledzona,

- ze wzrostu dostępności kwasu γ -aminomasłowego (GABA), wtórnie do zwiększonej dostępności kwasu amonowego,
- z bezpośredniej interakcji między amoniakiem, a zespołem receptorów GABA-A-benzodiazepinowych,
- oraz z indukowanej hiperamonemią aktywności receptorów benzodiazepinowych.

Kolejnym procesem molekularnym uczestniczącym w patomechanizmie encefalopatii wątrobowej jest eksport amoniaku przez barierę krew-mózg, realizowany przez transport wymienny, w którego efekcie do ośrodkowego układu nerwowego dostają się tryptofan i tyrozyna - aminokwasy prekursorowe do produkcji neurotransmiterów - serotoniny i dopaminy. Prawdopodobnie zaburzenie równowagi tych neurotransmiterów skutkuje motorycznymi manifestacjami encefalopatii wątrobowej (45; 46).

Symptomatologia encefalopatii wątrobowej jest zróżnicowana w zależności od jej stadium zaawansowania klinicznego.

W pierwszym etapie, określanym jako encefalopatia minimalna (MHE - *Minimal Hepatic Encephalopathy*) lub subkliniczna, obserwuje się przede wszystkim upośledzenie zdolności koncentracji uwagi i sprawności psychomotorycznej, co obiektywnie stwierdzone jest na podstawie nieprawidłowych, wyników testów czynnościowych (49; 50).

W dalszym rozwoju encefalopatii wątrobowej obserwuje się zmiany zachowania, drażliwość, odhamowanie, zaburzenia rytmu snu i czuwania. Progresja encefalopatii wyraża się pojawieniem się zaburzeń orientacji w czasie i przestrzeni, może wystąpić splątanie z pobudzeniem psychoruchowym, wzburzeniem, majaczeniem, a następnie stopniowe narastanie jakościowych i ilościowych zaburzeń świadomości prowadzące do śpiączki encefalopatycznej jako terminalnego stadium encefalopatii.

Z patologicznych objawów neurologicznych już we wczesnym stadium encefalopatii wątrobowej można zaobserwować charakterystyczne drżenia mięśni określane jako *asterixis* lub *flapping tremor*. Dodatkowo zwraca uwagę hiperrefleksja w odruchach ścięgniastych, nadreaktywność, stopniowo przekształcające się do hiporefleksji i arefleksji w zaawansowanym stadium encefalopatii. Z innych nieprawidłowości wymienia się objawy pozapiramidowe, sztywność mięśniową, bradykinezę, dodatni objaw Babińskiego i in. (39) (49; 51; 52; 53).

W związku z koniecznością usystematyzowania symptomatologii encefalopatii wątrobowej jako istotnego czynnika zarówno rokowniczego, jak i wpływającego na dobór adekwatnej

terapii, powszechne zastosowanie znajduje uznawana za złoty standard, stworzona przez prof. Harolda Conna w 1977 roku, klasyfikacja West Haven (53; 54).

Spośród funkcji OUN w encefalopatii wątrobowej najsilniej wyrażone jest upośledzenie funkcji poznawczych oraz toku myślenia. Progresja encefalopatii wątrobowej koreluje z poważną dysfunkcją pamięci krótkotrwałej, okresowym ograniczeniem kontaktu, przytomności oraz dezorientacją, co uniemożliwia przeprowadzenie obiektywnych testów psychometrycznych (55).

Terapia interferonem z rybawiryną, która przez wiele lat stanowiła jedyną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby związanego z zakażeniem HCV, również może wpływać na kondycję psychofizyczną u chorych, utrudniając obiektywne odniesienie się do problemu izolowanego wpływu zakażenia HCV na funkcjonowanie ludzkiego mózgu (56).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby związane z HCV stanowi czynnik ryzyka wystąpienia depresji, co samo w sobie implikuje upośledzenie funkcji poznawczych i psychomotorycznych. Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi depresji u chorych z infekcją HCV mogą być wspomniana wyżej terapia interferonem, mająca obecnie już znaczenie historyczne oraz, zarówno czynne, jak i raportowane w przeszłości, uzależnienie od środków psychoaktywnych (55; 57; 58; 59; 60; 61).

W badaniu Hilsabecka i wsp. z 2002 roku grupę 66 pacjentów z infekcją HCV porównywano do 14-osobowej grupy z hepatopatiami o odmiennej etiologii. Spośród grupy badanej aż 66% (44 osoby) stanowili pacjenci ze skrajnie zaawansowanym zwłóknieniem (marskością) wątroby, tym niemniej w ogólnej konkluzji wysunięto wniosek sugerujący, iż, poza spodziewaną dominacją dysfunkcji neuropoznawczych w grupie osób z marskością wątroby, takie zaburzenia prezentowali również chorzy we wcześniejszych stadiach infekcji HCV. W analizowanej grupie nie wykazano pogorszenia zdolności konstrukcyjnych czy pamięci niewerbalnej, obserwowano natomiast rażące upośledzenie pamięci długotrwałej, szybkości operacyjnej, uszkodzenie kompetencji psychomotorycznych i obniżenie zdolności koncentracji (62).

Do podobnych wniosków doszła Weissenborn i wsp. w 2004 roku badając pacjentów przewlekłe zakażonych HCV, ale bez istotnych dysfunkcji wątroby i obserwując w tej grupie przede wszystkim upośledzenie funkcji poznawczych, zwłaszcza uwagi, kontroli poznawczej

(*higher executive functions*) przy wzroście poziomu niepokoju, skłonności do depresji oraz obniżeniu jakości życia (63).

W 2005 roku McAndrews i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym oceniano zaburzenia neuropoznawcze u pacjentów zakażonych HCV, jednak w procesie rekrutacji dokonano bardzo restrykcyjnej selekcji populacji grupy, zarówno badanej, jak i kontrolnej, wykluczając osoby podające w wywiadzie stosowanie środków psychoaktywnych, uzależnienie od leków, depresję lub zaburzenia psychiatryczne stwierdzone w ostatnich 2 latach, farmakoterapię upośledzającą zdolności psychomotoryczne, osoby zakażone HBV i/lub HIV, z marskością wątroby niezależnie od etiologii, osoby u których wykazano obecność krioglobulin w mianie wyższym niż 1%, z pozytywnym wywiadem w kierunku urazów głowy z utratą przytomności o czasie przekraczającym 30 minut, z udarem mózgu, demencją, cukrzycą, niedoborem witaminy B12, kiłą, upośledzeniem krążenia mózgowego i osoby z IQ niższym niż 70. Autorzy wykazali większą skłonność do depresji ocenianą na podstawie wyników *Beck Depression Inventory* w grupie badanej, czyli zakażonej HCV, gorsze wyniki w teście oceny zmęczenia (*Fatigue Assessment Inventory*) i redukcję efektywności uczenia się ocenianą w *California Verbal Learning Test-II*. W badaniach obrazowych (1H MRS) odnotowano wzmożone przewodnictwo cholinergiczne przy redukcji aktywności układu noradrenergicznego w istocie białej, przy istotnym statystycznie wzroście koncentracji kreatyny w zwojach podstawnych mózgu (64).

Analizy zbiorcze (55) wskazują na powtarzalność wyników świadczących o tym, że u osób zakażonych HCV dochodzi do zaburzenia zdolności koncentracji, uwagi, zdolności uczenia się, spowolnienia toku myślenia, często w komunikacji z chorymi określanego jako "*brain fog*" - przymglenie. Subiektywne skargi zgłaszane przez pacjentów zakażonych HCV uwzględniają także zmęczenie, złe samopoczucie, osłabienie, zmniejszenie łaknienia. Często raportowane jest również upośledzenie funkcji poznawczych, obniżenie sprawności psychomotorycznej i obniżenie jakości życia.

2 Cel i założenia pracy.

Celem rozprawy była ocena możliwego wpływu leczenia DAA zakażenia HCV na kompetencje psychomotoryczne pacjentów w okresie 20-24-tygodniowej obserwacji obejmującej okres prowadzonego leczenia DAA i planowej kontroli po zakończeniu kuracji.

Powyższe obserwacje analizowano z uwzględnieniem kategoryzacji grupy badanej ze względu na rozmaite czynniki antropometryczne, zależne od wirusa lub uwzględniające kondycję zdrowotną chorych.

Z uwagi na nietypową metodologię badania (test krzyżowy) dodatkowym celem była również praktyczna, subiektywna ocena hipotetycznej przydatności aparatu krzyżowego w praktyce klinicznej i badaniach naukowych.

Podsumowując, podstawowymi celami pracy były:

1. Ocena wyjściowych kompetencji psychomotorycznych na podstawie wyników testu krzyżowego i testu łączenia liczb u pacjentów przewlekle zakażonych HCV bez niewyrównanej marskości wątroby i jawnej klinicznie encefalopatii, zakwalifikowanych do terapii przeciwwirusowej.

2. Ocena wpływu leczenia DAA na wybrane funkcje psychomotoryczne w oparciu o ewolucję wyników testów psychomotorycznych w trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV w ocenianej populacji.

Dodatkowymi celami pracy były:

3. Ocena wyników testów psychomotorycznych w subpopulacjach pacjentów zakażonych HCV z przewlekłą chorobą wątroby podzielonych ze względu na wybrane zmienne antropometryczne i kliniczne.

4. Ocena przydatności testu łączenia liczb i testu krzyżowego w praktyce klinicznej.

3 Materiał.

3.1 Grupa badana.

Rekrutacji uczestników badania dokonywano w grupie pacjentów przewlekle zakażonych HCV, o różnym stopniu zaawansowania choroby wątroby, zakwalifikowanych do udziału w finansowanym ze środków Ministerstwa Zdrowia "Programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową"(zwanego dalej "Programem lekowym") w latach 2018-2020. Rozpoznanie przewlekłego zakażenia HCV ustalono na podstawie obecności HCV RNA w surowicy osoby badanej, co najmniej 6 miesięcy po pojawieniu się przeciwciał anti-HCV. Miejscem realizacji projektu był II Oddział Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Na przeprowadzenie badań uzyskano przyzwolenie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB 259/2018).

Pacjenci byli kwalifikowani do leczenia przyczynowego zakażenia HCV wg standardów kwalifikacyjnych Programu lekowego przed rekrutacją do badania i zarówno sam proces kwalifikacji jak i ostateczny wybór zindywidualizowanej farmakoterapii DAA pozostawał niezależny od udziału w badaniu.

Uczestnicy badania byli proszeni o wykonanie dwóch testów psychomotorycznych w trzech punktach czasowych - w momencie rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego (RT, rozpoczęcie terapii), w trakcie wizyty związanej z zakończeniem leczenia (ETR - *End of Treatment Response*) oraz 3 miesiące później, przy finalizacji Programu lekowego - w momencie oceny odpowiedzi wirusologicznej na zastosowane leczenie (SVR - *Sustained Viral Response*). Dla ostatniego punktu kontrolnego przyjęto szeroki zakres tolerancji czasowej (3-12 miesięcy od zakończenia leczenia) z uwagi na obserwowaną w codziennej praktyce klinicznej ograniczoną/opóźnioną zgłaszalność chorych w końcowym punkcie kontrolnym (SVR), a także z uwagi na okoliczności epidemiologiczne (epidemia SARS-CoV-2 dezorganizująca pracę Poradni). Wybór punktów kontrolnych podyktowany był koniecznością realizacji protokołu obowiązującego w trakcie Programu lekowego.

Uczestnictwo w badaniu zaproponowano 135 osobom. Zgodę na udział w projekcie wyraziło 95 chorych. Wśród przyczyn rezygnacji z uczestnictwa najczęściej podawano brak czasu,

sceptyczne nastawienie do wykonywania testów psychomotorycznych i ograniczenia w sprawności manualnej. Wobec rekrutowanych zastosowano następujące kryteria wykluczenia:

- wiek > 70 roku życia oraz poniżej 18 roku życia
- aktywne uzależnienie od środków psychoaktywnych
- farmakoterapia wpływająca na sprawność psychomotoryczną (leki z grupy benzodiazepin, miorelaksantów, opioidy i ich pochodne stosowane w ostatnim miesiącu przed badaniem)
- niewydolność wątroby rozumiana jako stopień zaawansowania klinicznego C w klasyfikacji Childa-Pugha.

3.2 Grupa kontrolna.

Grupę kontrolną stanowiło 11 zdrowych osób z personelu medycznego WSS im. J. Gromkowskiego.

W grupie kontrolnej badania wykonywano w dwóch punktach czasowych - w punkcie "0" i po 3 miesiącach obserwacji. W procesie kwalifikacji do grupy kontrolnej zastosowano analogiczne jak w grupie badanej kryteria wykluczenia. Dodatkowo konieczne było spełnienie poniższych warunków:

- ujemny wynik badania oceniającego obecność przeciwciał anty-HCV oraz anty-HBc
- prawidłowa aktywność aminotransferaz asparaginianowej - AspAT i alaninowej - AlAT
- ujemny wywiad chorobowy odnośnie towarzyszących chorób wątroby, istotnych schorzeń ogólnoustrojowych, stosowanej farmakoterapii niezależnie od przyczyn, nadużywania alkoholu czynnie i w przeszłości.

4 Metody.

4.1 Ocena społeczno-demograficzna i antropometryczna grupy badanej i kontrolnej.

W pierwszym dziale ankiety wypełnianej przez pacjentów zawarto pytania o wiek, płeć, wykształcenie, wykonywaną pracę oraz posiadane kwalifikacje do prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Drugi dział ankiety służył określeniu współchorobowości ze szczególnym uwzględnieniem stanów i czynników będących podstawą do wykluczenia z udziału w badaniu (wymienione w rozdziale 3.1). W tej części występowało również pytanie o stosowaną farmakoterapię.

U każdego pacjenta oceniono stan odżywienia mierząc i obliczając: masę ciała, wzrost, NRI, BMI.

4.2 Ocena hepatologiczna grupy badanej.

W ocenie hepatologicznej uwzględniono genotyp wirusa HCV, obecność ewentualnych towarzyszących innych chorób wątroby, stopień zaawansowania włóknienia wątroby oceniany badaniem inwazyjnym (biopsja wątroby) lub nieinwazyjnym (Fibroscan®/elastografia), a także uprzednio i aktualnie stosowane leczenie przeciwwirusowe.

Genotyp i wielkość wirerii HCV RNA oceniano w laboratorium Diagnostyka Sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie. Liczbę kopii kwasu rybonukleinowego (RNA) wirusa HCV w surowicy krwi oceniano metodą *real time* RT-PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy czasu rzeczywistego) w aparacie m2000Abbott (norma: wynik ujemny, czułość dla oznaczeń ilościowych: 12 IU/ml, przy oznaczeniach jakościowych: również 12 IU/ml).

Stopień zaawansowania włóknienia wątroby oceniano techniką elastograficzną FibroScan® w skali Metavir (F0-F4) lub badaniem histopatologicznym bioptatu wątroby pobranego igłą Menghiniego z wyrażeniem wyniku w formie punktowej w skali Scheuera (*Grading*, G: 0-4, *Staging*, S: 0-4).

Powyższe parametry (4.1 - 4.2) podlegały jednokrotnej ocenie, w punkcie wyjściowym (rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego). Kolejne elementy badania (4.3 - 4.5) były realizowane w każdym następującym punkcie kontrolnym.

4.3 Badania laboratoryjne.

Badania laboratoryjne wykonano na każdym z trzech etapów obserwacji, a oznaczeń dokonywano w Dziale Diagnostyki Laboratoryjnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego.

Analizy morfologii krwi obwodowej dokonywano za pomocą aparatu Sysmex XN 2000.

Spośród biochemicznych wykładników uszkodzenia, funkcji syntetyzującej i detoksykacyjnej wątroby oceniono:

- aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) - oznaczano metodą spektrofotometryczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 0-55 IU/L),
- aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) - oznaczano metodą spektrofotometryczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 5-34 IU/L),
- aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) - oznaczano metodą spektrofotometryczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 9-36 U/L),
- stężenie bilirubiny całkowitej - oznaczano metodą spektrofotometryczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 0,2-1,2 mg/dL),
- stężenie albumin - oznaczano metodą spektrofotometryczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 3,5-5,2 g/dL),
- stężenie cholesterolu całkowitego - oznaczano metodą enzymatyczną PAP w aparacie Atellica-Siemens (norma 150-200 mg/dL),
- wskaźnik protrombinowy i wartość wskaźnika INR - szacowano z czasu protrombinowego oznaczonego metodą Quicka w koagulometrze (aparatu Sta-R-max2; norma wskaźnika 80-120%, norma INR: 0,8-1,3),

- stężenie amoniaku - oznaczano metodą enzymatyczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 18-72 $\mu\text{mol/l}$).

Ponadto u każdego pacjenta na każdym etapie obserwacji oznaczono także:

- stężenie kreatyniny metodą enzymatyczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 0,57 - 1,11 mg/dL),

- stężenie sodu metodą potencjometrii pośredniej w aparacie Atellica-Siemens (norma: 136-145 mmol/L),

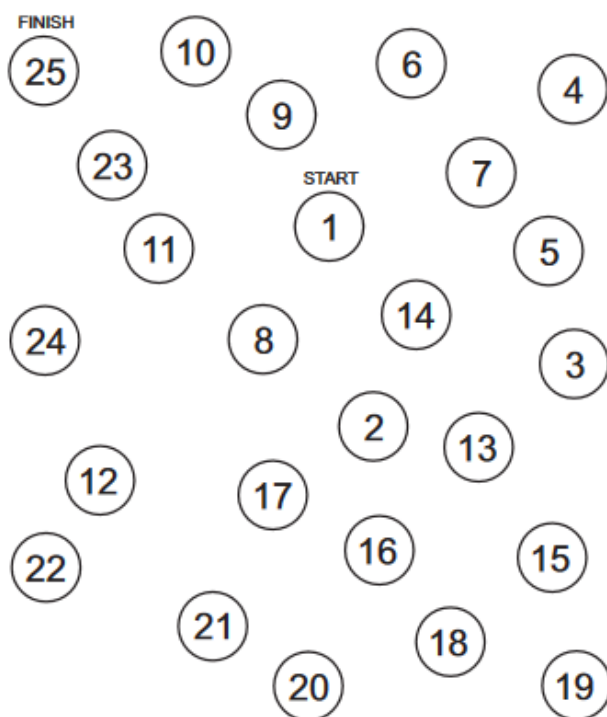
- stężenie potasu metodą potencjometrii pośredniej w aparacie Atellica-Siemens (norma: 3,5 - 5,5 mmol/L),

- stężenie wapnia całkowitego metodą spektrofotometryczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 2,1-2,55 mmol/L),

- stężenie magnezu metodą spektrofotometryczną w aparacie Atellica-Siemens (norma: 1,6-2,6 mg/dL).

4.4 Test łączenia liczb.

Pierwszym z wykonywanych testów psychomotorycznych był test łączenia liczb (ryc.1). Do realizacji tego badania użyto gotowych, dostępnych nieodpłatnie w internecie, tablic. W każdym punkcie kontrolnym wykorzystywano odmienny wzorec badania. W teście tym zadaniem osoby badanej jest połączenie liczb kolejno, od 1 do 25, w porządku rosnącym. Liczby umieszczone w centralnym punkcie równej wielkości okręgów, zostały rozmieszczone w losowym porządku na kartce formatu A4. Dopuszczono możliwość krzyżowania się wyznaczonych linii. Nadzór nad poprawnym wykonaniem badania sprawowałam osobiście. Parametrem analizowanym w dalszej części pracy jako wynik testu łączenia liczb był całkowity czas poświęcony połączeniu okręgów zawierających liczby 1-25 linią ciągłą. Pomiaru czasu dokonywano przy pomocy stopera. Uzyskane wyniki zapisywano z zaokrągleniem do dziesiętnych ułamków sekundy. Jako zakres normy, zgodnie ze specyfikacją sposobu prowadzenia badania przyjęto wartość 45 sekund.



Ryc. 4.4.1 Test łączenia liczb - Number Connection Test. Zdjęcie poglądowe.

4.5 Badanie aparatem krzyżowym.

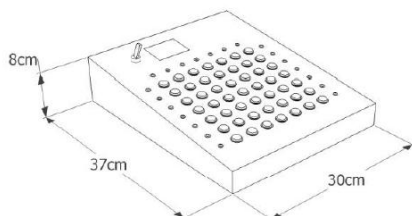
Kolejnym narzędziem wykorzystanym do oceny sprawności psychomotorycznej, a w szczególności koordynacji wzrokowo-ruchowej, był aparat krzyżowy firmy AT SMART Systems z oprogramowaniem ATSS Psycholab Software. Jest to standardowa aparatura pomiarowa wykorzystywana w dziedzinie medycyny pracy, psychologii, rzadziej w sporcie, a najczęściej w ocenie kwalifikacji zawodowych w aspekcie prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 8 lipca 2014 r. w sprawie badań psychologicznych osób ubiegających się o uprawnienia do kierowania pojazdami, kierowców oraz osób wykonujących pracę na stanowisku kierowcy badanie to jest w/w wypadkach obowiązkowe.

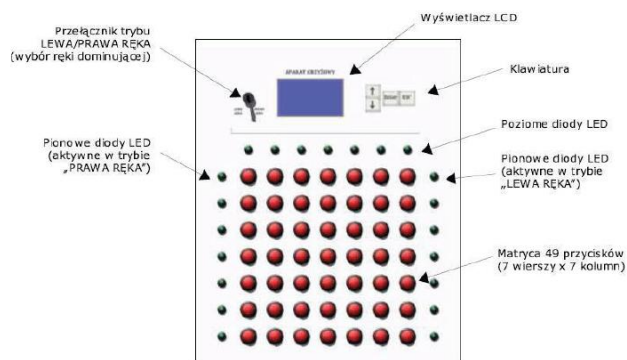
W teście tym oceniana jest koordynacja wzrokowo-ruchowa - szybkość reakcji psychomotorycznej, odporność na zmęczenie, umiejętność koncentracji uwagi, szybkość podejmowania decyzji, dokładność spostrzegania, precyzja manualna i odporność na bodziec stresowy (ograniczenie czasu badania).

Sprzęt został zakupiony ze środków własnych badaczki.

Maszyna ma postać stalowej skrzyni o wymiarach 37 cm (długość) x30 cm (szerokość) x8 cm (wysokość). W centralnej, frontowej części urządzenie składa się z pulpitu, na którym w 7 rzędach i 7 kolumnach rozmieszczonych jest 49 czerwonych przycisków. Po prawej i lewej stronie oraz nad matrycą z przyciskami ułożonych jest po 7 diod LED, które służą do wskazywania aktywnego wiersza i kolumny w polu testowym. W górnej części urządzenia znajduje się wyświetlacz LCD i klawiatura pozwalająca na wybór parametrów testowania oraz przełącznik trybu manualnego na prawo- i leworęczny.



Ryc. 4.5.1 Aparat krzyżowy - rysunek poglądowy (materiały producenta).



Ryc. 4.5.2 Aparat krzyżowy - rysunek poglądowy (materiały producenta).

Zadaniem osoby badanej jest naciśnięcie czerwonego przycisku dowolnym palcem dłoni dominującej na skrzyżowaniu kolumny i wiersza wyznaczonych przez świecące się diody. Po wskazaniu właściwego punktu maszyna natychmiast zmienia ustawienie diod wskazując kolejną lokalizację.

Badanie wykonywano w dwóch trybach - swobodnym i wymuszonym.

W trybie swobodnym test składa się z 49 następujących bezpośrednio po sobie ustawień. Czas realizacji badania jest nieograniczony. W przypadku wskazania błędnego przycisku ustawienie diod nie ulega zmianie - maszyna oczekuje na wskazanie poprawnego rozwiązania.. Każdy test składa się z tego samego układu zadań. Po zakończeniu na wyświetlaczu LCD ukazuje się wynik na który składają się następujące parametry:

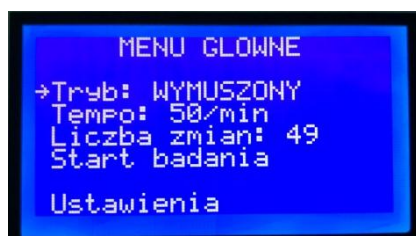
- całkowity czas badania,
- ilość błędów,
- czas maksymalny (uzyskany w danym badaniu maksymalny odstęp czasowy pomiędzy zapaleniem się diod kierunkowych a naciśnięciem prawidłowego przycisku),
- czas minimalny (uzyskany w danym badaniu minimalny odstęp czasowy pomiędzy zapaleniem się diod kierunkowych a naciśnięciem prawidłowego przycisku),
- czas średni (średni odstęp czasowy pomiędzy zapaleniem się diod kierunkowych a naciśnięciem prawidłowego przycisku w danym badaniu).



Ryc. 4.5.3 Przykładowy wynik badania aparatem krzyżowym w trybie swobodnym (materiał własny).

Tryb wymuszony pozornie polega na realizacji tego samego zadania. Dodatkowym elementem jest jednak presja czasu - bodziec stresowy. W trybie tym maszyna zapala kolejne pary diod kierunkowych w analogicznym, jak w poprzednim trybie, porządku. Świecenie diod utrzymuje się jednak tylko przez okres 1,2 sekundy (narzucone tempo - 50 bodźców/min.), po czym następuje spontaniczna, niezależna od działań osoby badanej, zmian ustawień diod na kolejne. Po zakończeniu badania na wyświetlaczu LCD pojawia się wynik, na który składają się następujące parametry:

- ilość trafień (liczba przycisków, które osobie badanej udało się prawidłowo wskazać w trakcie świecenia właściwych przyciskowi diod kierunkowych),
- czas maksymalny (maksymalny odstęp czasowy pomiędzy zapaleniem się diod kierunkowych a naciśnięciem prawidłowego przycisku w danym badaniu),
- czas minimalny (minimalny odstęp czasowy pomiędzy zapaleniem się diod kierunkowych a naciśnięciem prawidłowego przycisku w danym badaniu),
- czas średni (średni odstęp czasowy pomiędzy zapaleniem się diod kierunkowych a naciśnięciem prawidłowego przycisku w danym badaniu).



Ryc. 4.5.4 Ekran startowy pulpitu maszyny w trybie wymuszonym (materiał własny).



Ryc. 4.5.5 Przykładowy wynik badania aparatem krzyżowym w trybie wymuszonym (materiał własny).

Instruktaż osoby badanej oraz nadzór nad przebiegiem badania sprawowałam osobiście. Pacjentów, u których badanie wykonywano po raz pierwszy, zachęcałam do przetestowania działania maszyny poprzez inicjację testu próbnego. Po upewnieniu się co do właściwego zrozumienia poleceń przez osobę badaną prowadzono właściwy test krzyżowy w trybie swobodnym i wymuszonym.

W każdym z punktów kontrolnych (rozpoczęcie leczenia, punkt ETR, SVR) badanie wykonywałam w maksymalnie zbliżonych do siebie warunkach - w tym samym pomieszczeniu, na tym samym stanowisku i w analogicznych warunkach oświetleniowych.

Działanie aparatu krzyżowego podlega standaryzacji i walidacji. Zakres referencyjny dla uzyskiwanych wyników podlega dużej zmienności w zależności od zastosowania sprzętu, analizowanej populacji i celowości wykonania badań. W przypadku kwalifikacji kierowców do prowadzenia pojazdów mechanicznych brany jest pod uwagę całokształt uzyskiwanych wyników pomiarów w "psychotestach". Wartości poniżej lub powyżej dwóch odchyłeń standardowych od średniej uzyskiwanej w badanej populacji traktowane są jako kryterium wyniku nieprawidłowego, odpowiadającego obniżonej sprawności psychomotorycznej.

4.6 Analiza statystyczna.

Analiza została wykonana w oparciu o nieparametryczne metody statystyczne. Za miarę zależności pomiędzy zmiennymi ciągłymi lub przynajmniej podlegającymi możliwości uszeregowania (np. liczba błędów/trafień w testach krzyżowych) przyjęto korelację Spearmana. Porównanie "średnich" zostało przeprowadzone w oparciu o test Manna-Whitneya (Wilcoxa). A współczynniki Spearmana były porównywane między sobą za pomocą testu Silvera.

Do wszystkich obliczeń korzystano ze środowiska statystycznego i prezentacji graficznych R. Do testu Wilcoxa, dokładnego testu Fishera i testu istotności korelacji korzystano odpowiednio z funkcji *wilcox.test*, *fisher.test* oraz *cor.test*. Testy istotności zmian współczynnika korelacji zostały przeprowadzane w oparciu o funkcje z pakietu *cocor* zaimplementowanego w pakiecie środowiska R (darmowy interfejs sieciowy do statystycznego porównania dwóch zależnych lub niezależnych korelacji z nakładającymi się lub nienakładającymi się zmiennymi).

5 Wyniki.

5.1 Wstęp.

Z uwagi na okoliczności epidemiologiczne (pandemia SARS-Cov-2/COVID-19), które wystąpiły w trakcie gromadzenia danych i ich wpływ na funkcjonowanie Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego (WSS) im. J. Gromkowskiego (przekształcenie w jednoimienny szpital zakaźny, nakaz ograniczenia działalności zawodowej pracowników medycznych do kontaktów wyłącznie z pacjentami z podejrzeniem lub ustalonym rozpoznaniem infekcji SARS-CoV-2) proces rekrutacji do badania i realizacji zaplanowanych kontroli został istotnie zaburzony.

Z puli 95 pacjentów włączonych do badania:

- 31 osób zrealizowało pomiary tylko w wyjściowym punkcie kontrolnym (RT - rozpoczęcie terapii). Powodem rezygnacji z dalszego udziału w badaniu było:
 - niezgłoszenie się chorego w wyznaczonym terminie
 - brak zgody na powtórne uzupełnienie testów psychomotorycznych
 - zmiana trybu kontroli z hospitalizacji jednodniowej na wizytę w poradni chorób zakaźnych
 - powody organizacyjne (absencja lub uwarunkowana względami epidemiologicznymi niedostępność badacza w wyznaczonym terminie kontroli i in.),
- 20 osób zrealizowało kontrolę w 2 punktach pomiarowych (RT - rozpoczęcie terapii i ETR - punkt kończący terapię),
- 44 osoby uzupełniły pełen protokół badania uczestnicząc we wszystkich punktach kontrolnych (RT - rozpoczęcie terapii, ETR - punkt kończący terapię i SVR -punkt kończący 12-tygodniową obserwację po zakończonym leczeniu).

Dokonano podziału analizowanej populacji pacjentów na podgrupy wyłonione na podstawie typu odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz ilość uzupełnionych punktów kontrolnych.

5.2 Charakterystyka społeczno-demograficzna i antropometryczna grupy badanej i kontrolnej.

Zgromadzono dane pochodzące od 95 osób (liczba pacjentów w inicjującym obserwacji punkcie kontrolnym). W grupie tej zaznaczona była nieznaczna dominacja mężczyzn (49) nad kobietami (46). Średni wiek grupy początkowej wynosił 44,5 roku \pm 11 lat (od 22 do 70 lat).

Wykształcenie pacjentów: 6 osób deklarowało wykształcenie podstawowe, 29 średnie zawodowe, 35 średnie ogólnokształcące, a 25 osób - wykształcenie wyższe.

Z uwagi na specyfikę wykorzystanych testów psychomotorycznych (zastosowanie aparatu krzyżowego w ocenie kompetencji przyszłych kierowców zawodowych) w ankiecie zawarto pytanie o to, czy badani są czynnymi kierowcami pojazdów mechanicznych - 64 osoby udzieliły odpowiedzi twierdzącej.

Nieco ponad połowa chorych (48) nie podawała żadnych schorzeń towarzyszących. Osoby obciążone współchorobowością najczęściej podawały nadciśnienie tętnicze (20 osób), niedoczynność tarczycy (7), cukrzycę typu II (4) i astmę oskrzelową (4).

Grupę kontrolną wyłoniono spośród personelu WSS im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Wśród 11 osób zakwalifikowanych do grupy kontrolnej znalazło się 9 kobiet i 2 mężczyzn w średnim wieku 41 lat \pm 7 lat (od 27 do 50 lat). W grupie tej absolwenci uczelni wyższych (9 osób) dominowali liczebnie nad osobami z wykształceniem średnim (2 osoby). Takie same były proporcje kierowców (9) do osób nie posiadających uprawnień do prowadzenia pojazdów mechanicznych (2).

W tabeli 5.2.1 przedstawiono dane antropometryczne i anamnestyczne charakteryzujące grupę badaną i grupę kontrolną.

Tab. 5.2.1 Dane antropometryczne i anamnestyczne charakteryzujące grupę badaną, z podziałem na podgrupy w zależności od ilości punktów protokołu badania, które zostały zrealizowane, oraz grupę kontrolną.

Parametr	Grupa badana - 3 punkty kontrolne			Grupa badana - 2 punkty kontrolne		Grupa badana - 1 punkt kontrolny	Grupa kontrolna
	RT, ETR (+) i SVR (+)	RT, ETR (-) i SVR (+)	RT, ETR (-) lub (+) i SVR (-)	RT, ETR (+)	RT, ETR (-)		
Liczebność	32	10	2	15	5	31	11
Wiek - średnia \pm SD (min-max)	42 \pm 9,3 (23-58)	44 \pm 9,5 (30-56)	30 \pm 3,5 (27-32)	44 \pm 12,7 (22-64)	46 \pm 14,6 (32-70)	48 \pm 11,7 (28-68)	41 \pm 7,4 (27-50)
Płeć (K/M)	19/13	3/7	1/1	6/9	3/2	14/17	9/2
BMI - średnia \pm SD (min-max)	25,4 \pm 5 (17-40)	27,5 \pm 4 (24-35)	24 \pm 2 (23-25)	26 \pm 5 (20-36)	22,9 \pm 4 (18-28)	26,8 \pm 5 (18-44)	26,2 \pm 5 (18-37)
- niedowaga (BMI \leq 18,9)	4	0	0	0	1	1	1
- prawidłowa masa ciała (BMI 19- 24,9)	12	4	1	6	3	10	5
- nadwaga (BMI 25-29,9)	11	4	1	6	1	14	3
- otyłość (BMI \geq 30)	5	2	0	3	0	6	2
Choroby towarzyszące:							
- brak	17/32	4/10	2/2	11/15	4/5	10/31	6/11
- NT	5	2	0	1	0	8	2
- NN	4	1	0	1	1	2	0
- DM II	3	0	0	0	1	0	0
- niedoczynność tarczycy	2	1	0	0	1	2	1

BMI (ang. *Body Mass Index*) - indeks masy ciała; DM II (ang. *Diabetes Mellitus t. II*) - cukrzyca t. II, ETR (ang. *End of Treatment Response*) - odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii, NN - niewydolność nerek, NT - nadciśnienie tętnicze, RT - rozpoczęcie terapii, SD (ang. *Standard Deviation*) - odchylenie standardowe, SVR (ang. *Sustained Virologic Response*) - trwała odpowiedź wirusologiczna.

5.3 Ocena hepatologiczna grupy badanej.

W tabeli 5.3.1 przedstawiono dane dotyczące genotypu wirusa HCV, włóknienia wątroby ocenianego w badaniu Fibroscan i w biopsji wątroby oraz zastosowanego leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV w grupie badanej z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych badania i uzyskanego efektu leczenia.

Tab. 5.3.1 Dane dotyczące genotypu wirusa HCV, włóknienia wątroby ocenianego w badaniu Fibroscan i w biopsji wątroby oraz zastosowanego leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV w grupie badanej z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych badania i uzyskanego efektu leczenia.

Parametr	Grupa badana - 3 punkty kontrolne			Grupa badana - 2 punkty kontrolne		Grupa badana - 1 punkt kontrolny
	RT, ETR (+) i SVR (+)	RT, ETR (-) i SVR (+)	RT, ETR (-) lub (+) i SVR (-)	RT, ETR (+)	RT, ETR (-)	RT
Genotyp HCV						
- 1a	1	1	1	1	0	2
- 1b	20	4	1	11	2	23 ¹
- 2	0	0	0	0	1	0
- 3	9	5	0	2	2	5 ²
- 4	2	0	0	1	0	0
Włóknienie wątroby - Fibroscan						
Liczba osób z danej grupy, u których wykonano badanie	31/32	9/10	2/2	11/15	5/5	15/31
- F0	0	0	0	0	0	0
- F0/1	20	4	1	8	1	11

^{1,2} U jednego pacjenta stwierdzono obecność dwóch genotypów HCV: 1b i 3a.

- F1	1	1	0	0	1	1							
- F1/2	4	2	0	0	2	1							
- F2	2	0	1	0	1	0							
- F2/3	0	0	0	0	0	0							
- F3	0	0	0	1	0	2							
- F3/4	1	0	0	1	0	0							
- F4	3	2	0	1	0	0							
Włóknienie wątroby - biopsja wątroby													
Liczba osób z danej grupy, u których wykonano badanie	1/32	1/10	0/2	4/15	0/5	15/31							
	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	
- G0	S0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
- G0/1	S0/1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3
- G1	S1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	4	7
- G1/2	S1/2	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	6	1
- G2	S2	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3	1
- G2/3	S2/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
- G3	S3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
- G3/4	S3/4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
- G4	S4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Terapia zakażenia HCV													
Maviret	18	9	2	7	5	8							
Zepatier	14	1	0	5	0	13							
Epclusa	0	0	0	2	0	0							
Harvoni	0	0	0	1	0	0							
Viekirax+Exviera	0	0	0	0	0	6							
Viekirax+Exviera+RBV	0	0	0	0	0	2							
Sovaldi	0	0	0	0	0	0							
Reterapia zakażenia HCV (tak/nie)	2/32	0/10	0/10	1/15	0/5	2/31							

ETR (ang. *End of Treatment Response*) - odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii, G (ang. *Grading*) - aktywność zapalna w tkance wątrobowej, HCV (ang. *Hepatitis C Virus*) - wirus zapalenia wątroby typu C, RBV - rybawiryna, RT - rozpoczęcie terapii, S (ang. *Staging*) - zaawansowanie włóknienia, SVR (ang. *Sustained Virologic Response*) - trwała odpowiedź wirusologiczna.

5.4 Badania laboratoryjne.

W tabeli 5.4.1 przedstawiono wartości wybranych parametrów laboratoryjnych oznaczonych w momencie rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych badania i uzyskanego efektu leczenia.

Tab. 5.4.1 Wybrane parametry laboratoryjne w grupie badanej i kontrolnej w momencie rozpoczęcia leczenia (wartości średnie \pm odchylenie standardowe oraz odnotowany minimalny i maksymalny wynik każdego badania) z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych badania i uzyskanego efektu leczenia.

Parametr	Grupa badana - 3 punkty kontrolne			Grupa badana - 2 punkty kontrolne		Grupa badana - 1 punkt kontrolny RT; n=31	Grupa kontrolna n=11
	RT, ETR (+) i SVR (+); n=31	RT, ETR (-) i SVR (+); n=10	RT, ETR (-) lub (+) i SVR (-); n=2	RT, ETR (+); n=15	RT, ETR (-); n=5		
Hemoglobina [g/dL] średnia \pm SD (min-max)	♀ 12,9 \pm 1,0 (11,0-14,0) ♂ 15,0 \pm 1,7 (10,7-17,6)	♀ 13,2 \pm 1,1 (12,0-14,0) ♂ 15,5 \pm 0,8 (14,2-16,4)	♀ 14,0 ♂ 14,0	♀ 12,5 \pm 1,7 (10,0-14,4) ♂ 15,9 \pm 0,8 (14,6-16,9)	♀ 13,8 \pm 1,3 (12,3-14,6) ♂ 15,2 \pm 0,9 (14,5-15,8)	♀ 13,7 \pm 1,6 (11,3-15,8) ♂ 15,8 \pm 1,6 (13,0-19,2)	♀ 12,8 \pm 0,9 (10,7-13,6) ♂ 14,8 \pm 0,4 (14,5-15,0)
RBC [mln/dL] \pm SD (min-max)	♀ 4,64 \pm 0,25 (4,20-5,13) ♂ 4,78 \pm 0,64 (3,22-5,67)	♀ 4,28 \pm 0,54 (3,75-4,82) ♂ 5,13 \pm 0,37 (4,74-5,72)	♀ 4,71 ♂ 4,36	♀ 4,4 \pm 0,11 (4,35-4,66) ♂ 5,27 \pm 0,37 (4,70-5,73)	♀ 4,50 \pm 0,12 (4,39-4,63) ♂ 5,20 \pm 0,57 (4,79-5,60)	♀ 4,61 \pm 0,56 (3,62-5,47) ♂ 5,05 \pm 0,42 (4,40-5,74)	♀ 4,41 \pm 0,29 (3,97-4,71) ♂ 4,88 \pm 0,35 (4,63-5,13)

WBC [tys/ μ l] średnia \pm SD (min-max)	6,11 \pm 1,6 (3,20-10,79)	5,35 \pm 0,9 (3,92-6,82)	6,73 \pm 1,4 (5,75-7,71)	6,90 \pm 2,3 (3,93-11,98)	5,12 \pm 1,5 (3,60-7,50)	6,74 \pm 2,0 (2,34-11,59)	6,88 \pm 1,6 (3,44-8,85)
PLT [tys/ μ l] średnia \pm SD (min-max)	223 \pm 68 (38-387)	215 \pm 85 (75-351)	184 \pm 86 (124-245)	215 \pm 68 (118-365)	174 \pm 60 (79-240)	210 \pm 61 (108-342)	266 \pm 41 (218-328)
Bilirubina całkowita [mg/dL] średnia \pm SD (min-max)	0,75 \pm 0,4 (0,30-1,50)	0,63 \pm 0,3 (0,04-1,0)	1,65 \pm 1,10 (0,90-2,4)	0,90 \pm 0,5 (0,28-2,17)	0,68 \pm 0,1 (0,60-0,80)	0,75 \pm 0,5 (0,20-2,63)	0,48 \pm 0,2 (0,20-1,0)
Albuminy [g/dL] średnia \pm SD (min-max)	3,9 \pm 0,4 (3,2-4,8)	3,9 \pm 0,4 (3,4-4,6)	n=1: 4,1	3,8 \pm 0,4 (3,1-4,7)	3,94 \pm 0,5 (3,21-4,5)	4,1 \pm 0,4 (3,4-4,9)	4,3 \pm 0,3 (3,9-4,5)
Protrombina [%] średnia \pm SD (min-max)	101,4 \pm 16,3 (75,0-147,0)	92,9 \pm 11,0 (77,0-108,0)	99 \pm 4,2 (96-102)	102,2 \pm 12,9 (83-140)	101,4 \pm 14,9 (83,0-118,0)	98,8 \pm 13,1 (78,0-135,0)	98,1 \pm 7,6 (84,0-108,0)
INR średnia \pm SD (min-max)	1,00 \pm 0,1 (0,9-1,2)	1,04 \pm 0,1 (0,97-1,13)	1,01 \pm 0,02 (0,99-1,02)	1,00 \pm 0,1 (0,86-1,1)	1,00 \pm 0,1 (0,92-1,1)	1,02 \pm 0,06 (0,88-1,14)	1,01 \pm 0,04 (0,96-1,10)
AlAT [IU/L] średnia \pm SD (min-max)	89,8 \pm 87,4 (17,4-403,2)	99,1 \pm 46,4 (33,5-152,1)	75,65 \pm 24,5 (58,3-93,0)	84,4 \pm 62,0 (16,3-226,1)	100,6 \pm 67,7 (28,2-166,1)	112,9 \pm 107,0 (22,0-431,0)	19,1 \pm 9,5 (9,2-39,6)
AspAT [IU/L] średnia \pm SD (min-max)	79,7 \pm 83,1 (19,9-357,4)	65,45 \pm 36,4 (24,6-130,9)	49,1 \pm 14,3 (39,0-59,2)	52,0 \pm 29,3 (18,7-133,1)	57,8 \pm 26,8 (31,2-95,2)	77,3 \pm 60,6 (25,0-226,6)	20,8 \pm 4,2 (14,4-26,4)
Na [mmol/L] średnia \pm SD (min-max)	142,4 \pm 1,8 (139,1-147,0)	142,3 \pm 2,3 (137,0-144,5)	143,1 \pm 1,1 (142,1-143,7)	141,96 \pm 2,9 (134,2-145,0)	142,3 \pm 2,3 (140,0-145,4)	140,6 \pm 1,7 (137,3-144,3)	141,6 \pm 1,6 (139,0-143,5)

K [mmol/L] średnia ±SD (min-max)	4,42±0,35 (3,88-5,31)	4,49±0,36 (4,20-5,35)	4,39±0,8 (4,19- 4,58)	4,49±0,33 (4,12-5,03)	4,59±0,28 (4,25-4,97)	4,41±0,37 (3,53- 5,17)	4,31±0,29 (4,02-4,93)
Ca [mmol/L] średnia ±SD (min-max)	2,3±0,2 (2,0- 3,3)	2,3±0,1 (2,16- 2,54)	2,11±0,1 (2,01- 2,21)	2,30±0,1 (2,02- 2,48)	2,3±0,1 (2,3- 2,5)	2,3±0,1 (2,22,5)	2,3±0,1 (2,1- 2,5)
Mg [mmol/L] średnia ±SD (min-max)	2,04±0,14 (1,77-2,29)	1,99±0,2 (1,67- 2,21)	1,92±0,1 (1,83- 2,01)	1,92±0,2 (1,44- 2,41)	2,01±0,1 (1,86- 2,16)	2,02±0,2 (1,56- 2,38)	1,92±0,2 (1,74-2,18)
Amoniak [μmol/l] średnia ±SD (min-max)	30,2±17,1 (10,0-72,0)	31,6±15,0 (13,0-65,0)	29,0±18,4 (16,0-42,0)	24,7±12,1 (4,5- 44,0)	17,0±5,7 (13,0- 21,0)	37,7±11,7 (14,0- 63,2)	19,7±7,5 (12,0-28,0)
Kreatynina [mg/dL] średnia ±SD (min-max)	0,96±1,04 (0,57-6,42)	0,74±0,15 (0,54-0,98)	0,76±0,04 (0,73-0,79)	1,00±0,79 (0,61-3,79)	0,75±0,13 (0,61-0,97)	0,80±0,11 (0,55- 1,05)	0,77±0,13 (0,50-0,98)

AlAT - aminotransferaza alaninowa, AspAT - aminotransferaza asparaginianowa, Ca (łac. *Calcium*) - wapń, K (łac. *Kalium*) - potas, INR (ang. *International Normalized Ratio*) - Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany, max - wartość maksymalna, min - wartość minimalna, Mg (łac. *Magnesium*) - magnez, n - liczebność podgrup, Na (łac. *Natrium*) - sód, PLT (ang. *Platelets*) - płytki krwi, RBC (ang. *Red Blood Cells*) - krwinki czerwone, SD (ang. *Standard Deviation*) - odchylenie standardowe, WBC (ang. *White Blood Cells*) - krwinki białe.

5.5 Test łączenia liczb.

W tabeli 5.5.1 przedstawiono wyniki testu łączenia liczb na poszczególnych etapach badania z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych i uzyskanego efektu leczenia.

Tabela 5.5.1 Wyniki testu łączenia liczb na poszczególnych etapach badania z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych i uzyskanego efektu leczenia.

		Grupa badana - 3 punkty kontrolne			Grupa badana - 2 punkty kontrolne		Grupa badana - 1 punkt kontrolny	Grupa kontrolna
		RT, ETR (+) i SVR (+); n=31	RT, ETR (-) i SVR (+); n=10	RT, ETR (-) lub (+) i SVR (-); n=2	RT, ETR (+); n=15	RT, ETR (-); n=5	RT; n=31	n=11
Czas średni NCT [sek.]	RT	37,13	34,22	35,50	39,37	40,71	38,83	35,10
	ETR	35,28	39,57	26,05	40,57	39,01		39,62
	SVR	33,78	35,07	19,40				
Mediana NCT [sek.]	RT	33,85	33,50	35,50	33,42	32,42	36,00	31,50
	ETR	33,00	38,55	26,05	40,13	33,40		33,50
	SVR	29,51	33,50	19,40				
Wynik minimalny [sek.]	RT	20	21	26	20	22	20	18
	ETR	21	21	25	22	21		24
	SVR	17	24	19				
Wynik maksymalny [sek.]	RT	65	48	45	68	89	75	68
	ETR	68	61	27	66	61		70
	SVR	65	58	20				
Liczba osób, z wynikiem <45 sek.	RT	77%	80%	100%	53%	80%	65%	82%
	ETR	87%	60%	100%	67%	60%		73%
	SVR	83%	90%	100%				

ETR (ang. *End of Treatment Response*) - odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii, NCT (ang. *Number Connection Test*) - test łączenia liczb, RT - rozpoczęcie terapii, SVR (ang. *Sustained Virologic Response*) - trwała odpowiedź wirusologiczna.

5.6 Badanie aparatem krzyżowym.

W tabeli 5.6.1 przedstawiono wyniki testu krzyżowego na poszczególnych etapach badania z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych i uzyskanego efektu leczenia.

Tabela 5.6.1 Wyniki testu krzyżowego na poszczególnych etapach badania z podziałem na podgrupy wyłonione na podstawie liczby zrealizowanych punktów kontrolnych i uzyskanego efektu leczenia.

			Grupa badana - 3 punkty kontrolne			Grupa badana - 2 punkty kontrolne		Grupa badana - 1 punkt kontrolny	Grupa kontrolna
			RT, ETR (+) i SVR (+); n=31	RT, ETR (-) i SVR (+); n=10	RT, ETR (-) lub (+) i SVR (-); n=2	RT, ETR (+); n=15	RT, ETR (-); n=5	RT; n=31	n=11
Tryb swobodny	czas całkowity	RT	66,83±17,32 (44-128)	61,14±7,57 (46-71)	61,60±3,82 (58,9-64,3)	67,5±21,67 (45-138)	66,52±18,89 (52-99)	67,98±19,07 (41-140)	61,7±11,65 (40-75)
		ETR	60,20±11,42 (45-89)	56,81±6,77 (46-67)	50,05±4,60 (46,80-53,3)	66,91±34,45 (46-189)	66,36±28,1 (48-116)		54,56±10,19 (38-66)
		SVR	56,60±10,84 (42-85)	55,00±8,86 (45-75)	45,9±,042 (45,6-46,2)				
	ilość błędów	RT	1,16 (0-7)	0,6 (0-4)	0,5 (0-1)	1,07 (0-6)	0,6 (0-2)	0,74 (0-6)	1,00 (0-5)
		ETR	1,84 (0-9)	0,5 (0-2)	1 (0-2)	1,87 (0-24)	1,2 (0-2)		0,7 (0-4)
		SVR	1,41 (0-11)	0,9 (0-3)	0,5 (0-1)				
	czas	RT	0,89±0,2	0,85±0,12	0,79±0,05	0,88±0,29	0,88±0,23	0,94±0,24	0,80±0,14

	minimalny		(0,67-1,38)	(0,56-0,99)	(0,75-0,82)	(0,48-1,75)	(0,57-1,16)	(0,55-1,77)	(0,55-1,03)
		ETR	0,78±0,18 (0,1-1,16)	0,80±0,08 (0,66-0,94)	0,69±0,05 (0,65-0,72)	0,84±0,17 (0,62-1,3)	0,88±0,29 (0,69-1,39)		0,80±0,19 (0,51-1,04)
		SVR	3,85±0,12 (0,57-1,05)	0,76±0,10 (0,57-0,92)	0,64±0,02 (0,62-0,65)				
	czas maksymalny	RT	2,72±1,07 (1,17-6,26)	2,04±0,31 (1,49-2,51)	2,55±0,90 (1,91-3,18)	2,55±1,61 (1,56-8,19)	2,37±0,8 (1,67-3,73)	2,56±1,29 (1,13-7,22)	2,36±0,71 (1,17-3,59)
		ETR	2,25±0,57 (1,29-3,92)	2,22±1,18 (1,55-5,46)	1,97±0,62 (1,53-2,41)	3,12±4,34 (1,28-18,65)	2,37±1,65 (1,34-5,31)		1,91±0,55 (1,08-2,79)
		SVR	2,02±0,67 (1,1-3,99)	1,99±0,52 (1,28-2,89)	1,55±0,09 (1,48-1,61)				
czas średni	RT	1,36±0,35 (0,9-2,61)	1,25±0,15 (0,94-1,45)	1,26±0,08 (1,20-1,31)	1,38±0,44 (0,92-2,82)	1,37±0,42 (1,05-2,1)	1,38±0,39 (0,84-2,87)	1,26±0,21 (0,81-1,53)	
	ETR	1,28±0,23 (0,91-1,81)	1,16±0,14 (0,93-1,38)	1,02±0,10 (0,95-1,09)	1,51±0,90 (0,93-3,85)	1,35±0,57 (0,95-2,36)		1,12±0,21 (0,76-1,34)	
	SVR	1,15±0,22 (0,86-1,73)	1,20±0,26 (0,93-1,38)	0,94±0,01 (0,93-0,94)					
Tryb wymuszony	ilość trafień	RT	28,88±16,23 (2-49)	37,5±6,31 (25-45)	43±1,41 (42-44)	32,47±12,76 (2-48)	28,8±19,79 (0-49)	28,94±16,93 (0-49)	34,8±12,55 (17-49)
		ETR	34,68±13,37 (3-49)	39,5±5,99 (29-48)	43,5±2,12 (42-45)	36,87±10,53 (5-49)	35,0±19,45 (1-49)		39,4±7,88 (28-49)
		SVR	37,25±12,76 (9-49)	43,00±4,62 (35-48)	46±0,00 (46-46)				
	czas minimalny	RT	0,74±0,14 (0,57-1,11)	0,71±0,07 (0,61-0,79)	0,67±0,03 (0,65-0,69)	0,74±0,12 (0,6-1,05)	0,54±0,31 (0-0,75)	0,75±0,13 (0,58-1,03)	0,69±0,11 (0,54-0,82)
		ETR	0,73±0,13 (0,59-1,14)	0,69±0,06 (0,61-0,81)	0,53±0,04 (0,50-0,55)	0,69±0,09 (0,57-0,82)	0,72±0,24 (0,57-1,14)		0,67±0,12 (0,45-0,82)
		SVR	0,71±0,09 (0,54-0,93)	0,69±0,05 (0,61-0,76)	0,56±0,01 (0,55-0,56)				
	czas maksymalny	RT	1,15±0,05 (0,95-1,20)	1,17±0,03 (1,12-1,20)	1,17±0,01 (1,16-1,17)	1,16±0,04 (1,09-1,2)	1,10±0,09 (0,08-1,18)	1,14±0,08 (0,91-1,20)	1,17±0,14 (0,86-1,46)
		ETR	1,15±0,04 (1,04-1,20)	1,14±0,06 (1,03-1,20)	1,06±0,02 (1,04-1,07)	1,12±0,12 (0,82-1,2)	1,14±0,06 (1,08-1,20)		1,11±0,12 (0,8-1,19)

		SVR	1,14±0,06 (0,98-1,20)	1,15±0,04 (1,09-1,19)	1,06±0,09 (0,99-1,12)				
	czas średni	RT	0,93±0,11 (0,73-1,17)	0,91±0,07 (0,79-1,01)	0,89±0,02 (0,87-0,90)	0,95±0,1 (0,77-1,1)	0,70±0,4 (0- 0,95)	0,93±0,12 (0,68-1,1)	0,81±0,13 (0,1-1,01)
		ETR	0,91±0,10 (0,75-1,16)	0,88±0,06 (0,78-0,98)	0,77±0,01 (0,76-0,77)	0,88±0,09 (0,71-0,99)	0,89±0,15 (0,77-1,14)		0,88±0,13 (0,64-1,03)
		SVR	0,88±0,09 (0,73-1,05)	0,89±0,06 (0,79-0,98)	0,75±0,05 (0,71-0,78)				

ETR (ang. *End of Treatment Response*) - odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii, RT - rozpoczęcie terapii, SVR (ang. *Sustained Virologic Response*) - trwała odpowiedź wirusologiczna.

5.7 Analiza statystyczna.

5.7.1 Ewolucja wyników testów psychomotorycznych u pacjentów poddawanych terapii zakażenia HCV.

Głównym celem pracy była analiza porównawcza wyników testów psychomotorycznych w podgrupach pacjentów wyłonionych na podstawie osiągniętych efektów leczenia przeciwwirusowego. Z uwagi na zróżnicowany stopień realizacji protokołu badania doszło do wyłonienia aż 6 podgrup w grupie badanej. Rozpiętość liczebności podgrup wynosiła od 2 do 31 pacjentów. Ogromne dysproporcje liczebności podgrup w znaczący sposób wpłynęły na możliwość wiarygodnej statystycznie analizy porównawczej w badanej populacji. Z tego powodu zdecydowano o ograniczonej analizie hipotezy głównej.

Większość analiz przeprowadzono w podzbiorze pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy podczas drugiego pomiaru dokonali eliminacji HCV RNA.

Ze zbioru analizowanych pacjentów odrzucono pacjentkę z wyjściowym stężeniem kreatyniny 3,79 mg/dL oraz pacjenta hemodializowanego z wyjściowym stężeniem kreatyniny 6,42 mg/dL - są to obserwacje mocno odstające, zaburzające wyniki i zostaną opisane osobno jako szczególny przypadek (rozdział 5.7.15).

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy I a II pomiarem całkowitego i maksymalnego czasu dla testu krzyżowego w trybie swobodnym (Tabela 5.7.1.1). Z drugiej strony podobna korelacja widoczna jest w analizie grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną a badaną (Tabela 5.7.1.2). Wykresy ilustrujące zależności pomiędzy I a II wynikiem (Wykres 5.7.1-5.7.9) oraz odniesienie osiągnięć pacjentów do wyników grupy kontrolnej (Wykres 5.7.10-5.7.17) zamieszczono poniżej.

Tabela 5.7.1 .1 Wartość p testu Wilcoxa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I a II pomiarem grupy badanej dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II pomiarze wyeliminowali HCV.

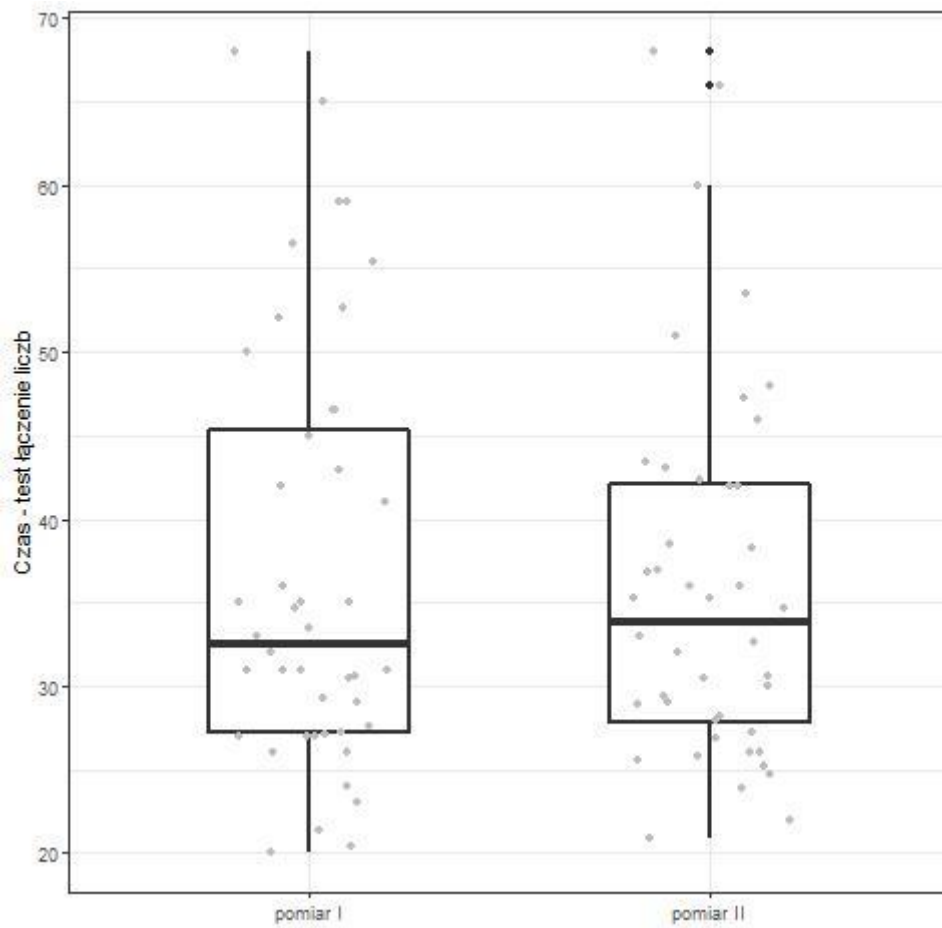
liczebność	44
	<i>p</i> wartość testu Wilcoxa
NCT	0,9202
TKs czas całkowity	<u>0,0426</u>
TKs liczba błędów	0,8768
TKs czas minimalny	0,1203
TKs czas maksymalny	<u>0,0227</u>
TKs czas średni	0,0565
TKw liczba trafień	0,1349
TKw czas minimalny	0,3062
TKw czas maksymalny	0,5764
TKw czas średni	0,1555

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; NCT (ang. *Number Connection Test*) - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

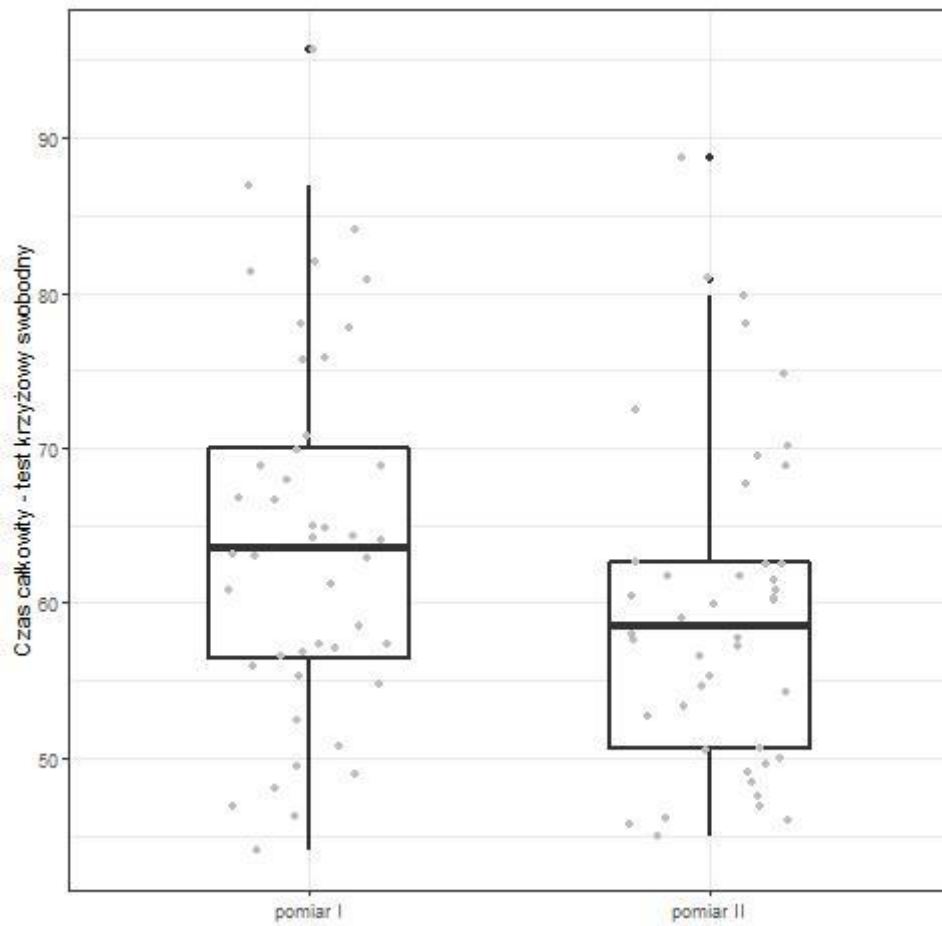
Tabela 5.7.1.2 Wartość p testu Wilcoxa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I a II pomiarem w grupie badanej (dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II pomiarze wyeliminowali HCV) i w grupie kontrolnej.

	<i>p</i> wartość testu Wilcoxa
NCT	0,6282
TKs czas całkowity	0,9832
TKs liczba błędów	0,6945
TKs czas minimalny	0,7361
TKs czas maksymalny	0,9246
TKs czas średni	0,9832
TKw liczba trafień	0,4610
TKw czas minimalny	0,6207
TKw czas maksymalny	0,6316
TKw czas średni	0,5913

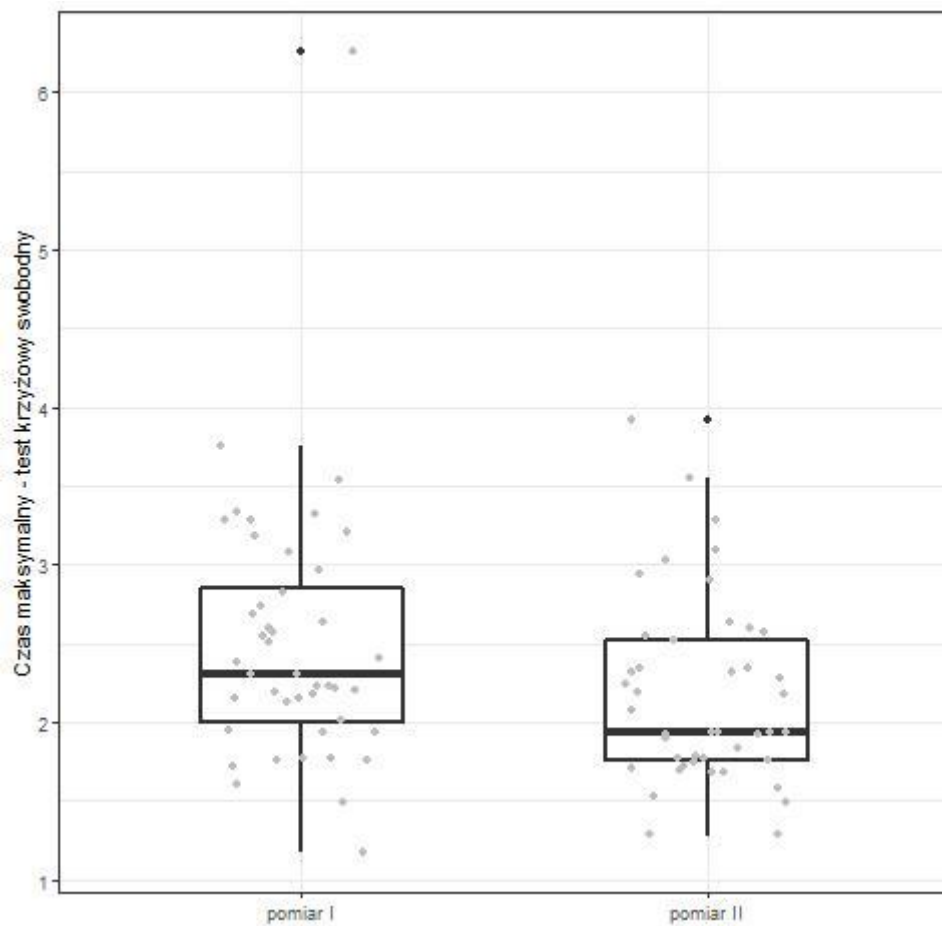
NCT (ang. *Number Connection Test*) - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.



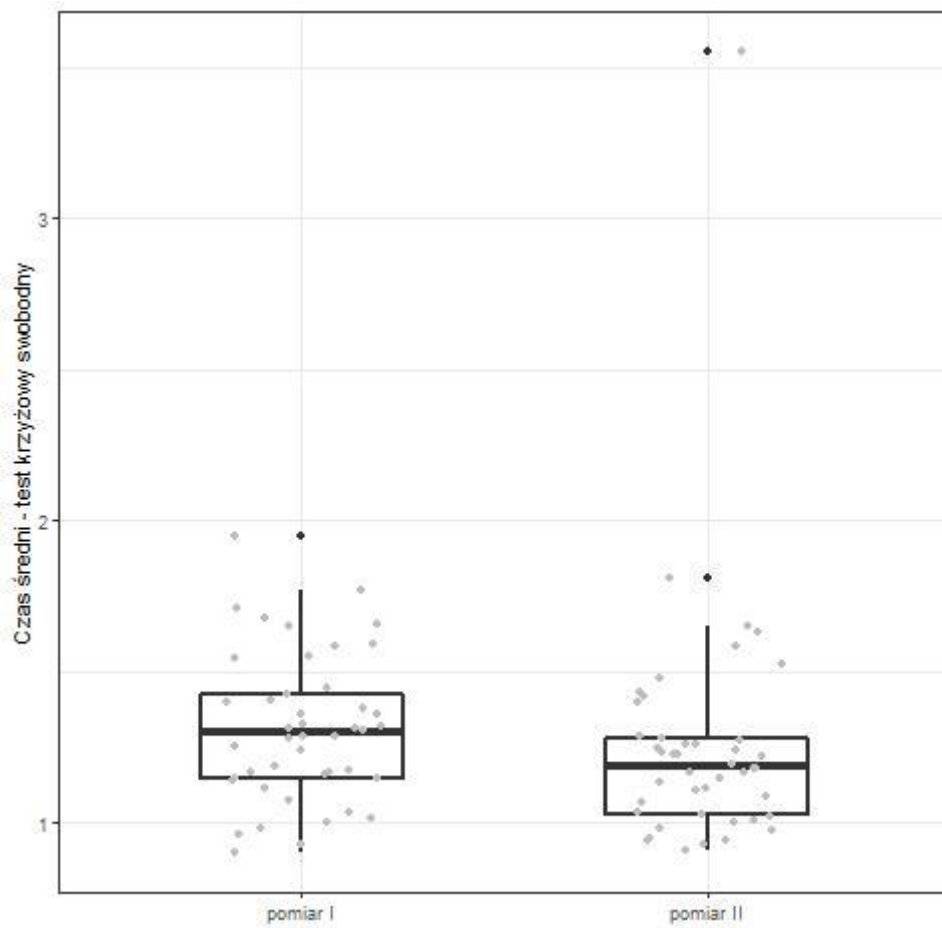
Wykres 5.7.1.1 Ilustracja wyników czasu realizacji testu łączenia liczb (NCT) w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



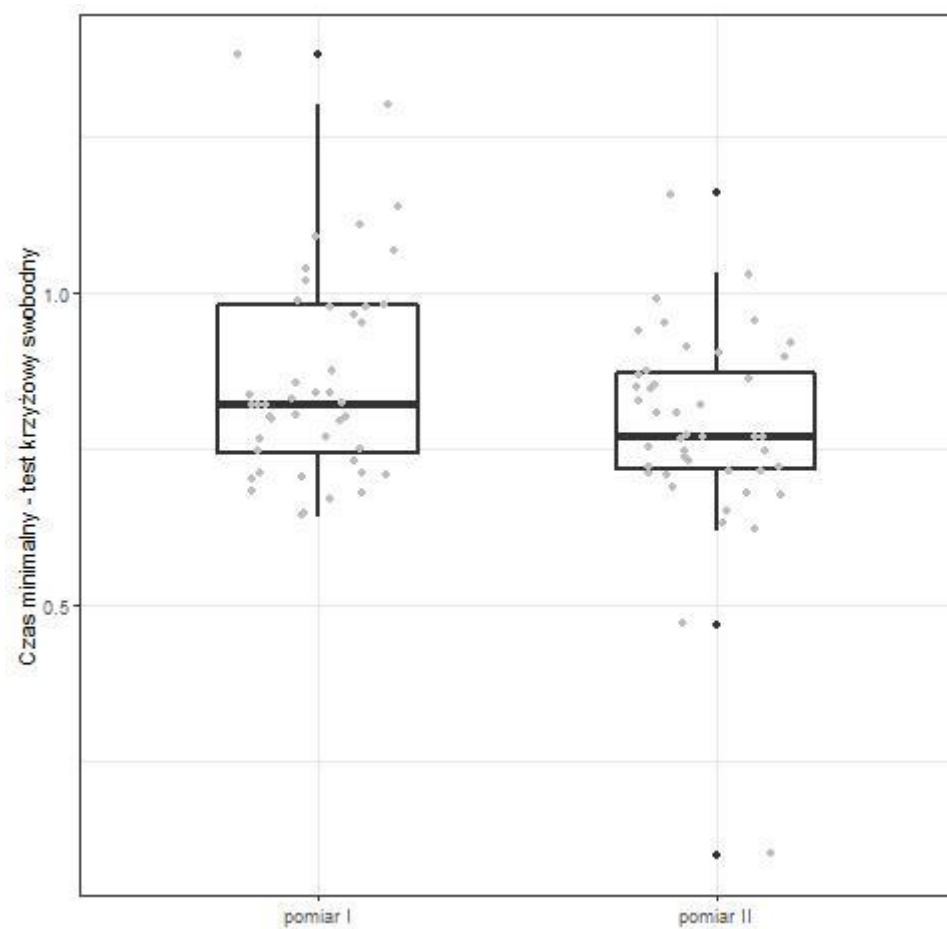
Wykres 5.7.1.2 Ilustracja wyników całkowitego czasu realizacji testu krzyżowego w wariacie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



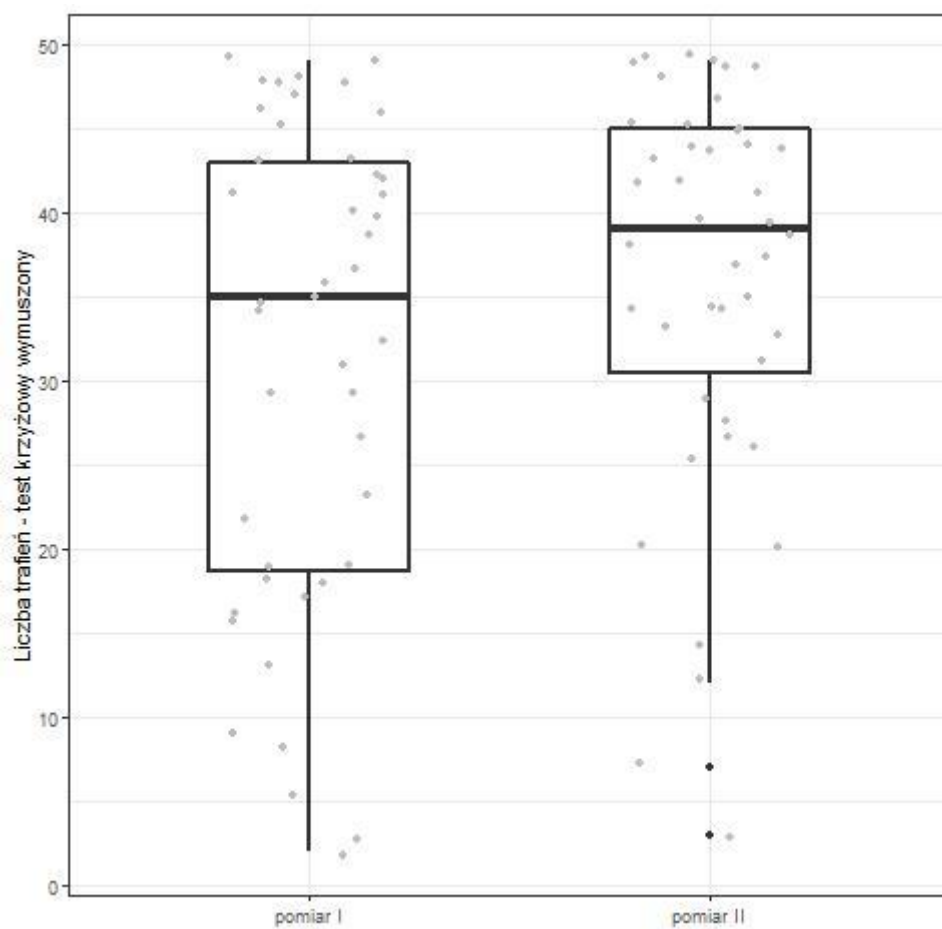
Wykres 5.7.1.3 Ilustracja wyników maksymalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



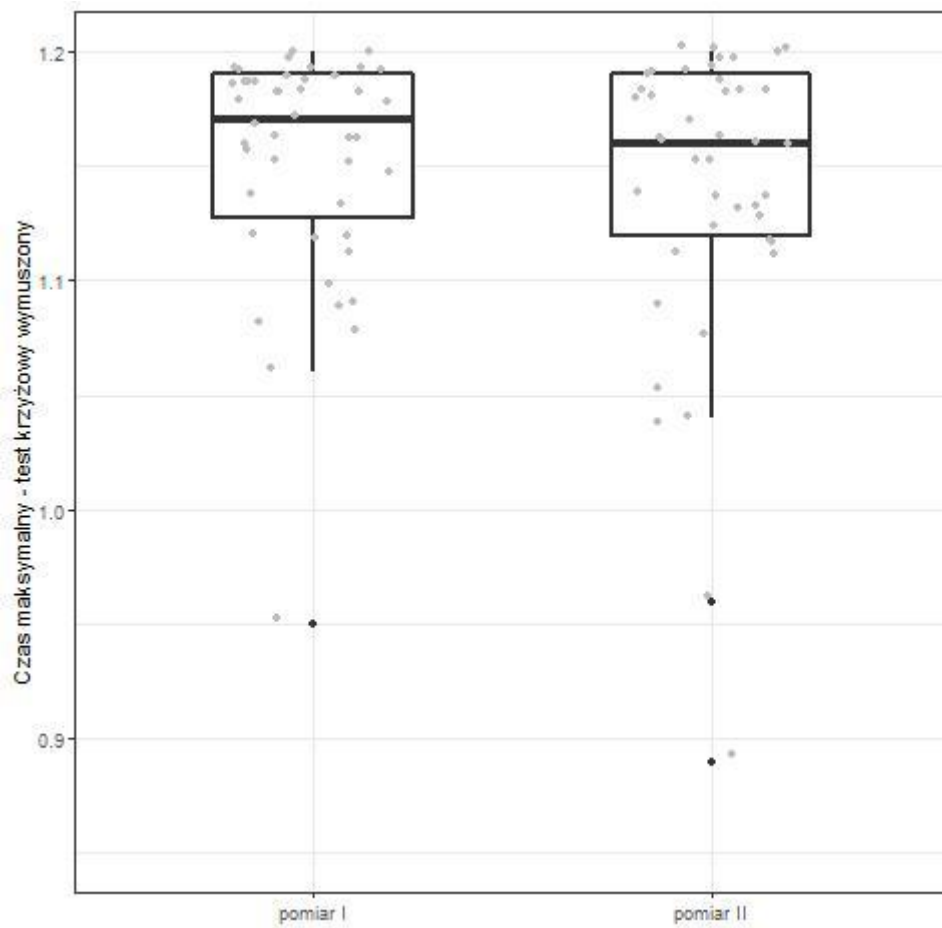
Wykres 5.7.1.4 Ilustracja wyników średniego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



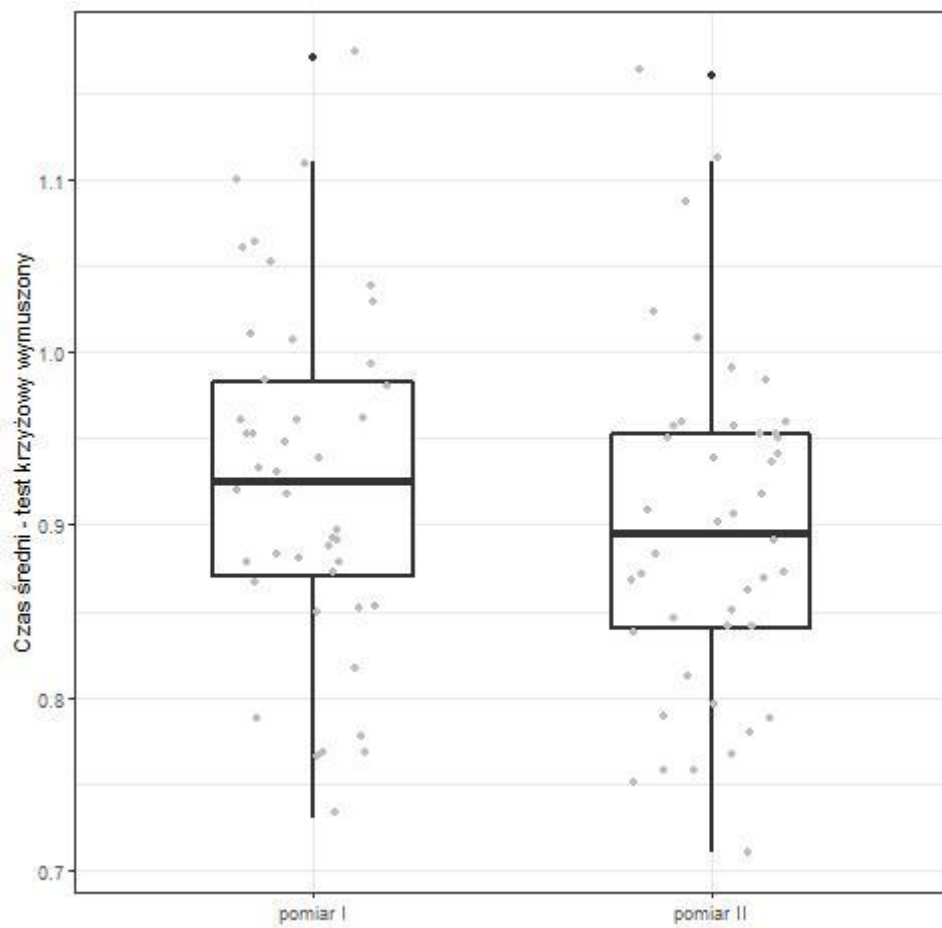
Wykres 5.7.1.5 Ilustracja wyników minimalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie swobodnym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



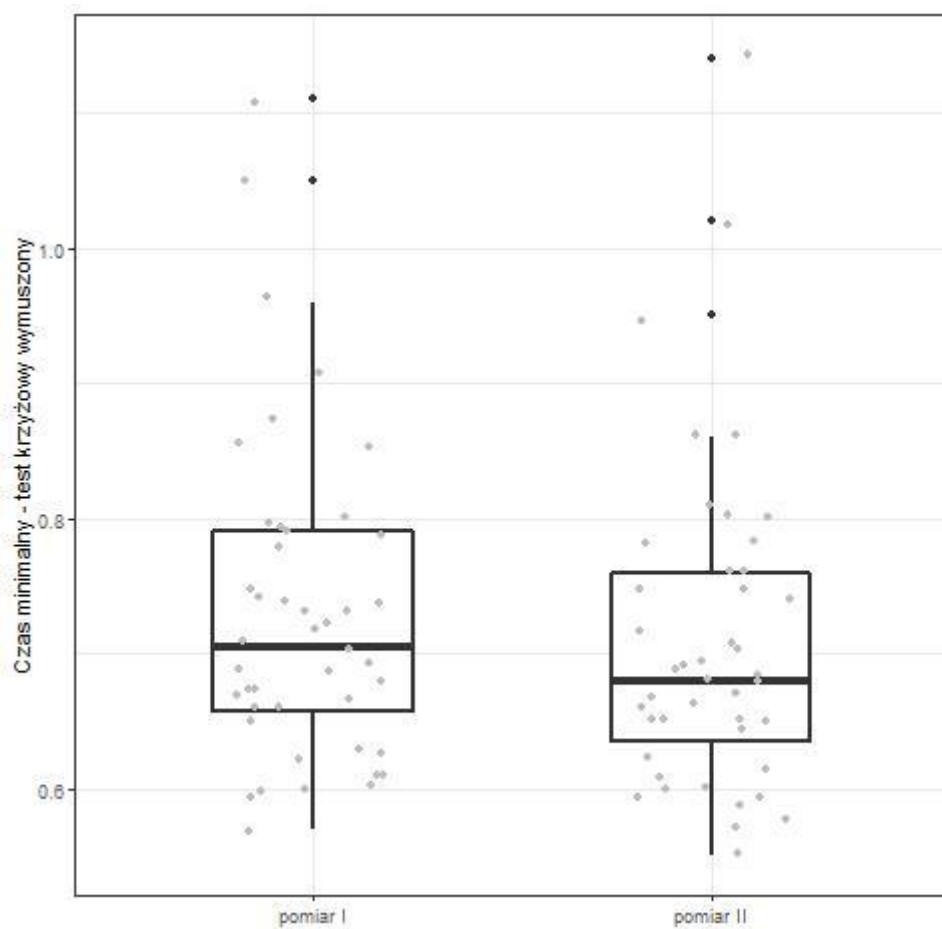
Wykres 5.7.1.6 Graficzna ilustracja wyników liczby trafień w wariancie wymuszonym testu krzyżowego w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



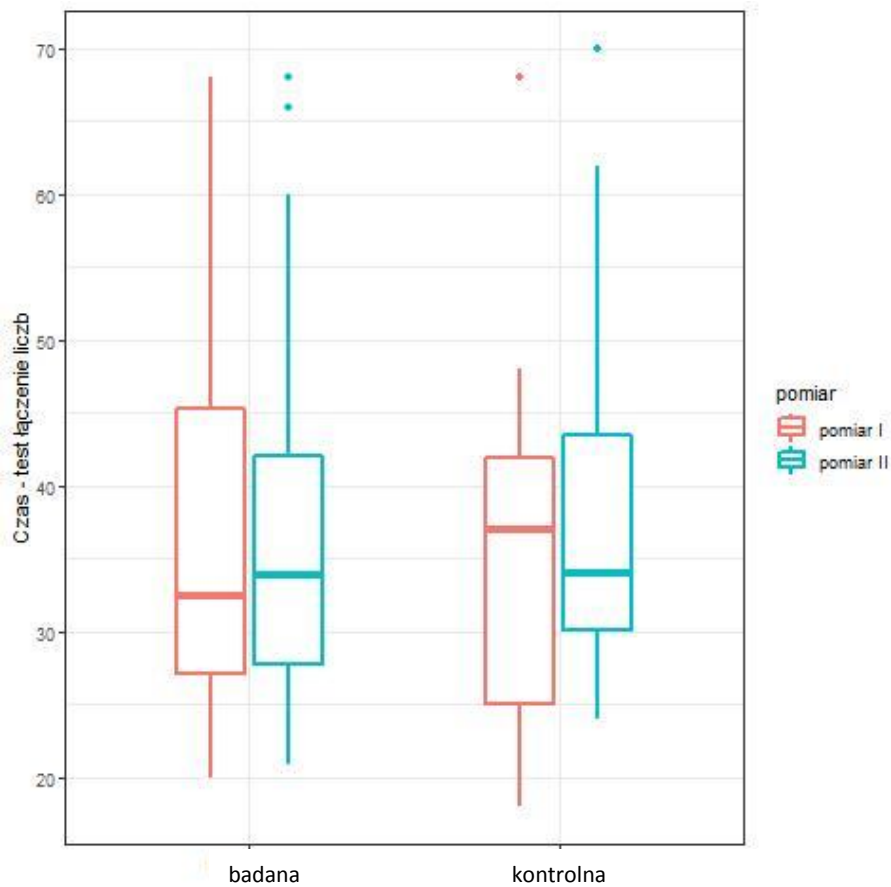
Wykres 5.7.1.7 Ilustracja wyników maksymalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie wymuszonym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



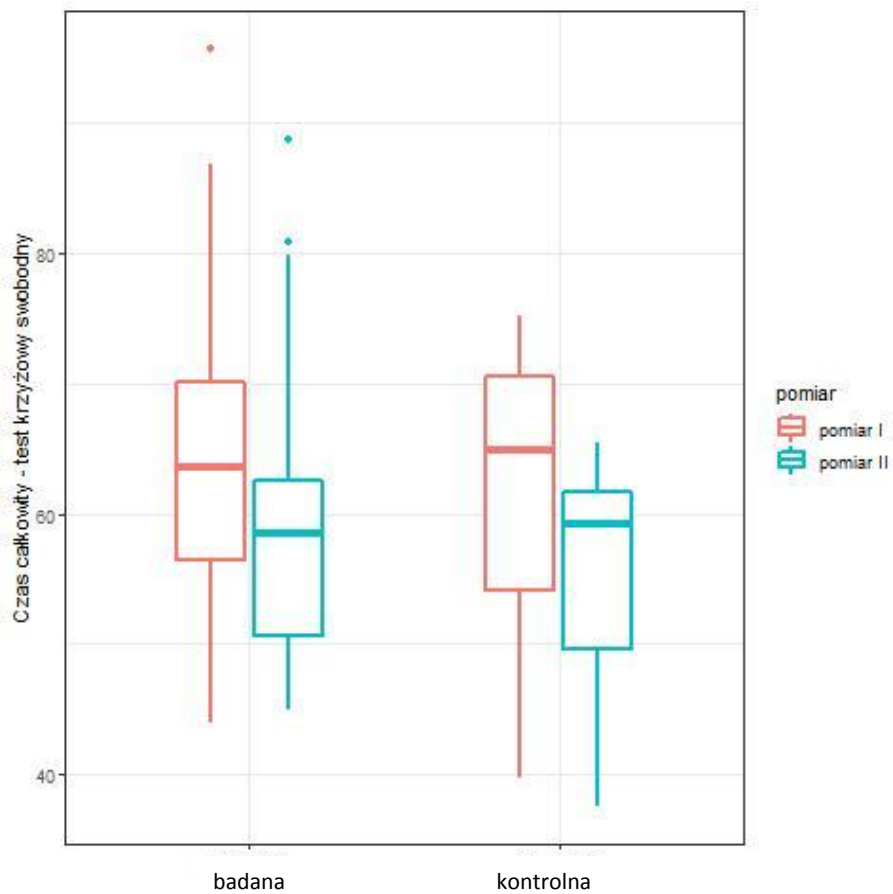
Wykres 5.7.1.8 Ilustracja wyników średniego czasu realizacji testu krzyżowego w wariancie wymuszonym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



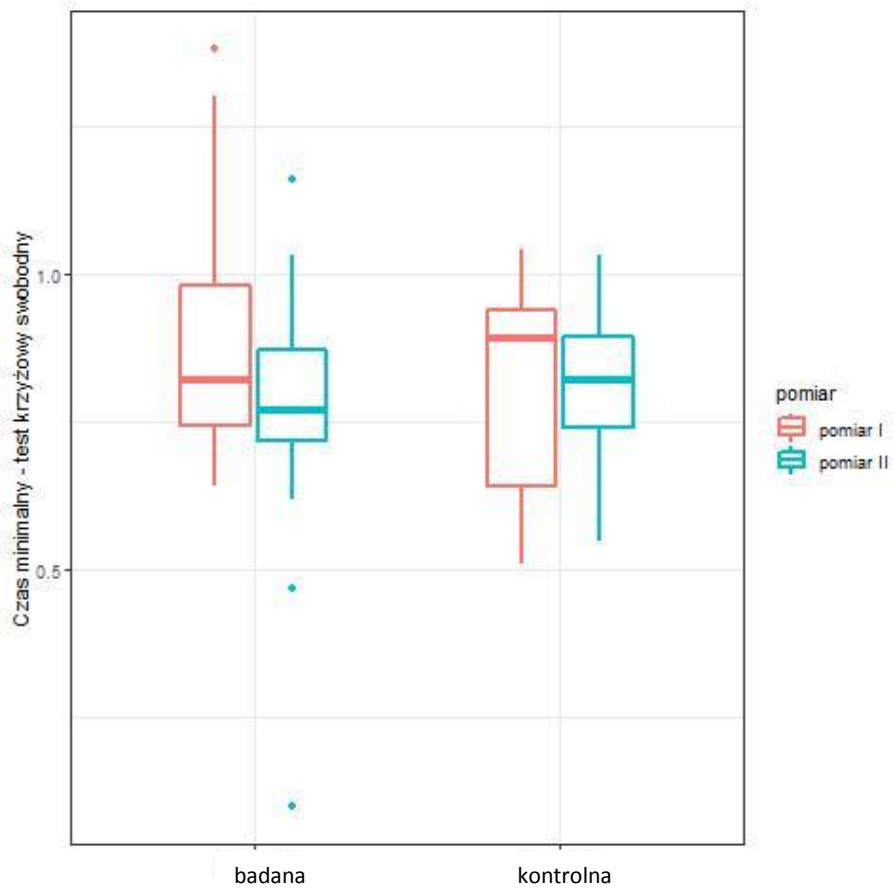
Wykres 5.7.1.9 Ilustracja wyników minimalnego czasu realizacji testu krzyżowego w wariacie wymuszonym w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w grupie badanej.



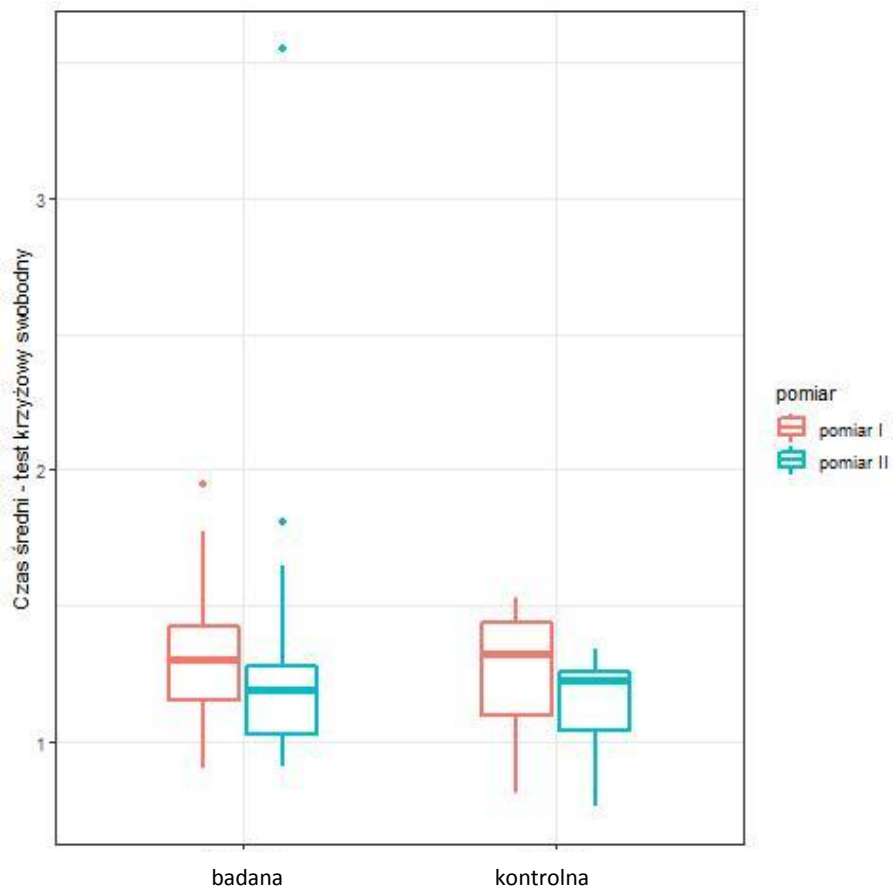
Wykres 5.7.1.10 Ilustracja zależności pomiędzy czasem realizacji testu łączenia liczb (NCT) przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze a wynikami uzyskiwanymi przez grupę kontrolną.



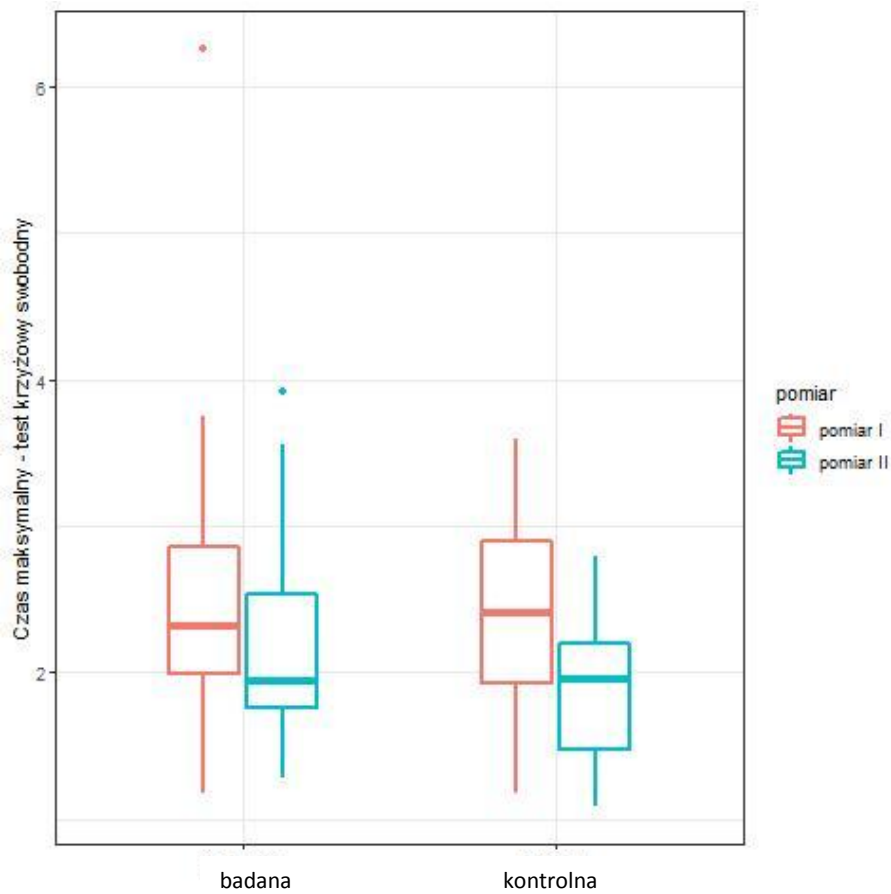
Wykres 5.7.1.11 Czas całkowity realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.



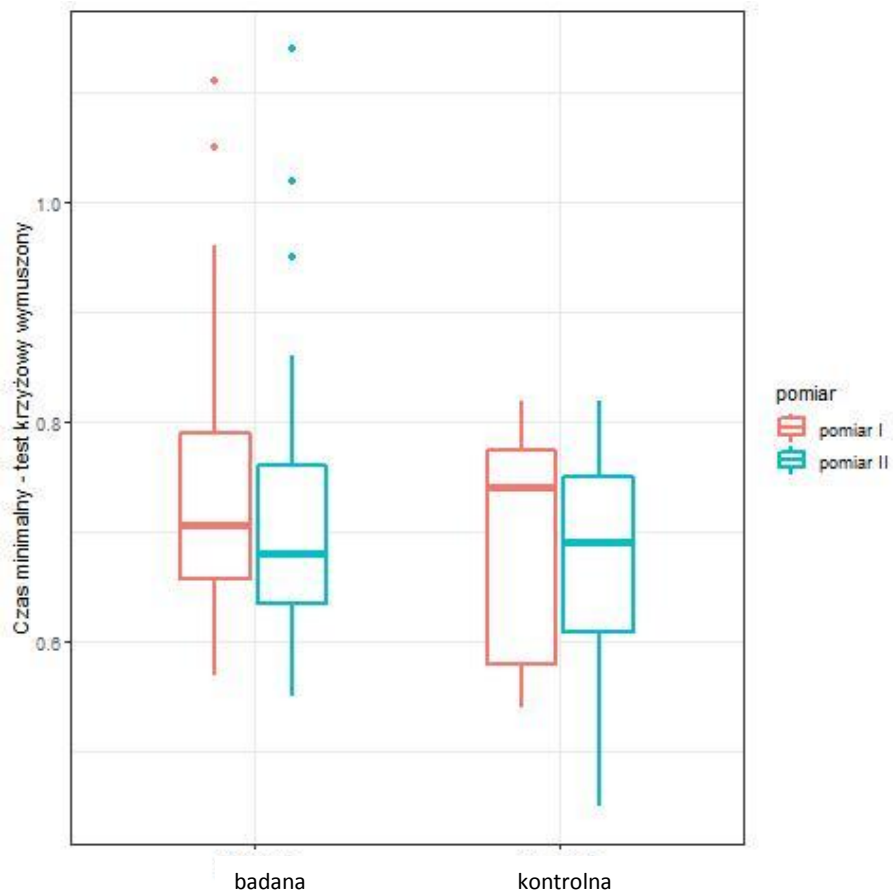
Wykres 5.7.1.12 Czas minimalny zarejestrowany w trakcie realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.



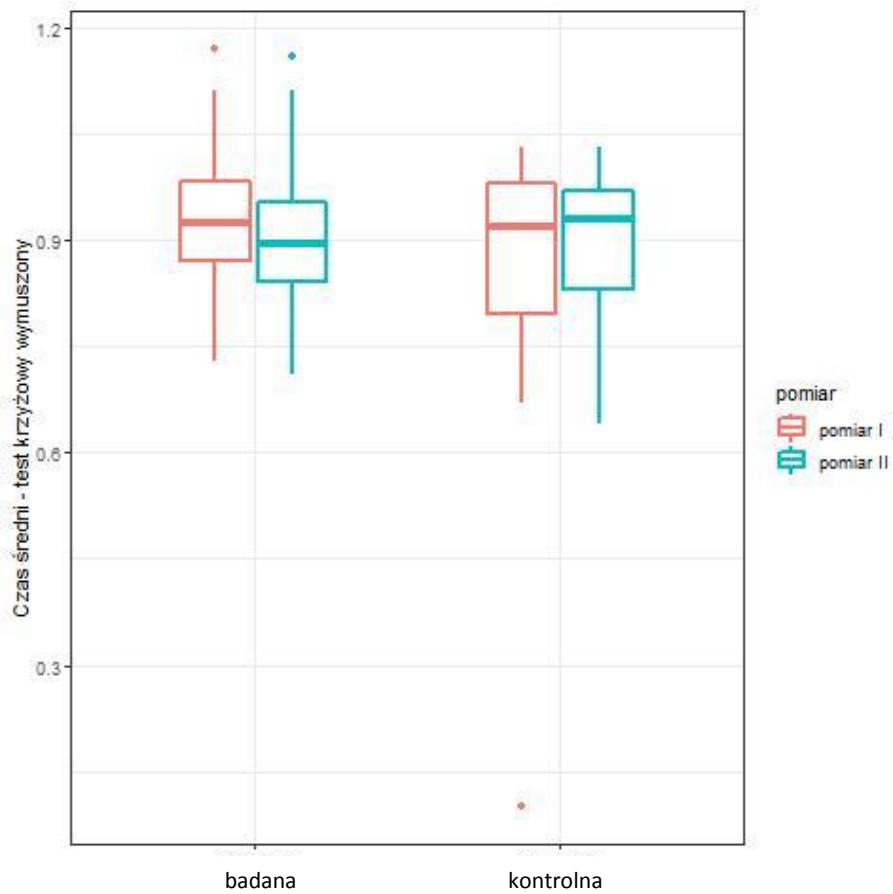
Wykres 5.7.1.13 Czas średni realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.



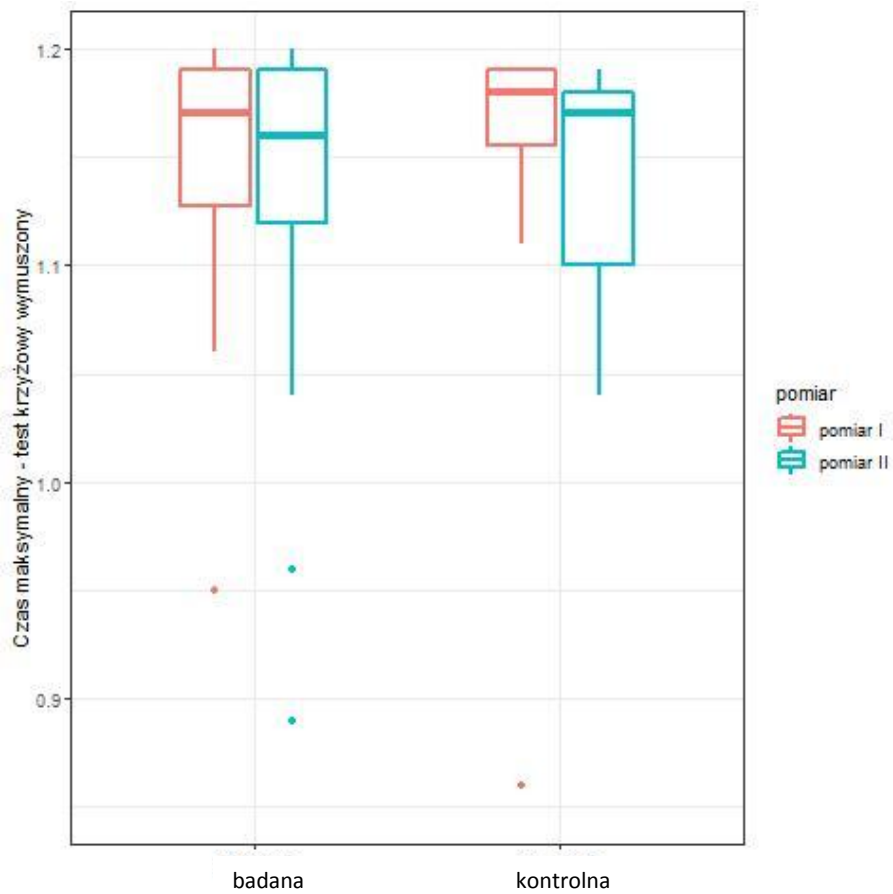
Wykres 5.7.1.14 Czas maksymalny realizacji wariantu swobodnego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.



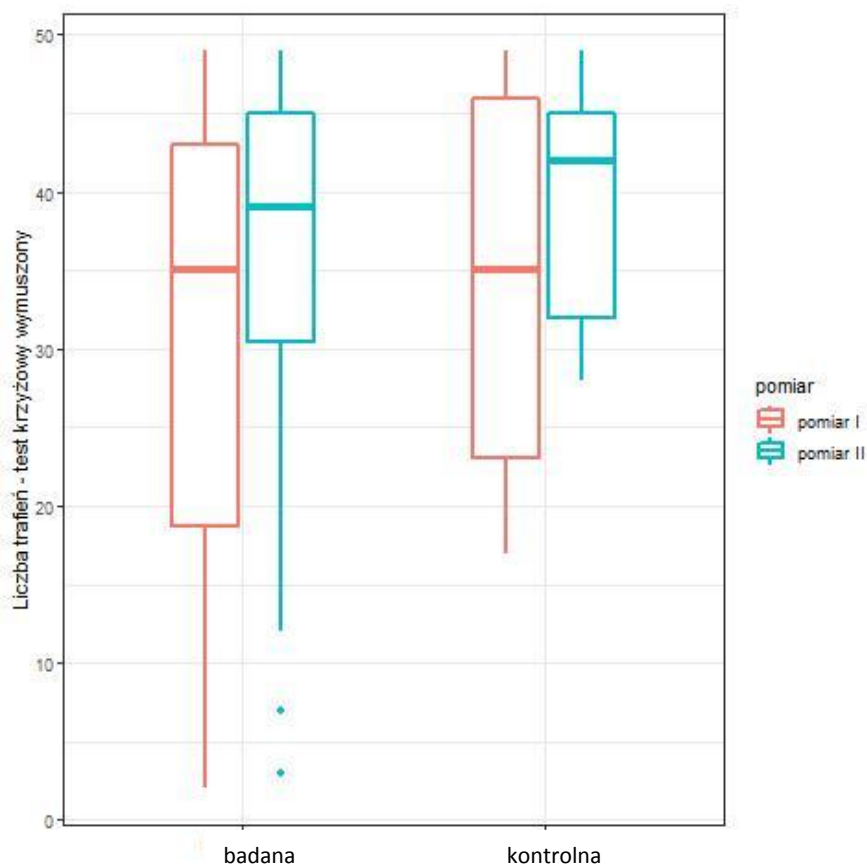
Wykres 5.7.1.15 Czas minimalny realizacji wariantu wymuszonego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.



Wykres 5.7.1.16 Czas średni realizacji wariantu wymuszonego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.



Wykres 5.7.1.17 Czas maksymalny realizacji wariantu wymuszonego testu krzyżowego przez grupę badaną w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.



Wykres 5.7.1.18 Ilustracja zależności pomiędzy liczbą trafień w wariancie wymuszonym testu krzyżowego w grupie badanej w pierwszym (rozpoczęcie leczenia) i drugim (ETR) pomiarze w odniesieniu do wyników uzyskanych przez grupę kontrolną.

5.7.2 Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi a uzyskanymi wynikami testów psychomotorycznych.

Na podstawie wielkości współczynnika korelacji ρ Spearmana dokonano selekcji parametrów laboratoryjnych mogących wpływać na wyniki uzyskiwane przez pacjentów w teście krzyżowym i teście łączenia liczb. W przypadku stwierdzenia istotnej statystycznie zależności w badaniach wyjściowych (w momencie rozpoczęcia terapii) dokonywano ponownej oceny współczynnika korelacji między wybranymi parametrami w drugim punkcie kontrolnym (ETR).

W przypadku parametrów laboratoryjnych charakteryzujących się zróżnicowaniem płciowym wartości referencyjnych rzetelną analizę korelacji uniemożliwiła ograniczona liczebność męskiej części grupy kontrolnej.

W tabeli 5.7.2.1 (część I i II) przedstawiono wyniki współczynnika korelacji *rho* Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania (wartość *p* poniżej 0,05 wskazuje na istotną różnicę współczynnika) w podgrupie badanej z uzyskaną negatywizacją HCV RNA (ETR+) podczas drugiego pomiaru. W obliczeniach zwraca uwagę istotny statystycznie wpływ stężenia kreatyniny w osoczu na uzyskiwane osiągnięcia w teście krzyżowym. Podobne korelacje odnotowano w odniesieniu do stężenia bilirubiny całkowitej i liczby płytek krwi.

Kolejna ważna obserwacja to brak korelacji pomiędzy w/w zmiennymi a wynikami uzyskiwanymi przez chorych w teście łączenia liczb.

Przy analizie danych z podziałem na płeć (tabela 5.7.2.2 i 5.7.2.3) w przypadku kobiet stwierdzono większą istotność statystyczną ocenianego wpływu stężenia bilirubiny całkowitej na wyniki, a w przypadku mężczyzn istotniejsza statystycznie była zależność od stężenia kreatyniny w surowicy krwi i liczby płytek krwi.

W tabeli 5.7.2.4 przedstawiono wyniki grupy kontrolnej, a tabela 5.7.2.5 stanowi podsumowanie najistotniejszych korelacji.

Tabela 5.7.2.1/I Wyniki współczynnika korelacji *rho* Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjenta a jego zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie badanej u osób z przynajmniej dwoma pomiarami i negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR)

	MELD	Hb	RBC	WBC	PLT	Bilirubina całkowita
liczba obserwacji RT	44	44	44	44	44	44
NCT RT- <i>rho</i> Spearmana	0,252	0,041	0,095	0,070	-0,228	0,150
NCT RT - wartość <i>p</i>	0,098	0,793	0,540	0,653	0,136	0,331
TKs czas całkowity RT - <i>rho</i> Spearmana	0,195	-0,116	-0,235	0,058	-0,407	0,330
TKs czas całkowity RT - wartość <i>p</i>	0,204	0,453	0,124	0,709	0,006	0,029
TKs liczba błędów RT - <i>rho</i> Spearmana	-0,037	0,038	0,148	0,024	0,028	0,014
TKs liczba błędów RT - wartość <i>p</i>	0,813	0,805	0,338	0,877	0,856	0,930
TKs czas minimalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,293	-0,359	-0,460	-0,069	-0,384	0,328

TKs czas minimalny RT - wartość p	0,054	<u>0,017</u>	<u>0,002</u>	0,654	<u>0,010</u>	<u>0,030</u>
TKs czas maksymalny RT - ρ Spearmana	0,250	-0,195	-0,213	0,097	-0,246	0,276
TKs czas maksymalny RT - wartość p	0,102	0,204	0,165	0,533	0,107	<u>0,070</u>
TKs czas średni RT - ρ Spearmana	0,195	-0,111	-0,224	0,050	-0,414	0,331
TKs czas średni RT - wartość p	0,204	0,472	0,143	0,749	<u>0,005</u>	<u>0,028</u>
TKw liczba trafień RT - ρ Spearmana	-0,249	0,188	0,295	0,070	0,410	-0,197
TKw liczba trafień RT - wartość p	0,103	0,220	0,052	0,653	<u>0,006</u>	0,201
TKw czas minimalny RT - ρ Spearmana	0,272	-0,145	-0,317	-0,063	-0,451	0,391
TKw czas minimalny RT - wartość p	0,074	0,349	<u>0,036</u>	0,687	<u>0,002</u>	<u>0,009</u>
TKw czas maksymalny RT - ρ Spearmana	0,004	0,043	-0,057	0,156	-0,029	0,314
TKw czas maksymalny RT - wartość p	0,980	0,779	0,713	0,310	0,854	<u>0,038</u>
TKw czas średni RT - ρ Spearmana	0,245	-0,109	-0,288	-0,023	-0,463	0,353
TKw czas średni RT - wartość p	0,109	0,479	0,058	0,881	<u>0,002</u>	<u>0,019</u>
liczba obserwacji ETR	41	44	44	44	44	42
NCT ETR - ρ Spearmana	-0,110	0,315	0,133	0,231	-0,300	0,041
NCT ETR - wartość p	0,495	<u>0,037</u>	0,390	0,131	<u>0,048</u>	0,798
TKs czas całkowity ETR - ρ Spearmana	0,084	-0,117	-0,236	-0,038	-0,407	0,274
TKs czas całkowity ETR - wartość p	0,602	0,449	0,123	0,806	<u>0,006</u>	0,080
TKs liczba błędów ETR - ρ Spearmana	0,110	-0,084	-0,220	0,026	-0,218	-0,022
TKs liczba błędów ETR - wartość p	0,494	0,590	0,151	0,869	0,155	0,888
TKs czas minimalny ETR - ρ Spearmana	-0,012	-0,062	-0,096	0,011	-0,337	0,104
TKs czas minimalny ETR - wartość p	0,943	0,690	0,534	0,941	<u>0,025</u>	0,512

TKs czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,039	-0,324	-0,369	-0,044	-0,294	0,071
TKs czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,809	<u>0,032</u>	<u>0,014</u>	0,776	0,052	0,654
TKs czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,082	-0,125	-0,250	-0,037	-0,410	0,275
TKs czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,611	0,418	0,101	0,814	<u>0,006</u>	0,078
TKw liczba trafień ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,245	0,217	0,324	0,078	0,403	-0,258
TKw liczba trafień ETR - wartość <i>p</i>	0,122	0,157	<u>0,032</u>	0,616	<u>0,007</u>	0,100
TKw czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,053	-0,125	-0,346	-0,105	-0,478	0,149
TKw czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,741	0,418	<u>0,021</u>	0,499	<u>0,001</u>	0,347
TKw czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,054	-0,009	-0,214	-0,014	-0,274	0,125
TKw czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,738	0,952	0,162	0,926	0,072	0,432
TKw czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,080	-0,209	-0,403	-0,079	-0,351	0,172
TKw czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,620	0,173	<u>0,007</u>	0,611	<u>0,020</u>	0,275

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; ETR- zakończenie leczenia; Hb - hemoglobina; MELD - skala ciężkości przewlekłej choroby wątroby; NCT - test łączenia liczb; PLT - płytki krwi; RBC - krwinki czerwone; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym; WBC - krwinki białe.

Tabela 5.7.2.1/II Wyniki współczynnika korelacji ρ Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjenta a jego zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie badanej u osób z negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).

	Bilirubina całkowita	Albuminy	Protrombina	INR	AspAT	Na	K	Ca	Kreatynina
liczba obserwacji RT	44	43	44	44	44	40	42	44	44
NCT RT- ρ Spearmana	0,150	0,074	-0,232	0,240	0,242	-0,101	0,070	0,204	0,077
NCT RT - wartość p	0,331	0,637	0,130	0,117	0,114	0,533	0,660	0,184	0,618
TKs czas całkowity RT - ρ Spearmana	0,330	-0,093	-0,174	0,180	0,014	-0,130	-0,030	-0,231	-0,336
TKs czas całkowity RT - wartość p	<u>0,029</u>	0,553	0,258	0,243	0,928	0,424	0,852	0,131	<u>0,026</u>
TKs liczba błędów RT - ρ Spearmana	0,014	0,008	-0,036	0,043	0,126	-0,305	0,017	0,042	-0,042
TKs liczba błędów RT - wartość p	0,930	0,958	0,817	0,780	0,416	0,056	0,914	0,788	0,788
TKs czas minimalny RT - ρ Spearmana	0,328	-0,223	-0,263	0,268	-0,008	-0,018	0,001	-0,248	-0,503
TKs czas minimalny RT - wartość p	<u>0,030</u>	0,150	0,085	0,078	0,959	0,912	0,996	0,105	<u>0,000</u>
TKs czas maksymalny RT - ρ Spearmana	0,276	-0,260	-0,236	0,239	0,055	-0,078	0,125	-0,328	-0,321
TKs czas maksymalny RT - wartość p	0,070	0,093	0,123	0,118	0,723	0,631	0,431	<u>0,029</u>	<u>0,033</u>
TKs czas średni RT - ρ Spearmana	0,331	-0,086	-0,178	0,183	0,018	-0,131	-0,031	-0,228	-0,332
TKs czas średni RT - wartość p	<u>0,028</u>	0,583	0,248	0,234	0,908	0,421	0,845	0,137	<u>0,028</u>
TKw liczba trafień RT - ρ	-0,197	0,143	0,236	-0,237	0,033	0,086	-0,019	0,191	0,315

Spearmana									
TKw liczba trafień RT - wartość <i>p</i>	0,201	0,360	0,123	0,122	0,830	0,596	0,906	0,214	<u>0,037</u>
TKw czas minimalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,391	-0,118	-0,242	0,248	0,072	-0,082	0,179	-0,116	-0,333
TKw czas minimalny RT - wartość <i>p</i>	<u>0,009</u>	0,451	0,113	0,105	0,644	0,613	0,255	0,454	<u>0,027</u>
TKw czas maksymalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,314	-0,091	-0,194	0,167	-0,102	-0,044	0,031	-0,062	-0,101
TKw czas maksymalny RT - wartość <i>p</i>	<u>0,038</u>	0,561	0,207	0,280	0,509	0,788	0,847	0,691	0,516
TKw czas średni RT - <i>rho</i> Spearmana	0,353	-0,163	-0,309	0,305	-0,009	-0,126	-0,039	-0,176	-0,276
TKw czas średni RT - wartość <i>p</i>	<u>0,019</u>	0,296	<u>0,041</u>	<u>0,044</u>	0,953	0,437	0,807	0,254	0,070
liczba obserwacji ETR	42	40	44	44	43	42	42	43	43
NCT ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,041	-0,080	-0,050	0,016	0,223	0,108	0,072	0,115	0,364
NCT ETR - wartość <i>p</i>	0,798	0,622	0,749	0,918	0,150	0,496	0,650	0,463	<u>0,016</u>
TKs czas całkowity ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,274	-0,250	-0,342	0,281	0,057	0,148	0,002	-0,199	-0,237
TKs czas całkowity ETR - wartość <i>p</i>	0,080	0,120	<u>0,023</u>	0,064	0,717	0,349	0,989	0,201	0,125
TKs liczba błędów ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,022	-0,120	-0,209	0,122	0,168	0,175	-0,049	-0,225	0,226
TKs liczba błędów ETR - wartość <i>p</i>	0,888	0,460	0,172	0,432	0,283	0,266	0,757	0,148	0,145
TKs czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,104	-0,147	-0,043	0,014	-0,125	0,103	0,043	-0,090	-0,124
TKs czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,512	0,366	0,781	0,927	0,425	0,518	0,789	0,567	0,430
TKs czas maksymalny ETR - <i>rho</i>	0,071	-0,152	-0,242	0,189	0,001	0,089	-0,016	-0,100	-0,220

Spearmana									
TKs czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,654	0,350	0,113	0,219	0,995	0,577	0,922	0,525	0,157
TKs czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,275	-0,243	-0,339	0,281	0,021	0,155	0,002	-0,174	-0,255
TKs czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,078	0,131	<u>0,024</u>	0,064	0,892	0,326	0,990	0,263	0,099
TKw liczba trafień ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,258	0,233	0,353	-0,305	-0,082	-0,165	-0,010	0,240	0,259
TKw liczba trafień ETR - wartość <i>p</i>	0,100	0,148	<u>0,019</u>	<u>0,044</u>	0,599	0,298	0,948	0,122	0,094
TKw czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,149	-0,263	-0,297	0,234	-0,008	0,243	-0,148	-0,118	-0,154
TKw czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,347	0,102	0,050	0,126	0,960	0,121	0,351	0,450	0,324
TKw czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,125	-0,200	-0,195	0,192	-0,112	0,088	-0,017	0,029	-0,160
TKw czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,432	0,215	0,205	0,212	0,474	0,582	0,917	0,855	0,304
TKw czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,172	-0,291	-0,352	0,303	-0,024	0,190	-0,119	-0,163	-0,269
TKw czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,275	0,069	<u>0,019</u>	<u>0,046</u>	0,878	0,229	0,452	0,297	0,081

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; Ca - wapń; ETR- zakończenie leczenia; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego; K - potas; Na - sód; NCT - test łączenia liczb; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

Tabela 5.7.2.2/I Wyniki współczynnika korelacji ρ Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentek a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie kobiet z negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR)

	MELD	Hb	RBC	WBC	PLT	Bilirubina całkowita
liczba obserwacji RT	25	25	25	25	25	25
NCT RT- ρ Spearmana	0,255	-0,172	-0,227	-0,164	-0,126	0,100
NCT RT - wartość p	0,218	0,410	0,275	0,432	0,547	0,634
TKs czas całkowity RT - ρ Spearmana	0,064	0,005	-0,127	0,064	-0,359	0,423
TKs czas całkowity RT - wartość p	0,763	0,982	0,546	0,760	0,078	<u>0,035</u>
TKs liczba błędów RT - ρ Spearmana	0,089	0,037	0,341	0,049	0,019	0,037
TKs liczba błędów RT - wartość p	0,671	0,861	0,095	0,815	0,928	0,861
TKs czas minimalny RT - ρ Spearmana	0,287	-0,211	-0,303	-0,024	-0,462	0,484
TKs czas minimalny RT - wartość p	0,164	0,312	0,142	0,911	<u>0,020</u>	<u>0,014</u>
TKs czas maksymalny RT - ρ Spearmana	0,194	0,257	0,166	0,171	-0,278	0,316
TKs czas maksymalny RT - wartość p	0,352	0,214	0,427	0,413	0,179	0,124
TKs czas średni RT - ρ Spearmana	0,064	-0,006	-0,113	0,038	-0,376	0,412
TKs czas średni RT - wartość p	0,760	0,976	0,591	0,855	0,064	<u>0,041</u>
TKw liczba trafień RT - ρ Spearmana	-0,275	-0,023	0,089	0,030	0,358	-0,334
TKw liczba trafień RT - wartość p	0,184	0,914	0,672	0,887	0,079	0,103

TKw czas minimalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,317	-0,021	-0,248	-0,019	-0,522	0,611
TKw czas minimalny RT - wartość <i>p</i>	0,122	0,921	0,232	0,927	<u>0,007</u>	<u>0,001</u>
TKw czas maksymalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,113	-0,055	-0,317	0,121	-0,035	0,417
TKw czas maksymalny RT - wartość <i>p</i>	0,591	0,794	0,122	0,564	0,868	<u>0,038</u>
TKw czas średni RT - <i>rho</i> Spearmana	0,262	-0,052	-0,288	0,011	-0,430	0,467
TKw czas średni RT - wartość <i>p</i>	0,206	0,807	0,163	0,959	<u>0,032</u>	<u>0,019</u>
liczba obserwacji ETR	25	25	25	25	25	25
NCT ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,051	0,044	0,120	0,060	-0,112	0,053
NCT ETR - wartość <i>p</i>	0,809	0,836	0,568	0,775	0,595	0,801
TKs czas całkowity ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,088	-0,296	-0,339	-0,100	-0,417	0,345
TKs czas całkowity ETR - wartość <i>p</i>	0,675	0,151	0,097	0,636	<u>0,038</u>	0,091
TKs liczba błędów ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,202	-0,121	-0,076	-0,001	-0,003	-0,106
TKs liczba błędów ETR - wartość <i>p</i>	0,332	0,564	0,718	0,997	0,990	0,616
TKs czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,068	-0,061	-0,250	0,052	-0,447	0,267
TKs czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,748	0,771	0,228	0,805	<u>0,025</u>	0,198
TKs czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,087	-0,354	-0,411	-0,068	-0,184	0,194
TKs czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,680	0,082	<u>0,041</u>	0,745	0,379	0,353

TKs czas średni ETR - ρ Spearmana	0,082	-0,270	-0,364	-0,071	-0,431	0,342
TKs czas średni ETR - wartość p	0,696	0,192	0,074	0,735	<u>0,031</u>	0,094
TKw liczba trafień ETR - ρ Spearmana	-0,232	0,185	0,308	0,157	0,444	-0,278
TKw liczba trafień ETR - wartość p	0,264	0,375	0,134	0,453	<u>0,026</u>	0,179
TKw czas minimalny ETR - ρ Spearmana	0,115	-0,068	-0,286	-0,066	-0,639	0,344
TKw czas minimalny ETR - wartość p	0,585	0,748	0,165	0,753	<u>0,001</u>	0,092
TKw czas maksymalny ETR - ρ Spearmana	-0,193	-0,191	-0,434	0,112	-0,272	0,230
TKw czas maksymalny ETR - wartość p	0,355	0,361	<u>0,030</u>	0,594	0,188	0,269
TKw czas średni ETR - ρ Spearmana	0,063	-0,146	-0,416	-0,016	-0,450	0,308
TKw czas średni ETR - wartość p	0,766	0,486	<u>0,039</u>	0,939	<u>0,024</u>	0,135

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; ETR- zakończenie leczenia; Hb - hemoglobina; MELD - skala ciężkości przewlekłej choroby wątroby; NCT - test łączenia liczb; PLT - płytki krwi; RBC - krwinki czerwone; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym; WBC - krwinki białe.

Tabela 5.7.2.2/II Wyniki współczynnika korelacji ρ Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentek a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie kobiet z negatywną HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).

	Protrombina	INR	AspAT	Na	K	Ca	Kreatynina
liczba obserwacji RT	25	25	25	22	24	25	25
NCT RT- ρ Spearmana	-0,188	0,231	-0,080	-0,041	0,053	0,168	-0,030
NCT RT - wartość p	0,367	0,266	0,704	0,856	0,805	0,422	0,886
TKs czas całkowity RT - ρ Spearmana	0,022	-0,025	-0,059	-0,120	0,179	-0,317	-0,334
TKs czas całkowity RT - wartość p	0,916	0,904	0,780	0,596	0,403	0,122	0,102
TKs liczba błędów RT - ρ Spearmana	-0,098	0,101	0,071	-0,391	0,046	-0,068	0,112
TKs liczba błędów RT - wartość p	0,641	0,629	0,736	0,072	0,829	0,746	0,593
TKs czas minimalny RT - ρ Spearmana	-0,189	0,178	-0,122	-0,203	0,247	-0,353	-0,399
TKs czas minimalny RT - wartość p	0,366	0,396	0,561	0,366	0,244	0,084	<u>0,048</u>
TKs czas maksymalny RT - ρ Spearmana	-0,025	0,013	0,050	-0,191	0,292	-0,295	-0,126
TKs czas maksymalny RT - wartość p	0,905	0,952	0,811	0,395	0,166	0,152	0,549
TKs czas średni RT - ρ Spearmana	0,015	-0,018	-0,064	-0,113	0,157	-0,327	-0,338
TKs czas średni RT - wartość p	0,944	0,933	0,760	0,615	0,463	0,110	0,098
TKw liczba trafień RT - ρ	0,168	-0,159	0,023	0,202	-0,233	0,245	0,244

Spearmana							
TKw liczba trafień RT - wartość p	0,424	0,447	0,914	0,368	0,273	0,237	0,239
TKw czas minimalny RT - ρ Spearmana	-0,112	0,106	0,013	-0,367	0,450	-0,381	-0,322
TKw czas minimalny RT - wartość p	0,595	0,614	0,950	0,093	<u>0,027</u>	0,060	0,117
TKw czas maksymalny RT - ρ Spearmana	-0,122	0,066	-0,066	-0,126	0,049	-0,430	-0,099
TKw czas maksymalny RT - wartość p	0,562	0,754	0,754	0,577	0,818	<u>0,032</u>	0,637
TKw czas średni RT - ρ Spearmana	-0,199	0,175	-0,105	-0,326	0,156	-0,325	-0,275
TKw czas średni RT - wartość p	0,340	0,402	0,619	0,138	0,467	0,113	0,184
liczba obserwacji ETR	25	25	25	24	24	24	25
NCT ETR - ρ Spearmana	0,186	-0,161	-0,067	0,128	-0,219	0,184	0,225
NCT ETR - wartość p	0,373	0,441	0,749	0,552	0,304	0,389	0,280
TKs czas całkowity ETR - ρ Spearmana	-0,143	0,142	-0,317	0,145	-0,071	-0,482	-0,301
TKs czas całkowity ETR - wartość p	0,494	0,499	0,123	0,498	0,741	<u>0,017</u>	0,143
TKs liczba błędów ETR - ρ Spearmana	-0,329	0,366	-0,189	0,066	0,062	-0,145	0,182
TKs liczba błędów ETR - wartość p	0,108	0,072	0,365	0,760	0,772	0,499	0,383
TKs czas minimalny ETR - ρ Spearmana	-0,062	0,081	-0,358	0,259	-0,036	-0,243	-0,164
TKs czas minimalny ETR - wartość p	0,770	0,700	0,078	0,221	0,869	0,252	0,433
TKs czas maksymalny ETR - ρ Spearmana	-0,122	0,130	-0,329	0,103	-0,021	-0,249	-0,382

TKs czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,562	0,537	0,109	0,633	0,922	0,241	0,059
TKs czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,151	0,146	-0,366	0,167	-0,058	-0,434	-0,307
TKs czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,472	0,487	0,072	0,435	0,787	<u>0,034</u>	0,135
TKw liczba trafień ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,091	-0,101	0,261	-0,253	0,024	0,585	0,195
TKw liczba trafień ETR - wartość <i>p</i>	0,664	0,632	0,207	0,233	0,911	<u>0,003</u>	0,350
TKw czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,178	0,158	-0,260	0,374	-0,126	-0,196	-0,182
TKw czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,395	0,451	0,209	0,072	0,557	0,359	0,385
TKw czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,083	-0,150	-0,381	0,210	-0,016	-0,030	-0,386
TKw czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,692	0,474	0,061	0,324	0,941	0,889	0,057
TKw czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,143	0,123	-0,383	0,329	-0,040	-0,329	-0,305
TKw czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,494	0,558	0,059	0,116	0,853	0,116	0,138

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; Ca - wapń; ETR- zakończenie leczenia; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego; K - potas; Na - sód; NCT - test łączenia liczb; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

Tabela 5.7.2.3/I Wyniki współczynnika korelacji *rho* Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentów płci męskiej a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie badanej u mężczyzn z przynajmniej dwoma pomiarami i negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).

	MELD	Hb	RBC	WBC	PLT	Bilirubina całkowita
liczba obserwacji RT	19	19	19	19	19	19
NCT RT- <i>rho</i> Spearmana	0,370	-0,269	-0,272	0,279	-0,255	0,132
NCT RT - wartość <i>p</i>	0,119	0,266	0,260	0,247	0,293	0,591
TKs czas całkowity RT - <i>rho</i> Spearmana	0,293	0,013	-0,189	0,132	-0,536	0,228
TKs czas całkowity RT - wartość <i>p</i>	0,223	0,957	0,436	0,590	<u>0,018</u>	0,348
TKs liczba błędów RT - <i>rho</i> Spearmana	-0,179	-0,150	-0,140	-0,044	0,028	-0,021
TKs liczba błędów RT - wartość <i>p</i>	0,464	0,541	0,568	0,857	0,910	0,932
TKs czas minimalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,324	-0,218	-0,436	0,049	-0,555	0,286
TKs czas minimalny RT - wartość <i>p</i>	0,176	0,370	<u>0,062</u>	0,841	<u>0,014</u>	0,236
TKs czas maksymalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,315	-0,394	-0,432	0,169	-0,348	0,211
TKs czas maksymalny RT - wartość <i>p</i>	0,188	0,095	0,065	0,488	0,144	0,385
TKs czas średni RT - <i>rho</i> Spearmana	0,298	0,009	-0,192	0,133	-0,540	0,228
TKs czas średni RT - wartość <i>p</i>	0,216	0,970	0,431	0,589	<u>0,017</u>	0,347
TKw liczba trafień RT - <i>rho</i> Spearmana	-0,223	0,199	0,377	-0,055	0,524	-0,018
TKw liczba trafień RT -	0,358	0,414	0,111	0,824	<u>0,021</u>	0,941

wartość p						
TKw czas minimalny RT - ρ Spearmana	0,307	-0,167	-0,306	0,002	-0,457	0,091
TKw czas minimalny RT - wartość p	0,202	0,495	0,203	0,994	<u>0,049</u>	0,711
TKw czas maksymalny RT - ρ Spearmana	-0,055	0,140	0,068	0,234	-0,061	0,090
TKw czas maksymalny RT - wartość p	0,822	0,568	0,781	0,336	0,805	0,715
TKw czas średni RT - ρ Spearmana	0,254	-0,147	-0,319	0,037	-0,505	0,111
TKw czas średni RT - wartość p	0,295	0,549	0,183	0,881	<u>0,027</u>	0,652
liczba obserwacji ETR	16	19	19	19	19	17
NCT ETR - ρ Spearmana	0,184	0,108	-0,181	0,140	-0,387	0,147
NCT ETR - wartość p	0,495	0,659	0,459	0,566	0,102	0,574
TKs czas całkowity ETR - ρ Spearmana	0,074	0,059	-0,199	0,054	-0,312	0,206
TKs czas całkowity ETR - wartość p	0,786	0,810	0,414	0,826	0,193	0,429
TKs liczba błędów ETR - ρ Spearmana	-0,012	-0,102	-0,438	0,048	-0,430	0,102
TKs liczba błędów ETR - wartość p	0,964	0,678	0,060	0,847	0,066	0,696
TKs czas minimalny ETR - ρ Spearmana	-0,185	0,273	0,000	0,064	-0,149	-0,069
TKs czas minimalny ETR - wartość p	0,494	0,259	0,999	0,794	0,542	0,791
TKs czas maksymalny ETR - ρ Spearmana	0,013	-0,273	-0,398	-0,043	-0,430	0,029
TKs czas maksymalny ETR - wartość p	0,962	0,257	0,091	0,861	0,066	0,912

TKs czas średni ETR - rho Spearmana	0,083	0,046	-0,209	0,057	-0,316	0,198
TKs czas średni ETR - wartość p	0,760	0,852	0,391	0,817	0,188	0,446
TKw liczba trafień ETR - rho Spearmana	-0,334	-0,016	0,201	-0,200	0,406	-0,306
TKw liczba trafień ETR - wartość p	0,206	0,947	0,409	0,411	0,085	0,232
TKw czas minimalny ETR - rho Spearmana	0,006	-0,168	-0,537	-0,139	-0,271	-0,128
TKw czas minimalny ETR - wartość p	0,982	0,492	<u>0,018</u>	0,570	0,261	0,625
TKw czas maksymalny ETR - rho Spearmana	0,122	0,077	-0,052	-0,314	-0,319	-0,098
TKw czas maksymalny ETR - wartość p	0,654	0,753	0,834	0,190	0,183	0,710
TKw czas średni ETR - rho Spearmana	0,088	-0,176	-0,450	-0,092	-0,301	0,001
TKw czas średni ETR - wartość p	0,747	0,470	0,053	0,707	0,210	0,998

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; ETR- zakończenie leczenia; Hb - hemoglobina; MELD - skala ciężkości przewlekłej choroby wątroby; NCT - test łączenia liczb; PLT - płytki krwi; RBC - krwinki czerwone; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym; WBC - krwinki białe.

Tabela 5.7.2.3/II Wyniki współczynnika korelacji ρ Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne pacjentów płci męskiej a ich zdolnościami motorycznymi. Oceny dokonano na grupie badanej u mężczyzn z przynajmniej dwoma pomiarami i negatywizacją HCV RNA podczas drugiego pomiaru (ETR).

	Protrombina	INR	AspAT	Na	K	Ca	Kreatynina
liczba obserwacji RT	19	19	19	18	18	19	19
NCT RT- ρ Spearmana	-0,332	0,311	0,509	-0,126	0,019	0,264	-0,356
NCT RT - wartość p	0,165	0,195	<u>0,026</u>	0,618	0,940	0,275	0,135
TKs czas całkowity RT - ρ Spearmana	-0,297	0,309	0,098	-0,265	-0,176	-0,056	-0,279
TKs czas całkowity RT - wartość p	0,216	0,197	0,689	0,287	0,486	0,819	0,248
TKs liczba błędów RT - ρ Spearmana	0,107	-0,114	0,192	-0,112	-0,070	0,171	-0,501
TKs liczba błędów RT - wartość p	0,663	0,642	0,432	0,659	0,783	0,484	<u>0,029</u>
TKs czas minimalny RT - ρ Spearmana	-0,324	0,335	0,304	-0,160	-0,106	-0,006	-0,567
TKs czas minimalny RT - wartość p	0,177	0,161	0,206	0,525	0,675	0,981	<u>0,011</u>
TKs czas maksymalny RT - ρ Spearmana	-0,487	0,504	0,277	0,001	0,024	-0,241	-0,535
TKs czas maksymalny RT - wartość p	<u>0,034</u>	<u>0,028</u>	0,250	0,998	0,924	0,320	<u>0,018</u>
TKs czas średni RT - ρ Spearmana	-0,303	0,314	0,111	-0,251	-0,171	-0,050	-0,284
TKs czas średni RT - wartość p	0,207	0,190	0,650	0,315	0,496	0,840	0,238
TKw liczba	0,301	-0,300	-0,131	0,178	0,125	-0,026	0,384

trafień RT - <i>rho</i> Spearmana							
TKw liczba trafień RT - wartość <i>p</i>	0,211	0,212	0,593	0,480	0,620	0,914	0,104
TKw czas minimalny RT - <i>rho</i> Spearmana	-0,425	0,432	0,292	-0,013	0,013	0,155	-0,341
TKw czas minimalny RT - wartość <i>p</i>	0,070	0,065	0,226	0,958	0,958	0,526	0,154
TKw czas maksymalny RT - <i>rho</i> Spearmana	-0,294	0,321	-0,167	-0,082	-0,012	0,251	-0,089
TKw czas maksymalny RT - wartość <i>p</i>	0,222	0,180	0,494	0,746	0,964	0,300	0,716
TKw czas średni RT - <i>rho</i> Spearmana	-0,435	0,445	0,179	-0,144	-0,114	0,049	-0,370
TKw czas średni RT - wartość <i>p</i>	0,063	0,056	0,463	0,569	0,651	0,842	0,119
liczba obserwacji ETR	19	19	18	18	18	19	18
NCT ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,496	0,482	0,570	-0,027	0,235	0,117	-0,142
NCT ETR - wartość <i>p</i>	<u>0,031</u>	<u>0,037</u>	<u>0,013</u>	0,914	0,348	0,634	0,573
TKs czas całkowity ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,471	0,377	0,561	0,104	0,167	0,079	-0,198
TKs czas całkowity ETR - wartość <i>p</i>	<u>0,042</u>	0,112	<u>0,016</u>	0,680	0,507	0,747	0,430
TKs liczba błędów ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,105	-0,091	0,596	0,236	-0,189	-0,245	0,191
TKs liczba błędów ETR - wartość <i>p</i>	0,669	0,712	<u>0,009</u>	0,346	0,452	0,312	0,447
TKs czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,056	-0,168	0,215	-0,088	0,205	0,070	0,175
TKs czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,819	0,491	0,392	0,727	0,415	0,776	0,488
TKs czas maksymalny ETR - <i>rho</i>	-0,222	0,135	0,507	0,028	-0,021	0,090	0,036

Spearmana							
TKs czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,362	0,582	<u>0,032</u>	0,911	0,935	0,713	0,888
TKs czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,475	0,382	0,572	0,095	0,156	0,071	-0,202
TKs czas średni ETR - wartość <i>p</i>	<u>0,040</u>	0,106	<u>0,013</u>	0,709	0,537	0,772	0,423
TKw liczba trafień ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,512	-0,423	-0,694	-0,084	-0,197	0,004	0,221
TKw liczba trafień ETR - wartość <i>p</i>	<u>0,025</u>	0,071	<u>0,001</u>	0,740	0,433	0,986	0,378
TKw czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,500	0,389	0,489	0,062	-0,153	-0,013	-0,246
TKw czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	<u>0,029</u>	0,100	<u>0,040</u>	0,808	0,544	0,957	0,326
TKw czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,376	0,470	0,212	0,036	0,036	0,085	-0,193
TKw czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,113	<u>0,042</u>	0,399	0,888	0,888	0,729	0,443
TKw czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,546	0,454	0,536	0,047	-0,102	0,014	-0,175
TKw czas średni ETR - wartość <i>p</i>	<u>0,015</u>	0,051	<u>0,022</u>	0,853	0,686	0,954	0,488

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; Ca - wapń; ETR- zakończenie leczenia; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego; K - potas; Na - sód; NCT - test łączenia liczb; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

Tabela 5.7.2.4/I Wyniki współczynnika korelacji ρ Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne osób z grupy kontrolnej a ich zdolnościami motorycznymi.

	MELD	Hb	RBC	WBC	PLT	Bilirubina całkowita
liczba obserwacji RT	11	10	10	10	10	11
NCT RT- ρ Spearmana	0,394	-0,675	-0,772	0,440	-0,104	-0,128
NCT RT - wartość p	0,230	<u>0,032</u>	<u>0,009</u>	0,203	0,775	0,708
TKs czas całkowity RT - ρ Spearmana	0,201	-0,030	0,079	0,115	-0,152	-0,129
TKs czas całkowity RT - wartość p	0,554	0,934	0,828	0,759	0,682	0,705
TKs liczba błędów RT - ρ Spearmana	0,324	-0,388	0,066	0,715	0,505	-0,134
TKs liczba błędów RT - wartość p	0,332	0,268	0,856	<u>0,020</u>	0,137	0,695
TKs czas minimalny RT - ρ Spearmana	0,196	0,085	0,107	-0,231	-0,535	0,263
TKs czas minimalny RT - wartość p	0,563	0,815	0,769	0,521	0,111	0,434
TKs czas maksymalny RT - ρ Spearmana	0,504	-0,225	0,000	0,382	-0,030	-0,138
TKs czas maksymalny RT - wartość p	0,114	0,532	1,000	0,279	0,946	0,685
TKs czas średni RT - ρ Spearmana	0,175	-0,040	0,073	0,134	-0,122	-0,176
TKs czas średni RT - wartość p	0,606	0,913	0,840	0,713	0,738	0,606
TKw liczba trafień RT - ρ Spearmana	-0,246	0,287	0,052	-0,116	0,000	0,141
TKw liczba trafień RT - wartość p	0,466	0,421	0,886	0,750	1,000	0,679
TKw czas minimalny RT -	0,466	-0,103	-0,024	0,261	-0,103	0,032

<i>rho</i> Spearmana						
TKw czas minimalny RT - wartość <i>p</i>	0,148	0,776	0,947	0,470	0,785	0,925
TKw czas maksymalny RT - <i>rho</i> Spearmana	0,168	-0,080	-0,022	0,702	-0,025	-0,318
TKw czas maksymalny RT - wartość <i>p</i>	0,622	0,826	0,953	<u>0,024</u>	0,946	0,341
TKw czas średni RT - <i>rho</i> Spearmana	0,610	-0,335	-0,303	0,456	-0,201	0,176
TKw czas średni RT - wartość <i>p</i>	<u>0,046</u>	0,343	0,395	0,185	0,578	0,606
liczba obserwacji ETR	11	10	10	10	10	11
NCT ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,072	-0,250	-0,552	0,176	-0,176	0,145
NCT ETR - wartość <i>p</i>	0,834	0,486	0,104	0,632	0,632	0,670
TKs czas całkowity ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,589	-0,244	-0,382	0,030	-0,394	-0,005
TKs czas całkowity ETR - wartość <i>p</i>	0,056	0,497	0,279	0,946	0,263	0,989
TKs liczba błędów ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,166	-0,224	-0,350	0,158	-0,110	-0,142
TKs liczba błędów ETR - wartość <i>p</i>	0,625	0,534	0,322	0,664	0,763	0,677
TKs czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,346	-0,003	-0,085	0,389	-0,395	0,000
TKs czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,298	0,993	0,815	0,266	0,258	1,000
TKs czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,201	-0,232	-0,406	-0,018	-0,297	0,141
TKs czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,553	0,519	0,247	0,973	0,407	0,680
TKs czas średni ETR - <i>rho</i>	0,747	-0,220	-0,310	0,170	-0,328	-0,075

Spearmana						
TKs czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,008	0,541	0,383	0,638	0,354	0,826
TKw liczba trafień ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,443	0,482	0,537	-0,500	-0,006	0,195
TKw liczba trafień ETR - wartość <i>p</i>	0,173	0,159	0,110	0,141	0,987	0,565
TKw czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,225	-0,018	-0,139	0,030	-0,503	0,183
TKw czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,506	0,960	0,707	0,946	0,143	0,591
TKw czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,356	0,000	-0,202	-0,092	-0,546	0,232
TKw czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,282	1,000	0,575	0,800	0,102	0,492
TKw czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,221	-0,024	-0,146	0,097	-0,492	0,183
TKw czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,514	0,947	0,688	0,789	0,148	0,590

Na zielono zaznaczone wyniki testów dla istotnych współczynników; ETR- zakończenie leczenia; Hb - hemoglobina; MELD - skala ciężkości przewlekłej choroby wątroby; NCT - test łączenia liczb; PLT - płytki krwi; RBC - krwinki czerwone; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym; WBC - krwinki białe.

Tabela 5.7.2.4/II Wyniki współczynnika korelacji ρ Spearmana oraz testu weryfikującego istotność uzyskanego oszacowania zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi parametry laboratoryjne osób z grupy kontrolnej a ich zdolnościami motorycznymi.

	Protrombina	INR	AspAT	Na	K	Ca	Kreatynina
liczba obserwacji RT	11	11	11	11	11	11	11
NCT RT- ρ Spearmana	-0,292	0,300	-0,444	0,138	-0,156	-0,046	0,112
NCT RT - wartość p	0,384	0,371	0,171	0,687	0,647	0,893	0,742
TKs czas całkowity RT - ρ Spearmana	-0,155	0,188	-0,073	-0,068	0,073	-0,138	0,260
TKs czas całkowity RT - wartość p	0,649	0,581	0,839	0,842	0,831	0,687	0,441
TKs liczba błędów RT - ρ Spearmana	-0,376	0,342	0,401	0,238	-0,213	0,400	-0,233
TKs liczba błędów RT - wartość p	0,255	0,303	0,222	0,481	0,529	0,223	0,491
TKs czas minimalny RT - ρ Spearmana	-0,124	0,165	-0,219	0,269	0,114	0,046	0,247
TKs czas minimalny RT - wartość p	0,717	0,628	0,518	0,423	0,738	0,893	0,465
TKs czas maksymalny RT - ρ Spearmana	-0,461	0,476	0,009	0,210	-0,260	0,303	0,055
TKs czas maksymalny RT - wartość p	0,153	0,139	0,989	0,536	0,441	0,365	0,873
TKs czas średni RT - ρ Spearmana	-0,130	0,163	-0,077	-0,100	0,114	-0,156	0,260
TKs czas średni RT - wartość p	0,702	0,632	0,821	0,769	0,738	0,646	0,440
TKw liczba trafień RT - ρ Spearmana	0,250	-0,287	0,292	-0,135	-0,279	0,069	0,128

TKw liczba trafień RT - wartość p	0,458	0,392	0,383	0,692	0,406	0,840	0,707
TKw czas minimalny RT - ρ Spearmana	-0,406	0,439	-0,118	0,337	-0,041	0,046	0,223
TKw czas minimalny RT - wartość p	0,215	0,176	0,734	0,311	0,905	0,893	0,509
TKw czas maksymalny RT - ρ Spearmana	-0,039	0,044	0,323	0,067	-0,370	0,242	0,601
TKw czas maksymalny RT - wartość p	0,909	0,898	0,333	0,845	0,263	0,474	0,051
TKw czas średni RT - ρ Spearmana	-0,519	0,511	0,005	0,288	-0,532	0,349	0,233
TKw czas średni RT - wartość p	0,102	0,108	0,989	0,391	0,092	0,292	0,491
liczba obserwacji ETR	11	11	11	11	11	11	11
NCT ETR - ρ Spearmana	-0,128	0,187	-0,531	-0,579	-0,536	-0,338	-0,091
NCT ETR - wartość p	0,708	0,581	0,093	0,062	0,094	0,309	0,789
TKs czas całkowity ETR - ρ Spearmana	-0,151	0,169	-0,027	-0,396	-0,382	-0,228	0,000
TKs czas całkowity ETR - wartość p	0,658	0,619	0,936	0,228	0,248	0,500	1,000
TKs liczba błędów ETR - ρ Spearmana	-0,473	0,435	-0,404	0,294	-0,170	-0,259	-0,076
TKs liczba błędów ETR - wartość p	0,142	0,181	0,218	0,380	0,616	0,441	0,825
TKs czas minimalny ETR - ρ Spearmana	0,089	-0,101	0,034	-0,103	-0,419	0,076	0,197
TKs czas minimalny ETR - wartość p	0,794	0,768	0,920	0,764	0,199	0,825	0,562
TKs czas maksymalny ETR - ρ Spearmana	-0,050	0,064	-0,476	-0,301	-0,245	-0,128	-0,132

TKs czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,883	0,852	0,139	0,369	0,468	0,708	0,698
TKs czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	-0,307	0,314	0,071	-0,333	-0,405	-0,284	0,021
TKs czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,359	0,348	0,835	0,316	0,216	0,398	0,952
TKw liczba trafień ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,443	-0,436	0,308	0,368	0,411	0,525	0,287
TKw liczba trafień ETR - wartość <i>p</i>	0,173	0,180	0,357	0,265	0,209	0,097	0,393
TKw czas minimalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,192	-0,196	-0,146	-0,128	-0,082	0,027	0,078
TKw czas minimalny ETR - wartość <i>p</i>	0,572	0,563	0,667	0,709	0,818	0,936	0,821
TKw czas maksymalny ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,021	-0,012	-0,220	-0,184	-0,230	0,018	0,132
TKw czas maksymalny ETR - wartość <i>p</i>	0,952	0,973	0,516	0,587	0,496	0,957	0,700
TKw czas średni ETR - <i>rho</i> Spearmana	0,087	-0,087	-0,190	-0,224	-0,137	0,014	0,027
TKw czas średni ETR - wartość <i>p</i>	0,799	0,799	0,575	0,508	0,689	0,968	0,936

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; Ca - wapń; ETR- zakończenie leczenia; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego; K - potas; Na - sód; NCT - test łączenia liczb; RT - rozpoczęcie terapii; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

5.7.3 Wpływ płci na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.

W tabeli 5.7.3.1 przedstawiono medianę, średnią oraz wartości odpowiadające pierwszemu i trzeciemu kwartylowi poszczególnych parametrów testów psychomotorycznych ocenionych w momencie rozpoczęcia leczenia na całej grupie badanej. Widać wyraźny wpływ płci na uzyskiwane wyniki. Zwraca uwagę znaczna przewaga kobiet w teście łączenia liczb.

Tabela 5.7.3.1 Podstawowe statystyki parametrów motorycznych dla całej grupy badanej z podziałem na płeć - pierwszy pomiar (rozpoczęcie terapii).

		Min.	Pierwszy kwartyl	Mediana	Średnia	Trzeci kwartyl	Max.	
NCT	całość	20,0	27,1	34,1	37,5	47,6	75,0	
	płeć	kobiety	20,0	26,0	31,0	34,4	42,0	65,0
		mężczyźni	20,0	29,0	38,0	40,1	48,0	75,0
TKs czas całkowity	całość	41,1	55,6	63,0	64,0	71,6	95,7	
	płeć	kobiety	46,9	57,0	64,9	66,7	75,3	95,7
		mężczyźni	41,1	54,3	61,0	62,8	68,8	86,9
TKs czas minimalny	całość	0,5	0,7	0,8	0,9	1,0	1,4	
	płeć	kobiety	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,4
		mężczyźni	0,5	0,7	0,8	0,8	0,9	1,4
TKs czas maksymalny	całość	1,1	1,9	2,2	2,4	2,6	6,3	
	płeć	kobiety	1,3	2,0	2,4	2,6	3,1	6,3
		mężczyźni	1,1	1,8	2,1	2,3	2,5	5,8
TKs czas średni	całość	0,8	1,1	1,3	1,3	1,5	2,0	
	płeć	kobiety	1,0	1,2	1,3	1,4	1,5	2,0
		mężczyźni	0,8	1,1	1,3	1,3	1,4	2,0
TKw liczba trafień	całość	2,0	19,0	36,0	31,8	43,5	49,0	
	płeć	kobiety	2,0	17,0	34,0	28,7	42,0	49,0
		mężczyźni	3,0	26,0	39,0	34,6	45,0	49,0
TKw czas minimalny	całość	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	1,1	
	płeć	kobiety	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	1,1

		mężczyźni	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	1,1
TKw czas maksymalny	całość		0,9	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
	płeć	kobiety	1,0	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
		mężczyźni	0,9	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
TKw czas średni	całość		0,7	0,9	0,9	0,9	1,0	1,2
	płeć	kobiety	0,7	0,9	1,0	1,0	1,0	1,2
		mężczyźni	0,7	0,9	0,9	0,9	1,0	1,2

NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

W analizie korelacji pomiędzy eliminacją zakażenia HCV a zmianami w zdolnościach psychomotorycznych również widać mocny wpływ płci na uzyskane rezultaty. W tabeli 5.7.3.2, 5.7.3.3 oraz 5.7.3.4 zaprezentowano wyniki porównania median pomiarów zdolności motorycznych w testach wykonanych przy rozpoczęciu leczenia oraz w punkcie kontrolnym ETR i SVR (nazywane dalej odpowiednio pomiarem I, II i III) w całej populacji badanej oraz z podziałem na płeć.

Tabela 5.7.3.2 Wartość *p* testu Wilcoxa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I a II pomiarem grupy badanej dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II oznaczeniu dokonali negatywizacji HCV RNA.

	wszyscy pacjenci	kobiety	mężczyźni
liczebność podgrupy	44	25	19
	<i>p</i> wartość testu Wilcoxa		
NCT	0,920	0,607	0,599
TKs czas całkowity	0,043	0,077	0,226
TKs liczba błędów	0,877	0,992	0,793
TKs czas minimalny	0,120	0,054	0,661
TKs czas maksymalny	0,023	0,088	0,140
TKs czas średni	0,056	0,109	0,225
TKw liczba trafień	0,135	0,232	0,341
TKw czas minimalny	0,306	0,409	0,650

TKw czas maksymalny	0,576	0,482	0,883
TKw czas średni	0,156	0,243	0,342

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

Tabela 5.7.3.3 Wartość p testu Kruskala-Wallisa - porównanie istotności przesunięcia rozkładów (mediany) pomiędzy I, II, a III pomiarem grupy badanej dla pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami, którzy w II lub III oznaczeniu dokonali negatywizacji HCV RNA.

	wszyscy pacjenci	kobiety	mężczyźni
liczebność podgrupy	32	20	12
	<i>p</i> wartość testu Kruskala-Wallisa		
NCT	0,259	0,404	0,689
TKs czas całkowity	<u>0,007</u>	<u>0,009</u>	0,297
TKs liczba błędów	0,472	0,607	0,654
TKs czas minimalny	0,077	<u>0,012</u>	0,692
TKs czas maksymalny	<u>0,001</u>	<u>0,002</u>	0,206
TKs czas średni	<u>0,005</u>	<u>0,005</u>	0,320
TKw liczba trafień	0,092	<u>0,022</u>	0,786
TKw czas minimalny	0,692	0,398	0,951
TKw czas maksymalny	0,571	0,610	0,502
TKw czas średni	0,175	0,134	0,722

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

Tabela 5.7.3.4 Wartość p testu Wilcoxa dla zmiennych, dla których test Kruskala-Wallisa wykazał, że istnieje przynajmniej jedna istotna różnica pomiędzy pomiarem I, II a III na grupie kobiet.

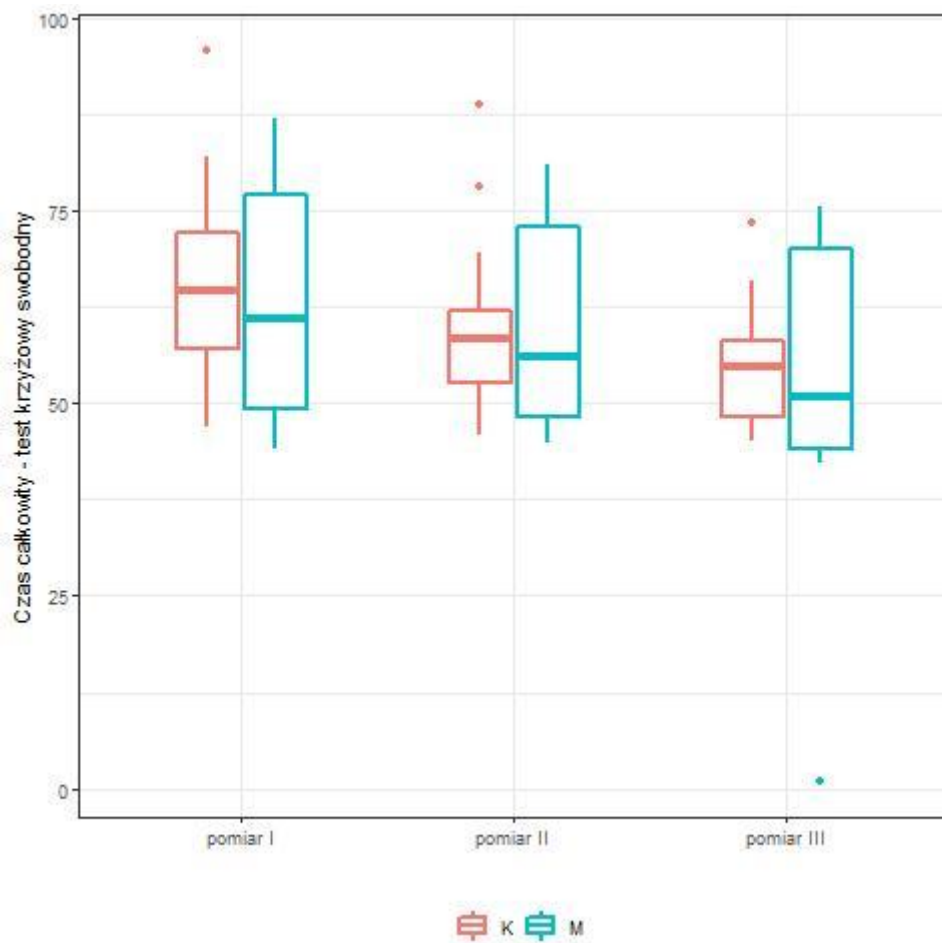
	p wartość testu Wilcoxa		
	pomiar I vs pomiar II	pomiar I vs pomiar III	pomiar II vs pomiar III
TKs czas całkowity	0,088	<u>0,003</u>	0,144
TKs czas minimalny	0,116	<u>0,003</u>	0,159
TKs czas maksymalny	<u>0,029</u>	<u>0,001</u>	0,126
TKs czas średni	0,086	<u>0,002</u>	0,093
TKw liczba trafień	0,233	<u>0,013</u>	0,053

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

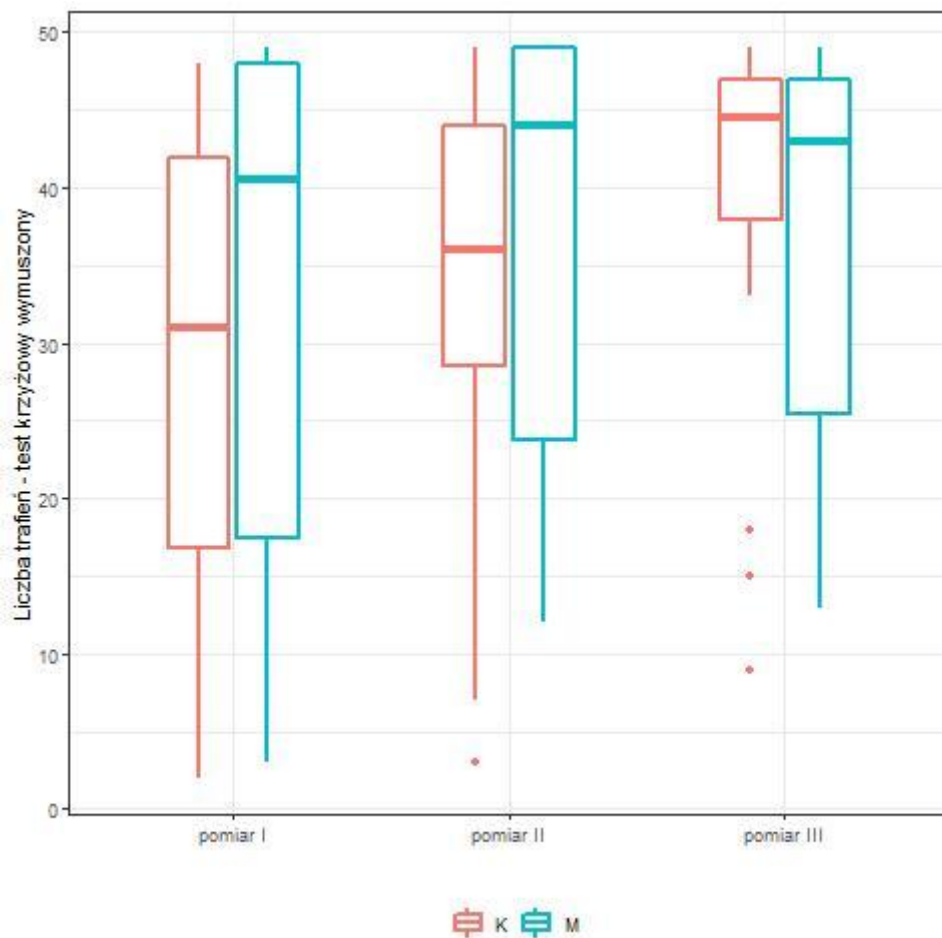
W uzyskanych wynikach zwraca uwagę fakt, że w przeciwieństwie do grupy kobiet, w której występują pewne istotne zmiany głównie w przypadku wariantu swobodnego testu krzyżowego, w grupie mężczyzn nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy pomiarami. Powodem może być mniejsza liczebność tej podgrupy skutkująca większym rozchwianiem wyników i/lub rzeczywisty brak poprawy wyników po wyeliminowaniu zakażenia HCV.

Rozkład wyników pomiaru czasu całkowitego testu krzyżowego w wariancie swobodnym z podziałem na płeć w punktach kontrolnych I, II i III ilustruje wykres 5.7.3.1. Grafika sugeruje, że w grupie kobiet czas całkowity dla trybu swobodnego testowego krzyżowego spadał z każdym pomiarem w przeciwieństwie do grupy mężczyzn, ale większe rozchwianie danych grupy męskiej nie daje podstaw statystycznych do potwierdzenia tej hipotezy.

Wykres 5.7.3.2 ilustruje kolejną zależność, w przypadku której widoczna jest ewolucja wyników w grupie kobiet (wzrastająca liczba trafień w wariancie wymuszonym testu krzyżowego) przy braku dynamiki wyników, ale i istotnym ich rozchwianiu, w grupie mężczyzn.



Wykres 5.7.3.1 Rozkład wyników pomiaru czasu całkowitego testu krzyżowego w wariancie swobodnym z podziałem na płeć w punktach kontrolnych I, II i III dla pacjentów z grupy badanej z trzema pomiarami, którzy w punkcie SVR osiągnęli negatywizację HCV RNA; K- kobiety; M-mężczyźni.



Wykres 5.7.3.2 Rozkład wyników liczby trafień w wariancie wymuszonym testu krzyżowego z podziałem na płeć w punktach kontrolnych I, II i III dla pacjentów z grupy badanej z trzema pomiarami, którzy w punkcie SVR osiągnęli negatywizację HCV RNA; K- kobiety; M- mężczyźni.

W ocenie korelacji pomiędzy dynamiką wybranych parametrów laboratoryjnych, a pomiarem zdolności motorycznej w aspekcie eliminacji zakażenia HCV wykorzystano test *rho* Speramana. W grupie kobiet nie odnotowano istotnych zmian. W grupie mężczyzn zaobserwowano trzy istotne zmiany, ale znaczenie tej obserwacji jest ograniczone przez problem niewielkiej liczebności tej podgrupy, który może podważać wartość wyników.

Tabela 5.7.3.5 Wyniki *p*-wartości testu badającego istotność zmiany współczynnika korelacji pomiędzy współczynnikami dla I a II pomiaru przedstawionymi w tabelach 5.7.3.2-5.7.3.4.

	Wszyscy			Kobiety			Mężczyźni		
	PLT	Bilirubina	Kreatynina	PLT	Bilirubina	Kreatynina	PLT	Bilirubina	Kreatynina
NCT	0,521	0,463	0,007	0,919	0,800	0,082	0,539	0,887	0,119
TKs czas całkowity	<i>0,998</i>	<i>0,963</i>	<i>0,313</i>	0,660	<i>0,642</i>	0,796	<i>0,086</i>	0,659	0,628
TKs liczba błędów	0,226	0,999	0,270	0,935	0,599	0,787	0,190	0,507	<i>0,050</i>
TKs czas minimalny	<i>0,721</i>	<i>0,412</i>	<i>0,005</i>	<i>0,901</i>	<i>0,189</i>	<i>0,086</i>	<i>0,108</i>	0,704	<i>0,007</i>
TKs czas maksymalny	0,764	0,411	<i>0,635</i>	0,709	0,631	0,310	0,719	0,839	<i>0,061</i>
TKs czas średni	<i>0,961</i>	<i>0,963</i>	<i>0,433</i>	0,689	<i>0,685</i>	0,814	<i>0,086</i>	0,677	0,619
TKw liczba trafień	<i>0,938</i>	0,566	<i>0,454</i>	0,534	0,754	0,730	<i>0,379</i>	0,211	0,331
TKW czas minimalny	<i>0,781</i>	<i>0,212</i>	<i>0,125</i>	<i>0,329</i>	<i>0,091</i>	0,369	<i>0,296</i>	0,826	0,670
TKw czas maksymalny	0,175	<i>0,473</i>	0,592	0,314	<i>0,412</i>	0,194	0,384	0,989	0,584
TKw czas średni	<i>0,228</i>	<i>0,409</i>	0,923	<i>0,865</i>	<i>0,324</i>	0,816	<i>0,207</i>	0,871	0,428

Kursywą na niebiesko zaznaczono wyniki *p*-wartości dla w przypadku gdy współczynnik korelacji dla I pomiaru był istotny; NCT - test łączenia liczb; PLT - płytki krwi; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

5.7.4 Wpływ wieku na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.

W tabeli 5.7.4.1 przedstawiono współczynniki korelacji Spearmana i odpowiadające im wartości *p* testu istotności tych współczynników dla wyników poszczególnych składowych testów psychomotorycznych w momencie rozpoczęcia leczenia (na pełnej grupie badanej). Można zaobserwować, że dla większości parametrów motorycznych istnieje spodziewana korelacja z wiekiem. Dodatni współczynnik oznacza, że wraz ze wzrostem wieku rosną rezultaty testów psychomotorycznych, ujemny współczynnik – wraz ze wzrostem wieku maleją rezultaty testów psychomotorycznych.

Tabela 5.7.4.1 Korelacja Spearmana pomiędzy wiekiem a uzyskanymi w momencie rozpoczęcia leczenia wynikami testów psychomotorycznych.

	korelacja Spearmana	p wartość testu istotności korelacji
NCT	0,301	<u>0,004</u>
TKs czas całkowity	0,283	<u>0,006</u>
TKs liczba błędów	0,034	0,745
TKs czas minimalny	0,288	<u>0,005</u>
TKs czas maksymalny	0,149	0,155
TKs czas średni	0,282	<u>0,006</u>
TKw liczba trafień	-0,357	<u>0,000</u>
TKw czas minimalny	0,337	<u>0,001</u>
TKw czas maksymalny	0,036	0,737
TKw czas średni	0,336	<u>0,001</u>

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników ; NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym

5.7.5 Wpływ genotypu HCV na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.

Kolejną analizowaną zmienną cechą grupy badanej był genotyp wirusa HCV, którym zakażeni byli poszczególni pacjenci. Wystarczającą do przeprowadzenia analizy statystycznej liczebność odnotowano jedynie dla genotypu 1b i 3 (tabela 5.7.5.1).

W teście Wilcoxa porównano wyjściowe (wykonane w I punkcie pomiarowym) wyniki testów psychomotorycznych u reprezentantów obu (gen 1b i 3) wyłonionych podgrup - nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic sprawności psychomotorycznej pacjentów w zależności od genotypu HCV (tabela 5.7.5.2).

Tabela 5.7.5.1 Liczba pacjentów zakażonych poszczególnymi genotypami wirusa HCV.

genotyp	liczebność
1a	7
1b	57
2	1
3	22
3a	1
3a i 1b	1
4	3

Tabela 5.7.5.2 Wyniki testu Wilcoxa dla równości median wyników testów psychomotorycznych przy podziale ze względu na genotyp HCV 1b lub 3.

	<i>p</i> wartość testu Wilcoxa
NCT	0,878
TKs czas całkowity	0,650
TKs liczba błędów	0,331
TKs czas minimalny	0,956
TKs czas maksymalny	0,896
TKs czas średni	0,642
TKw liczba trafień	0,565
TKw czas minimalny	0,904
TKw czas maksymalny	0,650
TKw czas średni	0,913

NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym .

Test Wilcoxa wykorzystano również dla porównania zmiany w rezultatach parametrów motorycznych pomiędzy I a II pomiarem u chorych zakażonych wybranymi (1b i 3) genotypami HCV, którzy dokonali negatywizacji HCV RNA w II pomiarze. Nie stwierdzono istotnego wpływu genotypu na ewolucję osiągnięć chorych w wykonywanych psychotestach (tabela 5.7.5.3). Uzyskanych wyników nie odniesiono do zmian wartości pomiarów w grupie

osób, które w drugim pomiarze nie wyeliminowały zakażenia HCV z uwagi na bardzo małą liczebność tej podgrupy.

Powyzsza obserwacja ma jedynie charakter poglądowy, wskazujący na pewien zaobserwowany trend, prawidłowość. Rzetelna ocena takiej tendencji powinna zostać przeprowadzona na szerszej grupie, o równomiernym rozkładzie analizowanej cechy i po wyeliminowaniu dyskryminującego czynnika rażącej dysproporcji liczebności podgrup.

Tabela 5.7.5.3 Wyniki testu Wilcoxa dla równości median, w grupie pacjentów z genotypem 1b lub 3 HCV, poprawy testów motorycznych pomiędzy I a II pomiarem dla pacjentów, którzy dokonali negatywizacji HCV RNA w II pomiarze.

	<i>p</i> wartość testu Wilcoxa
NCT	0,421
TKs czas całkowity	0,216
TKs liczba błędów	1,000
TKs czas minimalny	0,847
TKs czas maksymalny	0,260
TKs czas średni	0,227
TKw liczba trafień	0,081
TKw czas minimalny	0,469
TKw czas maksymalny	0,529
TKw czas średni	0,049

NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

5.7.6 Wpływ zaawansowania włóknienia wątroby na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.

Wiarygodna analiza statystyczna wyników testów psychomotorycznych w grupie badanej z perspektywy stopnia zaawansowania włóknienia wątroby nie była możliwa z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów reprezentujących poszczególne stopnie zaawansowania włóknienia tkanki wątrobowej (tabela 5.7.6.1, 5.7.6.2).

Tabela 5.7.6.1 Liczebność grupy prezentującej poszczególne stopnie zaawansowania włóknienia wątroby ocenianego metodą Fibroscan.

włóknienie (Metavir)	liczebność
F0/1	45
F1	4
F1/2	9
F2	4
F3	3
F3/4	2
F4	6

Tabela 5.7.6.2 Liczebność grupy prezentującej poszczególne stopnie zaawansowania włóknienia wątroby ocenianego metodą biopsji wątroby.

włóknienie (wg Scheuera)	liczebność
S0	8
S0/1	6
S1	11
S1/2	3
S2	2
S3	1
S3/4	1

5.7.7 Wpływ szybkości osiągnięcia negatywizacji HCV RNA na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.

Kolejnym zagadnieniem poddanym analizie był związek pomiędzy szybkością klirensu wirerii HCV a zmianami wyników testów psychomotorycznych. W tym celu porównano wyniki testów psychomotorycznych chorych, u których w II punkcie kontrolnym (ETR) rejestrowano negatywizację wirerii z wynikami pacjentów, którzy negatywny wynik osiągnęli dopiero w III punkcie kontrolnym (SVR). Obliczeń dokonano za pomocą testu Wilcoxa, dla którego wartości p istotności przedstawiono w tabeli 5.11.1.

Powyższych danych nie udało się porównać z wynikami pacjentów, którzy w punkcie SVR nie osiągnęli negatywizacji wirerii HCV z uwagi na zbyt małą liczebność podgrupy z niepowodzeniem wirusologicznym.

W grupie osób z opóźnionym klirensiem wirerii HCV zaobserwowano istotną statystycznie różnicę jedynie dla jednego parametru - czasu maksymalnego testu krzyżowego w trybie swobodnym.

Tabela 5.7.7.1 Wyniki testu Wilcoxa dla zależności pomiędzy wynikami poszczególnych parametrów testów psychomotorycznych dla osób z grupy badanej z szybkością (w punkcie ETR) i opóźnioną (w punkcie SVR) eliminacją wirusii HCV.

	<i>p</i> wartość testu Wilcoxa
NCT	0,128
TKs czas całkowity	0,092
TKs liczba błędów	0,372
TKs czas minimalny	0,906
TKs czas maksymalny	0,011
TKs czas średni	0,053
TKw liczba trafień	0,668
TKw czas minimalny	0,408
TKw czas maksymalny	0,197
TKw czas średni	0,188

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

5.7.8 Wpływ BMI i uprawnień do prowadzenia pojazdów mechanicznych na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanej populacji.

W analizie wpływu masy ciała na uzyskiwane wyniki testów psychomotorycznych dokonano podziału pacjentów na podgrupy zgodnie z klasyfikacją WHO (tabela 5.13.1). Dla uzyskania większej liczebności grup nie zastosowano podziału otyłości na jej poszczególne stopnie.

Tabela 5.7.8.1 Klasyfikacja masy ciała pacjentów w oparciu o BMI [kg/m²] wg WHO.

BMI	
<19 kg/m²	niedowaga
19-24,9 kg/m²	prawidłowa masa ciała
25-29,9 kg/m²	nadwaga
≥30 kg/m²	otyłość

BMI - indeks masy ciała; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia.

W bezpośredniej analizie wpływu BMI na wyniki testów psychomotorycznych uzyskiwane w punkcie początkowym (rozpoczęcie terapii) nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności (test Kruskala-Wallisa - tabela 5.7.8.2). Analizując drugą wymienioną w tytule rozdziału zmienną (uwzględnienie aktualnych kompetencji chorych w prowadzeniu pojazdów mechanicznych) na wykresach zaobserwowano istotną przewagę kierowców, co potwierdzono w analizie statystycznej (test Wilcoxa - tabela 5.7.8.3).

Tabela 5.7.8.2 Wyniki testu Kruskala-Wallisa dla równości median wyników testów psychomotorycznych po skategoryzowanych wartościach BMI na całej grupie badanej w punkcie początkowym.

	<i>p</i> wartość testu Kruskala-Wallisa
NCT	0,259
TKs czas całkowity	0,617
TKs liczba błędów	0,802
TKs czas minimalny	0,671
TKs czas maksymalny	0,446
TKs czas średni	0,615
TKw liczba trafień	0,185
TKw czas minimalny	0,482
TKw czas maksymalny	0,787
TKw czas średni	0,372

BMI - indeks masy ciała; NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

Tabela 5.7.8.3 Wyniki testu Wilcoxa dla równości median wyników testów motorycznych ze względu na to czy pacjent posiada uprawnienia kierowcy czy też nie.

	<i>p</i> wartość testu Wilcoxa
NCT	0,080
TKs czas całkowity	<u>0,005</u>
TKs liczba błędów	0,307
TKs czas minimalny	<u>0,007</u>
TKs czas maksymalny	0,148
TKs czas średni	<u>0,005</u>
TKw liczba trafień	<u>0,020</u>
TKw czas minimalny	<u>0,003</u>
TKw czas maksymalny	<u>0,010</u>
TKw czas średni	<u>0,001</u>

Na zielono zaznaczono wyniki testów dla istotnych współczynników; NCT - test łączenia liczb; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

5.8 Obserwacje szczególnych pacjentów.

Ze zbioru pacjentów w powyższych analizach wyłoniono osoby, których wyniki znacząco odbiegały od pozostałych badanych.

Najbardziej jaskrawym przykładem jest pacjentka, która, pomimo spełnienia założeń włączenia do grupy badanej przyjętych w niniejszej pracy, zaprezentowała osiągnięcia rażąco odbiegające od pozostałych uczestników badania. Mowa tu o kobiecie 55-letniej, C.M., obciążonej schyłkową niewydolnością nerek (chora w I punkcie kontrolnym była w trakcie kwalifikacji do dializoterapii, w II punkcie - hemodializowana, na III kontrolę w punkcie SVR 12 nie zgłosiła się do oddziału), z wtórną nadczynnością przytarczyc i nadciśnieniem tętniczym. W przewlekłej farmakoterapii pacjentka stosowała preparaty immunosupresyjne (cyklosporyna, mykofenolan mofetilu), spironolakton, amlodypinę, erytropoetynę i preparaty wapnia. Na pytanie o aktualne pełnienie funkcji kierowcy pojazdów mechanicznych chora odpowiedziała przecząco. Pacjentka zakażona była genotypem 1b HCV. W badaniu Fibroscan zasięg włóknienia oceniono na F3/4 w skali Metavir. W leczeniu infekcji HCV u tej pacjentki zastosowano preparat Epclusa - wybór ten, niezgodny z rekomendacjami Polskiej Grupy

Ekspertów HCV dotyczącymi leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C z 2019 roku, podyktowany był interakcjami międzylekowymi, które uniemożliwiały zastosowanie preparatów zalecanych w pierwszym rzucie dla chorych z niewydolnością nerek.

W badaniach laboratoryjnych z istotnych nieprawidłowości odnotowano spodziewaną przy schyłkowej niewydolności nerek niedokrwistość (Hb I: 12,2 g/dL, II: 9,9 g/dL) oraz korelujące ze stopniem zwłóknienia wątroby małopłytkowość (I: 94 tys./ μ L, II: 77 tys./ μ L) i obniżanie się aktywności protrombiny (I: 94%, II: 77%). Aktywność aminotransferazy alaninowej wynosiła w I i II pomiarze odpowiednio 24,3 IU/L i 13,9 IU/L, a asparaginianowej 34,5 IU/L i 24,4 IU/L. Stężenie amoniaku mieściło się w granicach normy. Poziom magnezu - poniżej dolnego progu wartości referencyjnych - był najniższym odnotowanym stężeniem tego pierwiastka w grupie badanej (I:1,44 mg/dL; II: 1,54 mg/dL). Stężenie kreatyniny podczas pierwszego pomiaru wynosiło 3,79 mg/dL, a przy drugiej kontroli - 4,93mg/dL.

Test łączenia liczb w momencie rozpoczęcia leczenia chora uzupełniła w czasie 47 sekund (nieznacznie powyżej 3 kwartyła), zaś w momencie zakończenia leczenia (ETR) zarejestrowano wynik o 13 sekund gorszy (znacząco powyżej 3 kwartyła, jednak poniżej maksymalnego wyniku odnotowanego wśród pozostałych uczestników badania - tabela 5.8.1).

Wyniki testu krzyżowego u chorej w większości kategorii rażąco odbiegały od wartości osiągniętych przez pozostałych pacjentów (tabela 5.8.1).

Z grupy badanej wyłoniono również innych pacjentów, których wyniki testów psychomotorycznych wybitnie odbiegały od rezultatów pozostałych uczestników badania.

Byli to:

- pacjent W.B., obciążony schyłkową niewydolnością nerek, dializowany,
- pacjentki H.M. i S.B., u których odstające od pozostałej grupy wyniki testów psychomotorycznych powiązano z wiekiem (odpowiednio 70 i 68 lat).

Tabela 5.8.1 Wyniki testów psychomotorycznych w grupie badanej w I i II pomiarze w odniesieniu do wyników chorej C.M.

	Min.	1st Qu.	Mediana	Średnia	3rd Qu.	Max.	Pacjentka C.M.	Min.	1st Qu.	Mediana	Średnia	3rd Qu.	Max.	Pacjentka C.M.
	I pomiar							II pomiar						
NCT	20,0	27,2	32,5	36,9	45,4	68,0	47	20,9	27,8	33,9	36,1	42,1	68,0	60
TKs czas całk.	41,1	55,6	63,0	64,0	71,6	95,7	138,1	44,9	50,6	58,0	58,5	62,5	88,7	188,7
TKs ilość błędów	0	0	0	0,86	1	7	6	0	0	0	1,18	2	9	24
TKs czas min.	0,5	0,7	0,8	0,9	1,0	1,4	1,8	0,1	0,7	0,8	0,8	0,9	1,2	1,3
TKs czas maks.	1,1	1,9	2,2	2,4	2,6	6,3	8,2	1,3	1,7	1,9	2,1	2,4	5,5	18,7
TKs czas średni	0,8	1,1	1,3	1,3	1,5	2,0	2,8	0,9	1,0	1,2	1,2	1,3	3,6	3,9
TKw liczba trafień	2	19,0	36,0	31,9	43,5	49	2	3	33,0	40,0	37,4	45,0	49	5
TKw czas min.	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	1,1	1,1	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	1,1	0,8
TKw czas maks.	0,91	1,13	1,17	1,15	1,19	1,20	1,12	0,89	1,13	1,16	1,14	1,19	1,20	0,82
TKw czas średni	0,7	0,9	0,9	0,9	1,0	1,2	1,1	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,2	0,9

Na szaro zaznaczono parametry testu krzyżowego najsilniej odbiegające u opisywanej pacjentki od reszty grupy; 1st Qu - pierwszy kwartyl; 3rd Qu - trzeci kwartyl; NCT - test łączenia liczb; max. - maksimum; min. - minimum; TKs - test krzyżowy w trybie swobodnym; TKw - test krzyżowy w trybie wymuszonym.

5.9 Podsumowanie uzyskanych wyników badań.

- 1) Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu leczenia przeciwwirusowego na wyniki testów psychomotorycznych u pacjentów poddawanych terapii zakażenia HCV niezależnie od efektów leczenia przeciwwirusowego (eliminacja wirerii HCV w punkcie ETR, eliminacja zakażenia w punkcie SVR). Tym niemniej w wielu ocenianych punktach dał się zauważyć nieistotny statystycznie trend poprawy wyników tych testów.
- 2) Stwierdzono istotny związek stężenia kreatyniny, bilirubiny całkowitej i liczby płytek krwi z wynikami pomiarów uzyskiwanymi w teście krzyżowym. Zależności tej nie stwierdzono w przypadku testu łączenia liczb.
- 3) W przypadku kobiet stwierdzono większą istotność statystyczną ocenianego wpływu stężenia bilirubiny całkowitej na wyniki, a w przypadku mężczyzn istotniejsza statystycznie była zależność od stężenia kreatyniny w surowicy krwi i liczby płytek krwi.
- 4) Zaobserwowano zależność uzyskiwanych wyników testów psychomotorycznych od płci pacjentów zakażonych HCV.
- 5) Nie zarejestrowano istotnego statystycznie wpływu genotypu HCV ani szybkości eliminacji wirerii HCV na uzyskiwane wyniki testów psychomotorycznych.
- 6) Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy faktem posiadania aktualnych uprawnień do prowadzenia pojazdów mechanicznych a uzyskiwaniem lepszych wyników w testach psychomotorycznych.
- 7) Odnotowano znamienne gorsze wyniki testów oceniających sprawność psychomotoryczną u pacjentów z wysokim stężeniem kreatyniny w surowicy.
- 8) Odnotowano znamienne gorsze wyniki testów oceniających sprawność psychomotoryczną u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

6 Dyskusja.

6.1 Wprowadzenie.

Eliminacja HCV jest ważnym zagadnieniem w strategii działań WHO. Definiowana jest ona m.in. zidentyfikowaniem 90% osób zakażonych HCV, wyleczeniem 80% z nich, 90% redukcją liczby nowych zakażeń HCV oraz 65% zmniejszeniem śmiertelności z powodu WZW C. Celem opublikowanego przez WHO w 2016 roku planu jest eliminacja zakażenia HCV do 2030 roku (65; 66). Dla Polski perspektywa realizacji tego planu jest najtrudniejsza w zakresie osiągnięcia wymaganego progu wykrywalności zakażeń HCV (67).

Nadrzędnym punktem docelowym terapii zakażenia HCV jest przede wszystkim eliminacja wirusa jako czynnika sprawczego zmian martwiczo-zapalnych tkanki wątrobowej, czego wykładnikiem jest zmniejszenie aktywności AlAT i AspAT, a także - w dalszej perspektywie - poprawa histologiczna (zmniejszenie zaawansowania włóknienia wątroby) (68; 69).

Osiągnięcie tych celów wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby, w tym między innymi znamienym zmniejszeniem ryzyka rozwoju HCC (70; 71; 24). Celem towarzyszącym jest poprawa w zakresie pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV w tym poprawa funkcji neuropoznawczych. Populacyjnie istotną zaś konsekwencją jest zmniejszenie prewalencji zakażeń HCV, co utrudni dalsze rozprzestrzenianie się wirusa.

6.2 Wpływ leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV (ze szczególnym uwzględnieniem DAA) na ogólny stan zdrowia i funkcjonowanie chorych.

Zastosowanie bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych w terapii zakażenia HCV prowadzi do dynamicznego spadku wiremii już w pierwszych dniach leczenia. Trwałość uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej została wielokrotnie udowodniona w badaniach rejestracyjnych leków należących do grupy DAA i w dalszych obserwacjach klinicznych, a późne (po osiągnięciu SVR 12) nawroty są rzadkie i trudne do zróżnicowania z ewentualną reinfekcją. Najwyższym ryzykiem reinfekcji obarczona jest grupa osób aktywnie używających dożylnych środków psychoaktywnych (*Intravenous Drug Users, IVDU*), w

której ponownemu zakażeniu corocznie ulega od 0 do nawet 0,41 % obserwowanej populacji (72; 73; 74; 75).

Globalnie ujęta skuteczność DAA w negatywizacji wirerii HCV, przy uwzględnieniu konieczności spersonalizowanego doboru farmakoterapii, oscyluje w granicach 95-99% (76; 77; 78; 79; 80; 81; 82).

O ile eliminacja HCV RNA z organizmu stanowi oczywisty i zamierzony skutek leczenia, o tyle niezmiernie istotne są, wynikające pośrednio z tej terapii, inne korzyści, do których należą poprawa funkcji wątroby, zmniejszenie aktywności wykładników zapalenia tkanki wątrobowej, regresja włóknienia wątroby i zmniejszenie śmiertelności w populacji osób wyleczonych z zakażenia HCV (83).

Efekty leczenia przeciwwirusowego są jednak znacznie szersze.

6.2.1 Ustąpienie krioglobulinemii.

Jedną z najczęstszych i najlepiej opisanych pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV jest krioglobulinemia mieszana. We względnie nowym, bo opublikowanym w 2022 roku, badaniu Batsaikhana i wsp. dokonano retrospektywnej oceny 148 pacjentów z mieszaną krioglobulinemią towarzyszącą zakażeniu HCV wskazując na dalsze utrzymywanie się tego schorzenia po uzyskaniu SVR u 34,5% chorych (84). Warto jednak zaznaczyć, że analizie poddawano w tej pracy dane kliniczne dotyczące chorych leczonych w trakcie panowania ery interferonoterapii (2005-2016). Opracowanie Commarmonda, bazujące na ocenie efektów leczenia zakażenia HCV DAA, wskazuje na wyższy - 85-procentowy wskaźnik odpowiedzi klinicznej u chorych z krioglobulinemią mieszaną po osiągnięciu SVR, w tym u 65% doszło do całkowitej rezolucji objawów krioglobulinemii (85). W pracy El-Seragaa i wsp. z 2019 roku opisano zmniejszenie (o 95%) incydencji występowania krioglobulinemii mieszanej de novo po osiągnięciu SVR w wyniku terapii przeciwwirusowej (86), co potwierdza teorię, że skłonność do rozwinięcia tego powikłania wynika z patologicznej odpowiedzi układu odpornościowego na czynne zakażenie HCV, a pojawienie się tej manifestacji po wyleczeniu zakażenia jest znacznie mniej prawdopodobne.

6.2.2 Poprawa tolerancji glukozy.

W opublikowanym w 2020 roku przez Pettę i Craxi'ego podsumowaniu dotychczasowej wiedzy na temat pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV istotne znaczenie przypisano zwiększonemu ryzyku wystąpienia insulinooporności oraz cukrzycy typu II w populacji pacjentów zakażonych HCV (87). Dotychczasowe obserwacje dowiodły, że leczenie przeciwwirusowe DAA, prowadzi do zmniejszenia wskaźników insulinooporności (HOMA-IR) u chorych bez rozpoznanej cukrzycy (88; 89), redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy t. II u pacjentów z już rozpoznaną insulinoopornością (90), a u chorych z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy t. II osiągnięcie SVR skutkuje poprawą kontroli glikemii (91).

6.2.3 Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wpływ wirusa HCV na procesy aterosklerotyczne jest następstwem indukcji cytokin prozapalnych i bezpośredniego prozapalnego działania wirusa na ścianę naczyń, co prowadzi do wyzwolenia stresu oksydacyjnego. Pośrednio do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego prowadzi zwiększenie ogólnie pojętego ryzyka "metabolicznego", w tym opisaną wyżej insulinooporności i upośledzonej tolerancji glukozy. Populacja osób zakażonych HCV jest statystycznie bardziej narażona na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca, udaru i uszkodzenie tętnic obwodowych. Dowiedziono, że eliminacja zakażenia HCV w następstwie stosowania DAA prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniającego zarówno statystyki dotyczące niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak również ogólnie ujętej śmiertelności związanej z chorobami układu krążenia w tej grupie pacjentów (92). Wzrost koncentracji lipidów (trójglicerydów, cholesterolu LDL, a w populacji męskiej również HDL) w surowicy osób wyleczonych z zakażenia HCV traktowany jest jako efekt poprawy wydolności procesów metabolicznych zachodzących w wątrobie i nie niesie ze sobą wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego w grupach poddanych obserwacjom (93).

6.2.4 Wzrost masy ciała.

W pewnej sprzeczności z wyżej przedstawionymi korzyściami zdrowotnymi wydaje się pozostawać fakt wzrostu masy ciała u ozdrowieńców po zakończonej terapii DAA

obserwowany przez lekarzy praktyków i odnotowywany w badaniach obserwacyjnych. Przykładowo w kohorcie niemieckiej opracowanej pod kierunkiem Schlevogta i wsp. średni wzrost masy ciała wynosił 3 kg i dotyczył około 1/3 pacjentów (94). Podłoże tej (nie)prawidłowości nie zostało zidentyfikowane. El Kassas i wsp. w dyskusji podsumowującej obserwacje znamienne wzrastającego BMI populacji tureckich pacjentów wskazuje na możliwą poprawę percepcji bodźców smakowych po osiągnięciu SVR, a także metaboliczne lub psychologiczne podłoże tego zjawiska (95).

6.2.5 Zmniejszenie ryzyka HCC.

Zmniejszenie ryzyka HCC jest uznanym efektem osiągnięcia SVR w wyniku terapii zakażenia HCV (96; 97). We wczesnym okresie po wprowadzeniu DAA pojawiły się co prawda alarmujące doniesienia o zwiększeniu wykrywalności nawrotowych postaci HCC u chorych otrzymujących nowe terapie przeciwwirusowe (98; 99; 100), w dalszych analizach ustalono jednak, że wykrywalność HCC w tej grupie pacjentów jest taka sama jak w grupie poddawanej interferonoterapii (101; 102). Wnioski potwierdzające protekcyjny wpływ SVR po DAA na rozwój HCC dotyczyły zarówno pierwotnych rozpoznań raka wątrobowokomórkowego, jak i nawrotów tego nowotworu (96; 102; 103).

6.2.6 Poprawa jakości życia, nastroju, zmniejszenie ryzyka depresji.

Jakość życia pacjentów zakażonych HCV jest istotnie upośledzona na wszystkich etapach rozwoju zakażenia HCV. Wyraźny wpływ na jakość życia chorych wywiera przede wszystkim wysoki stopień zaawansowania choroby wątroby, towarzyszące współchorobowości, zwłaszcza cukrzyca (104), sarkopenia i obniżenie siły mięśniowej - niezależnie od zaawansowania choroby wątroby (105).

Temat samej depresji w aspekcie zakażenia HCV, choć w nieoczywisty sposób powiązany z etiopatogenezą tej choroby, był zgłębiany już w pierwszej dekadzie po wykryciu wirusa HCV (106) i stanowił barierę w możliwości swobodnego dostępu do interferonoterapii (107). Eliminacja zakażenia HCV w trakcie leczenia interferonem w naturalnej konsekwencji prowadziła do poprawy jakości życia chorych, z przejściowym jednak jej pogorszeniem w związku z niekorzystnym profilem działań niepożądanych tej kuracji (108). Nastanie ery

terapii bezinterferonowych umożliwiło obiektywizację oceny poprawy jakości życia z uwagi na dobrą tolerancję farmakoterapii.

Leczenie przeciwwirusowe zakażenia HCV terapią DAA prowadzi do poprawy wskaźników oceniających QOL poprzez poprawę jakości snu oraz zwiększenie masy mięśniowej u chorych z sarkopenią (109), poprawę nastroju (110), a także zmniejszenie poziomu lęku i depresji (111).

Doskonałym podsumowaniem tego zagadnienia jest rozprawa doktorska Justyny Słonki napisana pod kierunkiem prof. Jerzego Jaroszewicza, traktująca o "Wpływie leczenia przeciwwirusowego na jakość życia, nasilenie depresji i lęku u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C" opublikowana w 2021 roku (112) wskazująca na redukcję sarkopenii, zwiększenie siły mięśniowej, zmniejszenie nasilenia odczuwalnej depresji (zwłaszcza ciężkiej i umiarkowanej) i obniżenie poziomu ciężkiego lęku jako najważniejsze składowe poprawy jakości życia.

6.3 Funkcje psychomotoryczne u chorych zakażonych HCV we wczesnych stadiach historii naturalnej choroby.

Zaburzenia o charakterze behawioralnym i psychosocjalnym na stałe wpisane są w kontekst badań nad konsekwencjami zakażenia HCV, jak i korzyści płynących z leczenia tej choroby. Zaawansowane upośledzenie funkcjonowania ludzkiego mózgu w encefalopatii minimalnej i pełnoobjawowej encefalopatii wątrobowej jest z kolei jednym z podstawowych filarów wiedzy hepatologicznej. Czy istnieją równie wiarygodne dowody naukowe wskazujące na upośledzenie funkcji psychomotorycznych, lub globalnie - neuropoznawczych, u pacjentów zakażonych HCV bez rozpoznanej encefalopatii wątrobowej?

W piśmiennictwie można spotkać się z pojedynczymi doniesieniami przeczącymi występowaniu takich zaburzeń, o czym świadczą na przykład doniesienia Abrantesa z 2013 roku (113), Córdoba z 2003 roku (114), czy Hilsabecka z 2002 roku (62). W pracach tych nie stwierdzano różnic w upośledzeniu m.in. funkcji psychomotorycznych u chorych z zakażeniem HCV odbiegających od nieprawidłowości obserwowanych u pacjentów z porównywalnym stopniem uszkodzenia wątroby o odmiennej etiologii.

Jednak większość klinicystów badających ten problem wskazuje na istnienie takich nieprawidłowości. Zaburzenia neuropoznawcze u chorych żyjących z zakażeniem HCV w

niektórych doniesieniach z piśmiennictwa łączone są nawet w zespół HCV-AND (*HCV Associated Neurocognitive Disorder*) (115). Spektrum objawów przypisywanych temu terminowi obejmuje zaburzenia podtrzymywania uwagi, funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej oraz zapamiętywania i przywoływania przekazu werbalnego. Dla kontrastu symptomatologia encefalopatii minimalnej obejmuje upośledzenie sprawności psychomotorycznej, uwagi wybiórczej oraz zdolności wzrokowo-konstrukcyjnych (115; 116; 117). Podkreślenie rozdzielności i odmienności tych dwóch stanów znajduje poparcie w wynikach protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego wskazującej na podwyższony stosunek cholina/kreatyna w jądrach podstawy i istocie białej płata czołowego mózgu chorych zakażonych HCV z zaburzeniami neuropoznawczymi typu HCV-AND, ale bez encefalopatii (Forton i wsp., 2001 (117)), a obniżony w populacji pacjentów spełniających kryteria kliniczne dla rozpoznania encefalopatii wątrobowej (Taylor-Robinson, 1994 (118)). Późniejsze badania bazujące na analizie wyników protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego wyselekcjonowanych populacji pacjentów zakażonych HCV z zachowaną prawidłową wydolnością wątroby i z określonymi dysfunkcjami neuropoznawczymi o profilu HCV-AND wskazują na szereg zaburzeń w homeostazie neuromediatorów, na które składają się m.in.:

- obniżenie stosunku N-acetyloasparagian (NAA)/kreatyna w korze mózdzku (63),
- podwyższenie koncentracji kreatyny, a obniżenie NAA w centrum semiovale oraz podwyższenie aktywności kreatyny w jądrach podstawy (64),
- obniżenie stosunku NAA/kreatyna w istocie białej kory czołowo-ciemieniowej (119).

W części wyżej wymienionych prac uwzględniono ocenę porównawczą u pacjentów po leczeniu zakażenia HCV wskazując na rezolucję wcześniej wykrywanych nieprawidłowości w przypadku osiągnięcia SVR i brak poprawy u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie.

Zagadnienie zaburzeń szybkości psychomotorycznej, odbiegającej od przyjętej symptomatologii HCV-AND u pacjentów HCV+, zostało poruszone w obserwacjach Thamesy, Castellona, Singera i wsp.. W opublikowanej w 2015 roku pracy poświęconej zaburzeniom neuropoznawczym u chorych z zakażeniem HCV zarejestrowali oni obniżony poziom NAA w istocie białej płatów ciemieniowych i podwyższenie koncentracji mioinozytolu w istocie białej płatów czołowych w odniesieniu do grupy kontrolnej, co funkcjonalnie powiązано z obniżeniem szybkości operacyjnej i psychomotorycznej, upośledzeniem fluencji słownej oraz wyższym poziomem zmęczenia u osób badanych (120).

Powyższe podstawy teoretyczne stanowiły bazę dla koncepcji hipotetycznej poprawy sprawności psychomotorycznej u pacjentów, którzy dokonają eliminacji zakażenia HCV. W swojej pracy również przyjąłam takie założenie, jednak nie odnotowałam istotnych statystycznie zmian w wynikach testów uzyskiwanych przez pacjentów, którzy osiągnęli SVR (rozdział 5.7.1.1).

Moje obserwacje nie są jednak odosobnione, bowiem w piśmiennictwie znaleźć można wiele opracowań przemawiających za długotrwałym utrzymywaniem się zaburzeń neuropoznawczych po skutecznej eliminacji HCV. Tan, Chang, Tsai i in. (121) w swojej pracy opublikowanej w 2022 roku dokonali analizy porównawczej wpływu wirusów HBV i HCV na funkcje neuropoznawcze obywateli Tajwanu rejestrując zdecydowanie bogatsze spektrum objawów zaburzeń neuropoznawczych u pacjentów zakażonych HCV niż u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV. W obu grupach przeprowadzono m.in. test Stroopa, test inteligencji Wechslera, test pamięci Wechslera, test sortowania kart z Wisconsin (ang. *Modified Wisconsin Card Sorting Test*), test śladu kolorów (ang. *Color Trails Test*) i test fluencji słownej. Autorzy wskazali na upośledzenie funkcji wykonawczych i werbalnych u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV, natomiast w grupie zakażonej HCV obserwowali obniżenie sprawności w zakresie funkcji wykonawczych, szybkości psychomotorycznej, pamięci i uwagi. W populacji pacjentów zakażonych HCV badacze dokonali powtórnej oceny chorych po uzyskaniu przez nich SVR w wyniku terapii DAA nie stwierdzając jednak istotnej statystycznie tendencji do poprawy w wynikach testów psychomotorycznych. W pracy tej wskazano na możliwy zbyt krótki okres obserwacji dla uzyskania poprawy w/w funkcji, co w moich obserwacjach również przyjąłam jako możliwe podłoże braku istotnego statystycznie wpływu leczenia przeciwwirusowego na uzyskane wyniki testów psychomotorycznych.

Bazując na tych doświadczeniach należy rozważyć ocenę sprawności psychomotorycznej chorych w szerszej perspektywie czasowej. W mojej pracy terminy pomiarów podyktowane były realizacją programu terapeutycznego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, a jednocześnie okoliczności epidemiologiczne uniemożliwiły rozszerzenie ram czasowych badania.

6.4 Zastosowanie testu łączenia liczb w praktyce klinicznej.

Pierwowzorem dla stworzenia testu łączenia liczb był Test uwagi rozproszonej Partingtona (ang. *Partington's test of distributed attention*), który został opracowany w 1938 roku i służył ocenie kompetencji intelektualnych osób badanych, a po przemianowaniu na Test kreślenia drogi Partingtona (ang. *Partington's pathway test*) znalazł zastosowanie w ocenie wpływu opiatów na funkcjonowanie człowieka (122). W latach '50 XX wieku po modyfikacji i zmianie nazwy na Test kreślenia drogi (ang. *Trail making test*) badanie było stosowane w analizie psychologicznej osób po urazach mózgu (123). Od roku 1970 test pod nazwą Testu łączenia liczb (NCT, ang. *Number Connection Test*) znalazł swoje miejsce w przesiewowej diagnostyce encefalopatii wątrobowej, gdzie wykorzystywany jest po dzień dzisiejszy (124).

W opublikowanej w 1998 roku pracy traktującej o technicznych i praktycznych aspektach wykonywania testu łączenia liczb Weissenborn i wsp. wskazali na, wzmiankowaną już we wcześniejszych publikacjach, zależność uzyskiwanych wyników od wieku i poziomu wykształcenia osób badanych, przy nieistotnym wpływie wykonywanego zawodu. Jednocześnie autorzy pracy wskazali na bezzasadność stawiania sztywnych granic pomiędzy wynikami prawidłowymi i patologicznymi oraz konieczność indywidualnej interpretacji wyniku z uwzględnieniem przynajmniej wieku osoby badanej (125; 126).

Obserwacje własne również wskazują na dużą heterogenność osiągniętych rezultatów zależną głównie od wieku (rozdział 5.7.4), ale także płci osób badanych (rozdział 5.7.3). Nie obserwowałam jednak istotnych statystycznie tendencji do zmiany wyników NCT u osób, które osiągnęły SVR. Wyłoniona w moim badaniu populacja chorych, którzy nie dokonali eliminacji HCV RNA w punkcie SVR 12 była zbyt mała by uwzględnić te dane w wiarygodnej analizie porównawczej.

Ciekawym spostrzeżeniem, jakie poczyniłam w procesie kwalifikacji chorych do udziału w badaniu był odbiór testu łączenia liczb, z uwagi na jego prostotę, jako badania odzwierciedlającego iloraz inteligencji, zdolności intelektualne, a nie psychomotoryczne. Zaskakująco dużo, bo aż 5 osób podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu w związku z - ich zdaniem - niepomyślnym przebiegiem testu, uczuciem zażenowania z powodu osiągniętego wyniku czy brakiem umiejętności znalezienia kolejnego punktu w procesie kreślenia linii testowej. Takich reakcji nie obserwowałam w trakcie asystowania chorym w

uzupełnianiu testu krzyżowego. Powyższe rozważania mają charakter nieformalny i nie zostały ujęte w żadnym z podrozdziałów wyników.

6.5 Zastosowanie aparatu krzyżowego w praktyce klinicznej.

Pierwowzorem dla stworzenia aparatu krzyżowego był aparat Möde-Piorkowskiego stworzony na przełomie XIX i XX wieku przez dwóch niemieckich psychologów będących pionierami w dziedzinie psychologii przemysłu i psychotechniki. Swoje zainteresowania rozwijali oni m.in. na wydziale Psychologii eksperymentalnej na Uniwersytecie w Lipsku. Aparat Möde-Piorkowskiego znajduje swoje zastosowanie w psychologii aż do dnia dzisiejszego.

Aparat krzyżowy, w nowoczesnej wersji, służy ocenie szybkości i precyzji reakcji psychomotorycznej oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej, bada również odporność na zmęczenie, zdolność koncentracji uwagi, szybkość podejmowania decyzji w czynnościach wykonywanych pod presją czasu. Zgodnie z treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 lipca 2014 r. w sprawie badań psychologicznych osób ubiegających się o uprawnienia do kierowania pojazdami, kierowców oraz osób wykonujących pracę na stanowisku kierowcy (Dz.U. 2014 poz. 937) aparat ten znajduje usankcjonowane prawnie zastosowanie w procesie nadawania uprawnień do kierowania pojazdami mechanicznymi na poziomie zawodowym. O zastosowaniu konkretnie tego narzędzia decyduje uprawniony psycholog, który dobiera testy i urządzenia badawcze pozwalające ustalić szybkość i adekwatność reakcji oraz koordynację wzrokowo-ruchową kandydata na kierowcę zawodowego. Załącznik nr 5 do w/w rozporządzenia precyzuje, że do badania powinny być użyte "testy i urządzenia diagnostyczne, spełniające warunki standaryzacji, obiektywizmu, normalizacji, rzetelności i trafności, w tym, w miarę możliwości, posiadające udowodnioną trafność diagnostyczną w badaniach psychologicznych kierowców".

Nie dziwi więc fakt, że zastosowanie aparatu krzyżowego w dotychczasowych badaniach naukowych miało miejsce najczęściej w pracach z zakresu psychologii transportu. Popularnym tematem jest zagadnienie kolizyjności jazdy kierowców, czego przykładem jest opracowanie Łuczak i Najmca z 2009 roku, przygotowane na zlecenie Zakładu Ubezpieczeń Społecznych i Centralnego Instytutu Ochrony Pracy przy Państwowym Instytucie Badawczym p.t. "Badania sprawności psychofizycznej kierowców wypadkowych i

bezwypadkowych w aspekcie prewencji wypadkowej i zwiększania kultury bezpieczeństwa w transporcie drogowym" (127).

Kolejną dziedziną, w której znalazł zastosowanie aparat krzyżowy, jest medycyna pracy, w której, w myśl ustawy z dnia 27 czerwca 1997 roku o służbie medycyny pracy (DZ. U. z 1997r. Nr 96, poz. 593), sprawność psychofizyczna podlega ocenie psychologa uprawnionego do orzekania w dziedzinie medycyny pracy i na wybranych stanowiskach może być weryfikowana m.in. przy pomocy testu krzyżowego.

Szersze, wykraczające poza wyżej wymienione zastosowania, wykorzystanie opisywanej aparatury dotyczy jednostkowych przypadków. Ciekawa jest na przykład publikacja Koszarnego i Goryńskiego oceniająca "Sprawność psychomotoryczną i procesy uwagi u dzieci szkolnych w różnych warunkach akustycznych" opublikowana na łamach Roczników Państwowego Zakładu Higieny w 1976 roku. Niewątpliwie dowodzi ona ponadczasowego charakteru ocenianego urządzenia i możliwości jego wielokierunkowego zastosowania (128), co potwierdził sam autor korzystając z aparatu krzyżowego również w badaniu oceniającym stan zdrowia młodzieży szkolnej przez pryzmat zawartości fluoru w wodzie pitnej (129).

Barierą w upowszechnieniu zastosowaniu tego urządzenia w praktyce klinicznej, czy nawet szerszym wykorzystaniu w badaniach naukowych, jest niewątpliwie jego cena, rozmiary oraz konieczność dostosowania stanowiska pomiarowego, co przekłada się na niską dostępność w ośrodkach nie zajmujących się w codziennej praktyce oceną psychologiczną. Pewnym rozwiązaniem może być w tej sytuacji możliwość skorzystania z elektronicznej wersji testu - *Program eKrzyżowy* (130), a także wersji online tego badania.

Spśród wszystkich parametrów testu krzyżowego ocenianych w pracach naukowych z wykorzystaniem tego urządzenia (128; 129) w późniejszych analizach statystycznych zauważono największą przydatność czasu całkowitego realizacji testu krzyżowego w trybie swobodnym, co pokrywa się z moimi obserwacjami (rozdział 5.7).

Zastosowanie aparatu krzyżowego w niniejszej pracy było interesujące poznawczo, a uzyskiwane wyniki pomiarów charakteryzowały się wysoką powtarzalnością. Współczesne aparaty krzyżowe same dokonują pomiaru i wstępnej interpretacji uzyskanych wyników, co znacząco upraszcza metodykę badania.

Na uwagę zasługuje fakt, że na podstawie analizy uzyskanych wyników w swojej pracy wstępnie wyłoniłam szereg czynników predykcyjnych w istotny statystycznie sposób

wpływających na kompetencje psychomotoryczne populacji badanej. Obserwacja ta, będąca pobocznym celem mojej analizy, dostarczyła wielu ciekawych spostrzeżeń, których pełna analiza wykracza poza nakreślone tematem ramy niniejszego opracowania.

W wynikach mojej pracy zwróciłam uwagę na fakt statystycznie istotnego wpływ stężenia kreatyniny w surowicy krwi na sprawność psychomotoryczną chorych, zwłaszcza mężczyzn. W wielu przytoczonych w pracy opracowaniach i publikacjach, w których autorzy oceniali funkcje psychomotoryczne, chorzy z upośledzeniem funkcji nerek podlegali kryteriom wykluczenia i nie byli uwzględniani w analizie (np. w badaniach McAndrewsa i wsp. (64), czy w opracowaniu Tana i in. (121)). W swojej pracy przyjąłm jednak łagodniejsze warunki dyskwalifikacji. Podyktowane to było właśnie wykorzystaniem aparatu krzyżowego, którego zastosowanie w badaniach klinicznych należy do rzadkości, a poczynione w ten sposób obserwacje dotyczące populacji pacjentów z niewydolnością nerek traktowane są jako dodatkowa korzyść merytoryczna.

Innymi parametrami, których korelacja została zaznaczona w wynikach badań, są podwyższone stężenia bilirubiny całkowitej oraz obniżona liczba płytek krwi. Markery te są jednymi z wykładników zaawansowanej choroby wątroby, co wskazuje na przydatność testu krzyżowego w wychwytywaniu wczesnych symptomów ewentualnej encefalopatii wątrobowej. Na czułość tej metody wskazuje fakt, że powyższej korelacji nie odnotowano w przypadku testu łączenia liczb.

Koncepcja zastosowania testu aparaturowego w samokontroli chorych z zaawansowaną chorobą wątroby była rozpatrywana przez zespół włoskich badaczy z Padwy pod kierownictwem Senzolo i Angeliego (131). W opublikowanym w 2018 roku badaniu przedstawili oni analizę wykorzystania aparatu PVT (ang. *Psychomotory Vigilance Task*), co w dosłownym tłumaczeniu oznacza test czujności psychomotorycznej. Aparat ten w swojej konstrukcji i działaniu przywodzi na myśl bardzo uproszczoną wersję aparatu krzyżowego. W przytoczonym badaniu chorych poddawano ocenie pod kątem encefalopatii wątrobowej na podstawie kwestionariusza PHES, badania EEG i oceny klinicznej. Obiecujące wyniki badania wskazują na zasadność dalszej ewaluacji aparatu PVT zarówno w koncepcji samokontroli kierowców z marskością wątroby, jak również jako narzędzia diagnostycznego służącego wychwyceniu wczesnych symptomów encefalopatii wątrobowej.

6.6 Wpływ zakażenia HCV na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Specyficzna tematyka, w której zastosowanie znajduje aparat krzyżowy w zestawieniu z samym zagadnieniem zaburzeń psychomotorycznych u pozornie bezobjawowych pacjentów zakażonych HCV w naturalny sposób skłania do dyskusji na temat praktycznej kwestii ewentualnych formalnych ograniczeń w prowadzeniu pojazdów mechanicznych dla tej populacji chorych.

6.6.1 Encefalopatia wątrobowa.

Pełnoobjawowa encefalopatia wątrobowa, niezależnie od jej etiologii, już w swoim najniższym stopniu zaawansowania klinicznego - encefalopatii łagodnej - objawia się m.in. zaburzeniami koordynacji wzrokowo-ruchowej, dyskretnym spowolnieniem psychoruchowym, utrudnieniem koncentracji, wydłużeniem czasu reakcji i upośledzeniem pamięci krótkotrwałej, a także zaburzeniami rytmu snu i czuwania (39; 40). Stan ten jest więc oczywistym przeciwskazaniem do pełnienia funkcji kierowcy (132). Na tyle oczywistym, że akceptacja zalecenia rezygnacji z prowadzenia pojazdów mechanicznych zwykle, poza osobami uzależnionymi od alkoholu, nie stanowi dyskusyjnego problemu dla chorego ani jego rodziny. W literaturze można napotkać retrospektywne analizy oceniające stan zdrowia sprawców wypadków samochodowych pod kątem informacji o ewentualnej encefalopatii wątrobowej np. (133). W żadnej z napotkanych przeze mnie publikacji nie odnotowano takiego przypadku. Jak słusznie zauważają Shaw i Bajaj w swojej pracy "*Covert Hepatic Encephalopathy: Can My Patient Drive?*" największy problem decyzyjny co do możliwości i bezpieczeństwa kierowania pojazdami mechanicznymi stanowią pacjenci z marskością wątroby i subtelnymi zaburzeniami towarzyszącymi minimalnej encefalopatii wątrobowej (MHE) (134).

6.6.2 Minimalna encefalopatia wątrobowa.

MHE jest zespołem dyskretnych objawów funkcjonalnych u chorych z marskością wątroby, u których nie stwierdza się kryteriów klinicznych uprawniających do rozpoznania jawnej encefalopatii wątrobowej (OHE - *Overt Hepatic Encephalopathy*). W opracowaniu Panasiuka z 2019 roku (135) autor wskazał, że ustalenie diagnozy encefalopatii minimalnej powinno opierać się na wynikach kilku testów neuropsychologicznych, najlepiej z listy proponowanej przez ISHEN (Międzynarodową Organizację Encefalopatii Wątrobowej i Metabolizmu Ciał Azotowych - *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*)³.

Jako algorytm diagnostyczny zaproponowano w 2001 roku PHES - *The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (136), którego szerokie modyfikacje, podyktowane różnicami w dostępnych wzorcach testów psychomotorycznych, ale i rozbieżnościami kulturowymi w różnych krajach sprawiły, że generalna standaryzacja wyników i unifikacja skali były utrudnione (137). W 2013 roku ustanowiono polski konsensus walidacji PHES przyjmując wartość ≤ -5 jako punkt odcięcia dla ustalenia diagnozy MHE (138). Na PHES składają się następujące narzędzia diagnostyczne: test symboli cyfr (*digit symbol test*), test linii (*line tracing test*), test kropek (*serial dotting test*) oraz test łączenia punktów A i B (*trail-making test A and B*) (138). Kalkulacji uzyskanego wyniku można dokonać na przykład na stronie internetowej <http://www.redeh.org/phesapp/datosE.html>. Z uwagi na fakt, że minimalna encefalopatia wątrobowa jest problemem, który dotykać może od 15 do ponad 50% pacjentów z marskością wątroby, a roczne ryzyko ustalenia takiej diagnozy dotyczy około 19% pacjentów ze skrajnie zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (135) ważne jest uwzględnienie konieczności okresowego testowania pacjentów pod tym kątem. Panasiuk w swoim opracowaniu zwraca uwagę, że diagnoza MHE nie zawsze musi oznaczać niezdolność do prowadzenia pojazdów, a jako testy cechujące się najwierniejszą predykcyjnością do oceny zdolności do prowadzenia proponuje wybrane testy elektroniczne: test krytycznej częstotliwości migotania (*critical flicker frequency*), test kontroli hamowania (*inhibitory control test*) oraz test Stroopa (135; 139; 140), w aktualnej dobie globalnej cyfryzacji dostępne w formie aplikacji na telefon lub w wersji online. Zastosowany w mojej pracy aparat krzyżowy, jak wyżej wspomniano - dostępny również w formie elektronicznej, może

³ Organizacja założona w 1972 roku w Budapeszcie; na jej spotkaniu inauguracyjnym Sir Hans Adolf Krebs zaprezentował swoją koncepcję cyklu przemian mocznika.

stanowić ciekawą alternatywę dla powyższych testów i w tym aspekcie wymaga dalszej porównawczej analizy przydatności. Pomimo powtarzalnej kolejności generowanych przez aparat krzyżowy bodźców świetlnych kwestia ewentualnego zapamiętywania zadanej przez maszynę sekwencji ma niewielkie znaczenie. Problem uczenia się wzorca rozwiązań jest bardziej prawdopodobny w przypadku NCT w klasycznej jego formie, gdzie liczba dostępnych standaryzowanych formularzy jest ograniczona, a nauka kolejności kreślenia linii zdecydowanie łatwiejsza. W świetle powyższych rozważań test krzyżowy w formie elektronicznej mógłby posłużyć jako narzędzie samokontroli pacjentów z marskością wątroby rozważających podjęcie się roli kierowcy. Powyższe zagadnienie oceny przydatności testu krzyżowego w wyżej opisanej formie jest ciekawym tematem do dalszych badań.

6.6.3 Regulacje prawne.

Na terenie Polski możliwość prowadzenia pojazdów mechanicznych reguluje Dyrektywa Komisji Wspólnot Europejskich, Parlamentu Europejskiego i Rady Europejskiej w sprawie praw jazdy z dnia 25 sierpnia 2009 r. (2009/113/WE) precyzyjnie określająca szczegółowe warunki wskazujące na konieczność podjęcia działań prewencyjnych ograniczających w sposób formalny możliwość prowadzenia pojazdów mechanicznych (urzędowe cofnięcie uprawnień) pacjentom z trzema grupami rozpoznania: wadą wzroku, cukrzycą oraz padaczką (141). Z kolei aktualnie obowiązujące Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2022 r. w sprawie badań lekarskich osób ubiegających się o uprawnienia do kierowania pojazdami i kierowców wskazuje na możliwość odmowy wydania zaświadczenia lekarskiego lub skierowania na dalsze badania osób z chorobami takimi jak padaczka, zaburzenia wzroku, słuchu, równowagi, poważne dysfunkcje układu ruchu i układu krążenia, powikłania cukrzycy, następstwa niewydolności nerek, choroba alkoholowa, inne choroby psychiczne (142). Choroba lub dysfunkcja wątroby, nawet w zaawansowanym stadium i to niezależnie od czynnika sprawczego, niestety nie zostały ujęte w w/w liście co jest wręcz niepokojące i merytorycznie niezrozumiałe. Zarówno pełnoobjawowa encefalopatia wątrobowa, jak i tym bardziej jej łagodniejsze postacie kliniczne, nie stanowią więc usankcjonowanej prawnie podstawy do uniemożliwienia chorym kierowania pojazdami, a wnioski płynące z ustalonej diagnozy mogą przybrać jedynie formę zalecenia lekarskiego, którego chory nie musi przestrzegać. Lauridsen, Wade i Bajaj w swoich rozważaniach (143) na temat kwestii prowadzenia pojazdów mechanicznych przez chorych z MHE przyjmują stanowisko, że

inicjatywa lekarza w informowaniu chorego o ograniczeniach wynikających z choroby jest wręcz jego etycznym obowiązkiem.

Należy zwrócić uwagę, że porady lekarskie mogą mieć późniejsze implikacje prawne wynikające z potencjalnych roszczeń chorych w sprawie świadczeń rentowych z tytułu ograniczenia zdolności do pracy zarobkowej, jak również mogą mieć znaczenie w procesach odszkodowawczych w sytuacji np. udziału w wypadku komunikacyjnym. Ostateczna ocena prawna zależna jest wówczas od opinii biegłego sądowego lub lekarza orzecznika zakładu ubezpieczeniowego.

6.6.4 Populacja pacjentów zakażonych HCV bez marskości wątroby.

Pomimo licznych prac traktujących o dysfunkcjach psychomotorycznych we wczesnych stadiach zakażenia HCV i ich molekularnym podłożu, nie udało mi się odnaleźć opracowań, które poruszałyby kwestię bezpieczeństwa i sprawności w kontekście prowadzenia pojazdów mechanicznych przez pacjentów zakażonych HCV z niewielkim stopniem zaawansowania choroby wątroby.

6.7 Ograniczenia i zalety pracy.

Koncepcja badania opiera się na wykorzystaniu niestandardowego sprzętu, którego dobór cechuje trafność i adekwatność do zakładanego problemu badawczego.

Poruszona tematyka ma szerokie implikacje zarówno kliniczne jak i praktyczne, a przeprowadzona analiza otwiera perspektywy do dalszego pogłębienia tego tematu.

Prospektywny charakter pracy wymagał ode mnie ogromnego zaangażowania czasowego w sam proces gromadzenia danych i stał się źródłem największego problemu jakim jest ograniczona liczebność grupy badanej. Niefortunna koincydencja czasowa okresu gromadzenia i potencjalnego uzupełniania danych do analizy i pandemii COVID-19 zaważyła na braku możliwości poszerzenia grupy badanej lub wydłużenia okresu obserwacji. Wynikało to m.in. z diametralnej zmiany profilu pacjentów hospitalizowanych w oddziałach zakaźnych, z czasowego wstrzymania realizacji programów terapeutycznych podczas pandemii, a także przede wszystkim - na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2020 r. w sprawie standardów w zakresie ograniczeń przy udzielaniu świadczeń opieki zdrowotnej

pacjentom innym niż z podejrzeniem lub zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 przez osoby wykonujące zawód medyczny mające bezpośredni kontakt z pacjentami z podejrzeniem lub zakażeniem tym wirusem - z nałożonego w/w rozporządzeniem obowiązku powstrzymania się przez osoby uczestniczące w udzielaniu świadczeń zdrowotnych na stanowiskach narażonych na kontakt z COVID-19 od pracy w innym miejscu.

Drugim czynnikiem, uniemożliwiającym pierwotnie planowaną analizę porównawczą populacji pacjentów, którzy osiągnęli oczekiwane efekty leczenia i chorych z niepowodzeniem wirusologicznym, była wysoka skuteczność nowych leków przeciwwirusowych, która bezpośrednio wpłynęła na znaczącą dysproporcję liczebności tych dwóch populacji pacjentów.

7 Wnioski.

1. Przeprowadzone obserwacje, oparte na zróżnicowanych technicznie metodach oceny, nie dostarczyły podstaw do stwierdzenia istotnej statystycznie poprawy zdolności psychomotorycznych związanej z eliminacją zakażenia HCV w konsekwencji skutecznej terapii opartej na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Zauważono jednak pewne trendy poprawy, a ich brak istotności statystycznej może wynikać z założeń metodycznych - zbyt krótkiego okresu obserwacji po eliminacji zakażenia HCV.

2. Wykonane badania, zarówno od strony metodycznej jak i z perspektywy uzyskanych wyników, wskazują na przydatność aparatu krzyżowego w ocenie kompetencji psychomotorycznych osób zakażonych HCV z przewlekłą chorobą wątroby i dają podstawy do uwzględnienia tej metody (w wersji klasycznej lub elektronicznej) w dalszych pracach badawczych.

3. Wyniki badań skłaniają również do rozważań o prawnych i praktycznych aspektach posiadania uprawnień do prowadzenia pojazdów mechanicznych przez chorych z zaawansowaną chorobą wątroby związaną z HCV, szczególnie tych, u których współistnieje choroba nerek.

8 Bibliografia.

1. **Alter H.** Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology. *Am J Med.* 1999;107:16-20.
2. **Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M.** Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989; 244:359-62.
3. **Flisiak R.** Perspektywy eliminacji wirusa zapalenia wątroby typu C w Polsce. *Hepatologia.* 2019; 19:47-51.
4. **Blach S et al.** Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study;. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2022;7(5):396 - 415.
5. **Shepard CW, Finelli L, Alter MJ.** Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005 Sep;5(9):558-67.
6. **Salari N, Kazemnia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S.** Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease .* 2022; 46(1022-55) <https://doi.org/10.1016/j.t>.
7. **Hartleb M, Gutkowski K, Zejda J, Chudek J, Więcek A.** Serological prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in the elderly population: Polish nationwide survey – PolSenior. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2012; 24/11:1288-1295.
8. **Wysocki M, Gierczyński J, Gębska-Kuczerowska A.** Aspekty systemowe i ekonomiczne wzw typu c w Polsce z perspektywy zdrowia publicznego. <http://www.hcv.pzh.gov.pl/>. 2017.
9. **Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawlowska M, Simon K.** Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1213–1217.
10. **NIZP-PZH.** Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2019 r. oraz w porównywalnym okresie 2020 r. 2019.
11. **NIZP-PZH.** Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2021r. oraz w porównywalnym okresie 2020 r. 2021.
12. **NIZP-PZH, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru.** Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2021 r. oraz w porównywalnym okresie 2020 r. 2021.
13. **Rosińska M, Parda N, Stępień M, Zakrzewska K.** Potrzeby i proponowane metody poszerzenia diagnostyki w kierunku HCV w populacji ogólnej. Projekt 1 - „Usprawnienie diagnostyki HCV, oszacowanie występowania HCV w populacji ogólnej oraz analiza czynników związanych z występowaniem HCV”. *Projekt KIK/35 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny.* 2017: 44-60.
14. **AOTMiT.** Rekomendacja nr 3/2020 z dnia 30 listopada 2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2020/REK/3_2020.pdf. 2020.

15. **Urbánek P, Kristian P, Makara M, Hunyady B, Tomaszewicz K.** Epidemiology of HCV infection in the Central European region. *Clin Exp Hepatol.* 2016;1:2–6.
16. **Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K et al.** Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol.* 2016;2(4):144–148. doi:10.5114/ceh.2016.63871.
17. **Raciborski F, Gujski M, Klak A, Gierczyński J.** HCV in Poland - strategy to solve the health problem and actions in perspective 2015 - 2016. doi:10.13140/RG.2.1.2422.4409.
18. **Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, Kostrzevska K, Razavi H, Gower E.** Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(1):70–6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000237.
19. **Thomas D, Astemborski J, Rai R et al.** The Natural History of Hepatitis C Virus Infection: Host, Viral, and Environmental Factors. *JAMA.* 2000;284(4):450–456. doi:10.1001/jama.284.4.450.
20. **Reau N, Vekeman F, Wu E et al.** Prevalence and economic burden of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus are underestimated but can be improved with therapy. *Hepatol Comm.* 2017 1(5):439–452.
21. **Zignego A, Ramos-Casals M, Ferri C et al.** International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimm Rev.* 2017; 16 (5): 523–541. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.03.004.
22. **Zińczuk A, Janocha-Litwin J, Rostkowska K, Simon K.** Pozawątrobowe manifestacje zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C – epidemiologia, patofizjologia i leczenie. *Hepatologia.* 2018; 18: 28–36. DOI: 10.5114/hepatologia.2018.759.
23. **McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB.** Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73(1):4–13. doi:10.1002/hep.31288.
24. **van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al.** Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584–2593.
25. **Jacobson I, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison S, Younossi Z.** Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:1017–1029. doi: 10.1016/j.cgh.2010.08.026.
26. **Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu G, Smolic M.** HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):172–182. doi:10.14218/JCTH.2018.00049.
27. **Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M et al.** Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol.* 2002;76(2):600–608. doi:10.1128/jvi.76.2.600–608.2002.
28. **Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S.** HCV-related nervous system disorders. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:236148. doi:10.1155/2012/236148.
29. **Fletcher N, Wilson G, Murray J et al.** Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology.* 2012;142(3):634–643.e6. doi:10.1053/j.gastro.2011.11.028.

30. **Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T.** Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol.* 2009;83(3):1312-1319. doi:10.1128/JVI.01890-08.
31. **Mathew S, Faheem M, Ibrahim S et al.** Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol.* 2016;8(12):545–556. doi:10.4254/wjh.v8.i12.545.
32. **Lee MH, Yang HI, Wang CH et al.** Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2010;41(12):2894-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.598136.
33. **Ramos-Casals M, Stone J, Cid M, Bosch X.** The cryoglobulinaemias. *Lancet .* 2012;379:348–360. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0.
34. **Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N et al.** Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol.* 2004;78:5170–5183.
35. **Seifert F, Struffert T, Hildebrandt M et al.** In vivo detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the brain in a case of encephalitis: evidence for HCV neuroinvasion. *Eur J Neurol.* 2008;15:214–218.
36. **Bolay H, Söylemezoğlu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K.** PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg.* 1996;98:305–308.
37. **Mariotto S, Ferrari S, Monaco S.** HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014; 13(5):299-304. doi: 10.2174/1871528113666140908113841.
38. **Senzolo M, Schiff S, D’Aloiso CM, Crivellin C, Cholongitas E, Burra P, Montagnese S.** Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3369–3374.
39. **Ferenci P.** Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep.* 2017;5(2):138–147. doi:10.1093/gastro/gox013.
40. **Ferenci P.** Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Uptodate.* 2017.
41. **Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL.** Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):S7–20.
42. **Wijdicks EF.** Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016;375:1660–70.
43. **Raabe W.** Effects of hyperammonemia on neuronal function: NH₄⁺, IPSP and Cl⁽⁻⁾-extrusion. *Adv Exp Med Biol.* 1993;341:71.
44. **Sepehrinezhad A, Zarifkar A, Namvar G et al.** Astrocyte swelling in hepatic encephalopathy: molecular perspective of cytotoxic edema. *Metab Brain Dis.* 2020;35:559–578. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00549-8>.
45. **Albrecht J, Jones A.** Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *Journal of the Neurological Sciences.* 1999;170(2):138-146, [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00169-0](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00169-0).

46. **Görg B, Schliess F, Häussinger D.** Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys.* 2013;536:158–63.
47. **Laubenberger J, Häussinger D, Bayer S et al.** Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997;112:1610.
48. **Amodio P, Montagnese S, Gatta A et al.** Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19:253–67.
49. **Montagnese S, Amodio P, Morgan MY.** Methods for Diagnosing Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Multidimensional Approach. *Metab Brain Dis.* 2004;19:281–312.
50. **Adams Rd, Foley JM.** The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1953;32:198-237.
51. **Lewis M, Howdle P.** The neurology of liver failure. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2003; 96(9): 623–633, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg110>.
52. **Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD et al.** Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver Hepatology. 2014; 60(2):715-35. doi:10.1002/hep.27210.
53. **Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR et al.** Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology.* 1977; 72(4/1): 573–83.
54. **Perry W, Hilsabeck R, Hassanein T.** Cognitive Dysfunction in Chronic Hepatitis C: A Review. *Digestive diseases and sciences.* 2008;53:307-21.
55. **Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM.** Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000;31:1207–1211.
56. **Loftis JM, Hauser P.** The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *Journal of Affective Disorders.* 2004;82(2):175-190, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.04.002>.
57. **Dan AA, Martin LM, Crone C et al.** Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006; 44(3):491-8.
58. **Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M et al.** Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics.* 2011;52(2):127-32. doi: 10.1016/j.psym.2010.12.019.
59. **Yates WR, Gleason O.** Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety.* 1998;7(4):188-93.
60. **Carta MG, Angst J, Moro MF et al.** Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression. *J Affect Disord.* 2012;141:361–366.
61. **Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI.** Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;35(2):440-6.

62. **Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M et al.** Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol.* 2004;41:845–851.
63. **McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S et al.** Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology.* 2005;41:801–808.
64. **WHO.** Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: towards ending viral hepatitis. *Geneva, Switzerland: World Health Organization.* 2016.
65. **WHO.** Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief. *Geneva, Switzerland: World Health Organization.* 2016.
66. **Flisiak R, Zarębska-Michaluk D.** Perspectives of hepatitis C virus (HCV) elimination in Poland. *Clinical and Experimental Hepatology.* 2019;5(3):210-214. doi:10.5114/ceh.2019.87633.
67. **IDSA & AASLD.** HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2022.
68. **Poynard T, McHutchison JG, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al.** Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1303-1313.
69. **Yamagiwa Y, Tanaka K, Matsuo K, Wada K, Lin Y, Sugawara Y.** Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Response to antiviral therapy for chronic hepatitis C and risk of HCC occurrence in Japan: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2021;13(1):34-45. doi: 10.1038/s41598-023-30467-5.
70. **Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y.** Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):329-337.
71. **Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS.** Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62(6):683–694, <https://doi.org/10.1093/cid/civ948>.
72. **Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al.** Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res.* 2002; 8:45-9.
73. **Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS.** Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62:683-694.
74. **Huang P, Wang Y, Yue M, Ge Z, Xia X, Jeyarajan AJ et al.** The risk of hepatitis C virus recurrence in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals after achieving a sustained virological response: A comprehensive analysis. *Liver Int.* 2021;41(10):2341-2357. doi: 10.1111/liv.14976.
75. Maviret, Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>.

76. Epclusa, Summary of Product Characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>.
77. Vosevi, Summary of Product Characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vosevi>.
78. Harvoni, Summary of Product Characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/harvoni>.
79. Zepatier, Summary of Product Characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zepatier>.
80. Viekirax, Summary of Product Characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/viekirax>.
81. Exviera, Summary of Product Characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exviera>.
82. **Pearlman BL, Traub N.** Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(7):889–900, <https://doi.org/10.1093/cid/c>.
83. **Batsaikhan B, Huang C-I, Yeh M-L, Huang C-F, Lin Y-H, Liang P-C et al.** Persistent cryoglobulinemia after antiviral treatment is associated with advanced fibrosis in chronic hepatitis C patients. *PLoS ONE*. 2022;17(5): e0268180. <https://doi.org/10.1371/jo>.
84. **Comarmond C, Cacoub P, Saadoun D.** Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;24(13):1756284820942617. doi: 10.1177/1756284820942617.
85. **El-Serag HB, Christie IC, Puenpatom A, Castillo D, Kanwal F, Kramer JR.** The effects of sustained virological response to direct-acting anti-viral therapy on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1442–1447.
86. **Petta S, Craxì A.** Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral C Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):347-360. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.012.
87. **Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, Rinaldi L.** Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(7):11379-1382. doi: 10.1111/jgh.14067.
88. **Gualerzi A, Bellan M, Smirne C, Tran Minh M, Rigamonti C, Burlone ME et al.** Improvement of insulin sensitivity in diabetic and non diabetic patients with chronic hepatitis C treated with direct antiviral agents. *PLoS One*. 2018; 20/13(12):e0209216. doi: 10.1371/journal.pone.0209216.
89. **Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Nevola R, Coppola C, Narciso V et al.** Reduced incidence of type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C virus infection cleared by direct-acting antiviral therapy: A prospective study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2408-2416. doi: 10.1111/dom.14168.

90. **Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD.** Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1173-1180. doi: 10.2337/dc17-0485.
91. **Roguljic H, Nincevic V, Bojanic K, Kuna L, Smolic R, Vcev A.** Impact of DAA Treatment on Cardiovascular Disease Risk in Chronic HCV Infection: An Update. *ront Pharmacol*. 2021;11/12:678546. doi: 10.3389/fphar.2021.678546.
92. **Casas-Deza D, Martínez-Sapiña A, Espina S, Garcia-Rodriguez B, Fernandez-Bonilla EM, Sanz-Paris A.** Evaluation of Cardiovascular Risk Factors after Hepatitis C Virus Eradication with Direct-Acting Antivirals in a Cohort of Treatment-Naïve Patients without History of Cardiovascular Disease. *J Clin Med*. 2022;13/11(14):4049. doi: 10.3390/jcm11144049.
93. **Schlevogt B, Boeker KHW, Mauss S, Klinker H, Heyne R, Link R et al.** Weight Gain after Interferon-Free Treatment of Chronic Hepatitis C-Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Biomedicines*. 2021;19/9(10):1495. doi: 10.3390/biomedicines9101495.
94. **El Kassas M, Alboraie M, Naguib M, Omar H, Tahan AE, Moaz I et al.** significant upsurge of body mass index in patients with chronic hepatitis C successfully treated with direct-acting antiviral regimens. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(8):708-713. doi: 10.5152/tjg.2019.18514.
95. **Shiha G, Mousa N, Soliman R, Nnh Mikhail N, Adel Elbasiony M, Khattab M.** Incidence of HCC in chronic hepatitis C patients with advanced hepatic fibrosis who achieved SVR following DAAs: A prospective study. *J Viral Hepat*. 2020 Jul;27(7):671-679. doi: 10.1111/jvh.13276.
96. **Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM.** Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol*. 2017;66(3):504-513. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.028.
97. **Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P et al.** Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016;65(4):727-733. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015.
98. **Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S et al.** Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016;65(4):719-726. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008.
99. **Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D.** The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int*. 2018;38/1:139-145. doi: 10.1111/liv.13659.
100. **Kinoshita MN, Minami T, Tateishi R, Wake T, Nakagomi R, Fujiwara N.** Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: Comparison with interferon-based therapy. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1)78-86, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.029>.
101. **Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch A, Pillai A, Hoteit M et al.** Direct-Acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1683-1692.
102. **Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A et al.** Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018;155(2):411-421.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.008.

103. **Fagundes RN, Ferreira LEVVC, Pace FHL.** Health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C with therapy with direct-acting antiviral agents interferon-free. *PLoS One.* 2020;19(15(8):e0237005. doi: 10.1371/journal.pone.02370.
104. **Tsekoura M, Kastrinis A, Katsoulaki M, Billis E, Gliatis J.** Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. *Adv Exp Med Biol.* 2017;987:213-218. doi: 10.1007/978-3-319-57379-3_19.
105. **Yates WR, Gleason O.** Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety.* 1998;7(4):188-93. doi: 10.1002/(sici)1520-6394.
106. **Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Fornis X et al.** Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(8):1128-38. doi: 10.4088/JCP.12r07694.
107. **Foster GR.** Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2009 Sep;16(9):605-11. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01154.
108. **Ichikawa T, Miyaaki H, Miura S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S et al.** Direct-acting Antivirals Improved the Quality of Life, Ameliorated Disease-related Symptoms, and Augmented Muscle Volume Three Years Later in Patients with Hepatitis C Virus. *Intern Med.* 2020;59(21):2653-2660. doi: 10.2169/internalmedicine.5102-20.
109. **Karimi-Sari H, Hosseini MA, Nikjoo N, Bagheri Baghdasht MS, Alavian SM.** Patient-reported outcomes of sleep, mood and quality of life after treatment of chronic hepatitis C infection using direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(8):1093.e5-1093.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.029.
110. **Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabaés JM, Castilla J.** Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2018 Oct 9;13(10):e0205277. doi: 10.1371/journal.pone.0205277.
111. **Slonka J.** Wpływ leczenia przeciwwirusowego na jakość życia, nasilenie depresji i lęku u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. *Rozprawa doktorska. Uniwersytet Śląski.* Dostęp 08.10.2021.
112. **Abrantes J, Torres DS, de Mello CE.** Patients with hepatitis C infection and normal liver function: an evaluation of cognitive function. *Postgrad Med J.* 2013;89(1054):433-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131185.
113. **Córdoba J, Flavià M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J.** Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol.* 2003 Aug;39(2):231-8. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00189-2.
114. **Tagliapietra M, Monaco S.** Neuroimaging Findings in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Correlation with Neurocognitive and Neuropsychiatric Manifestations. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2478. <https://doi.org/10.3390/ijms21072478>.
115. **Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, Sansonno D et al.** Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 14;21(42):11974-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11974.

116. **Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD.** Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet*. 2001;7/358(9275):38-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05270-3.
117. **Taylor-Robinson SD, Sargentoni J, Marcus CD, Morgan MY, Bryant DJ.** Regional variations in cerebral proton spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1994;9(4):347-59. doi: 10.1007/BF02098881.
118. **Bladowska J, Zimny A, Koltowska A, Szewczyk P, Knysz B, Gašiorowski J, Furdal M, Saśiadek MJ.** Evaluation of metabolic changes within the normal appearing gray and white matters in neurologically asymptomatic HIV-1-positive and HCV-positive patients: magnetic resonance spectroscopy and immunologic correlation. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):686-92. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.029.
119. **Thames AD, Castellon SA, Singer EJ, Nagarajan R, Sarma MK, Smith J et al.** Neuroimaging abnormalities, neurocognitive function, and fatigue in patients with hepatitis C. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;14;2(1):e59. doi: 10.1212/NXI.0000000000000059.
120. **Tan CH, Chang MC, Tsai WF, Chuang WL, Huang JF, Lin ZY.** Different profiles of neurocognitive impairment in patients with hepatitis B and C virus infections. *Sci Rep*. 2022;23;12(1):10625. doi: 10.1038/s41598-022-14736-3.
121. **Partington JE, Leiter RG.** Partington's Pathways Test. *Psychol Serv Center J*. 1949; 1:9-20. <https://doi.org/10.1037/t66320-000>.
122. **Armitage SG.** An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychological Monographs*. 1946, 60(1): i-48. <https://doi.org/10.1037/h0093567>.
123. **Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM.** Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. *Br Med J*. 1970;13;2(5710):633-6. doi: 10.1136/bmj.2.5710.633.
124. **Weissenborn K, Rückert N, Hecker H, Manns MP.** The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*. 1998; 28(4):646-653.
125. **Bor S, Ersoz G, Bor C, Ozutemiz O, Akarca U, Batur Y.** Number connection test results of normal volunteers. . 2000;11:49-53.
126. **Łuczak A, Najmiec A.** Badania sprawności psychofizycznej kierowców wypadkowych i bezwypadkowych w aspekcie prewencji wypadkowej i zwiększania kultury bezpieczeństwa w transporcie drogowym. 2009.
127. **Koszarny Z, Goryński P.** Sprawność psychomotoryczna i procesy uwagi u dzieci szkolnych w różnych warunkach akustycznych. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 1976; 27 (4): 445-455.
128. **Maziarka S, Koszarny Z, Misiakiewicz Z, Rutkowska I.** Stan zdrowia młodzieży szkolnej a zawartość fluoru w wodzie do picia. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 1981; 32 (2): 175-181.
129. **Krupa P.** Wykorzystanie narzędzia IT do zarządzania zasobami ludzkimi. *Acta Universitatis Nicolai Copernici*. 2016;43 (1):75-88. https://doi.org/10.12775/AUNC_ZARZ.2016.005.

130. **Formentin C, De Rui M, Zoncapè M, Ceccato S, Zarantonello L, Senzolo M et al.** The psychomotor vigilance task: Role in the diagnosis of hepatic encephalopathy and relationship with driving ability. *Journal of Hepatology*. 2019; 70(4): 648-657; <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.031>.
131. **Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, Häussinger D.** Hepatic Encephalopathy and Fitness to Drive. *Gastroenterology*. 2009;137 (5): 1706-1715. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.003>.
132. **Cohen S, Kim A, Metropulos M, Ahn J.** Legal Ramifications for Physicians of Patients Who Drive With Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* . 2011;9:156 –16.
133. **Shaw J, Bajaj JS.** Covert Hepatic Encephalopathy: Can My Patient Drive? . *J Clin Gastroenterol*. 2017 Feb;51(2):118-126. doi: 10.1097/MCG.0000000000000764.
134. **Panasiuk A.** Kierowca z marskością wątroby i encefalopatią realne zagrożenia w ruchu drogowym. *Gastroent Prakt*. 2019 (4): 1-12.
135. **Weissenborn K., Ennen J.C., Schomerus H., Rückert N., Hecker H.** Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001; 34: 768-773.
136. **Amodio P, Campagna F, Olianias S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M et al.** Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol*. 2008 Sep;49(3):346-53. doi: 10.1016/j.jhep.2008.04.022.
137. **Wunsch E, Koziarska D, Kotarska K, Nowacki P, Milkiewicz P.** Normalization of the psychometric hepatic encephalopathy score in Polish population. A prospective, quantified electroencephalography study. *Liver Int*. 2013 Oct;33(9):1332-40. doi: 10.1111/liv.12.
138. **Zeng X, Li XX, Shi PM, Zhang YY, Song Y, Liu Q et al.** Utility of the EncephalApp Stroop test for covert hepatic encephalopathy screen-ing in Chinese cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1843-1850. doi:10.1111/jgh.14656.
139. **Zeng X, Zhang LY, Liu Q, Lu CH, Wei J, Shi et al.** Combined Scores from the EncephalApp Stroop Test, Number Connection Test B, and Serial Dotting Test Accurately Identify Patients With Covert Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 18(7):1618-1625.
140. **KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH. DYREKTYWA KOMISJI 2009/113/WE z dnia 25 sierpnia 2009 zmieniająca dyrektywę 2006/126/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie praw jazdy. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej.** 2009/113/WE; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009L0113&from=FR>.
141. **ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA.** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2022 r. w sprawie badań lekarskich osób ubiegających się o uprawnienia do kierowania pojazdami i kierowców. *Dziennik Ustaw*. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220002503>.
142. **Lauridsen MM, Wade JB, Bajaj JS.** What Is the ethical (Not Legal) responsibility of a physician to treat minimal hepatic encephalopathy and advise patients not to drive? *Clin Liver Dis*. 2015;28;6(4):86-89. doi: 10.1002/cld.501.

143. **van der Meer A, Veldt B, Feld J et al.** Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAM*. 2012; 26/308(24):2584-93. doi: 10.1001/jama.2012.144878.

144. **Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N.** The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology*. 1999;30(5):1299-301. doi: 10.1002/hep.510300504.

9 Streszczenie.

Wprowadzenie.

Zakażenie HCV jest szeroko rozpowszechnionym problemem zdrowotnym, z którym, wg szacunków WHO, boryka się około 56,8 mln ludzi na całym świecie. Wąskie postrzeganie wirusa przez pryzmat jego hepatotropizmu przez lata ewoluowało i w świetle aktualnej wiedzy zakażenie HCV traktowane jest jako choroba ogólnoustrojowa. Szeroki wpływ wirusa na funkcjonowanie organizmu gospodarza skutkuje między innymi zaburzeniami o charakterze neuropoznawczym i behawioralnym. Zastosowanie w terapii zakażenia HCV doustnych, bezpośrednio działających, wysoce skutecznych leków przeciwwirusowych o wąskim profilu działań niepożądanych stwarza okazję do oceny chorych w okresie aktywnego zakażenia i śledzenie ewolucji wybranych parametrów w trakcie terapii i po eliminacji zakażenia HCV.

Cele pracy.

Podstawowymi celami pracy były:

1. Ocena wyjściowych kompetencji psychomotorycznych na podstawie wyników testu krzyżowego i testu łączenia liczb u pacjentów przewlekle zakażonych HCV bez niewyrównanej marskości wątroby i jawnej klinicznie encefalopatii, zakwalifikowanych do terapii przeciwwirusowej.

2. Ocena wpływu leczenia DAA na wybrane funkcje psychomotoryczne w oparciu o ewolucję wyników testów psychomotorycznych w trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV w ocenianej populacji.

Dodatkowymi celami pracy były:

3. Ocena wyników testów psychomotorycznych w subpopulacjach pacjentów zakażonych HCV z przewlekłą chorobą wątroby podzielonych ze względu na wybrane zmienne antropometryczne i kliniczne.

4. Ocena przydatności testu łączenia liczb i testu krzyżowego w praktyce klinicznej.

Materiał i metody.

Udział w badaniu zaproponowano 135 osobom kwalifikowanym do leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV w ramach programu terapeutycznego finansowanego ze środków NFZ. Zgodę na udział w badaniu wyraziło 105 osób, spośród których po zastosowaniu przyjętych kryteriów wykluczenia, w dalszej analizie uwzględniono dane pochodzące od 95 pacjentów (46 kobiet i 49 mężczyzn). Chorych, po wstępnej ocenie klinicznej i analizie parametrów laboratoryjnych, poddawano ocenie psychomotorycznej z wykorzystaniem testu łączenia liczb i aparatu krzyżowego.

Aparat krzyżowy jest urządzeniem służącym do oceny m.in. koordynacji wzrokowo-ruchowej, szybkości reakcji psychomotorycznej, odporności na zmęczenie, umiejętności koncentracji uwagi, precyzji manualnej i odporności na bodziec stresowy. Praktyczne zastosowanie znajduje on aktualnie niemal wyłącznie w psychologii transportu służąc ocenie przyszłych kierowców zawodowych.

Pomiarów dokonywano w punktach kontrolnych podyktowanych realizacją programu terapeutycznego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (DAA), a więc w momencie rozpoczęcia leczenia, w punkcie zakończenia 8-12-tygodniowej kuracji (ETR) oraz 12 tygodni po zakończonej terapii (SVR). Z początkowej grupy 95 osób do oceny w punkcie ETR zgłosiło się 64 chorych, a ostatnią kontrolę zrealizowano u 44 pacjentów. Uzyskane wyniki odniesiono do 11-osobowej grupy kontrolnej utworzonej przez pracowników WSS im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu.

Wyniki.

W finalnej ocenie grupy badanej nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu leczenia przeciwwirusowego lekami DAA na wyniki testów psychomotorycznych uzyskiwane przez chorych na poszczególnych etapach badania, tym niemniej zaobserwowane tendencje do poprawy niektórych parametrów (czas całkowity i maksymalny w trybie swobodnym testu krzyżowego) wskazują na zasadność powtórnej, szerszej analizy tego problemu.

Odnotowano także znamienne istotne zależności wskazujące na negatywną korelację pomiędzy uzyskiwanymi osiągnięciami w testach motorycznych, a zaawansowanym wiekiem, podwyższonym stężeniem kreatyniny, czy obniżoną liczbą płytek krwi lub brakiem uprawnień do prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Wnioski.

Przeprowadzone obserwacje, oparte na zróżnicowanych technicznie metodach oceny, nie dostarczyły podstaw do stwierdzenia istotnej statystycznie poprawy zdolności psychomotorycznych związanej z eliminacją zakażenia HCV w konsekwencji skutecznej terapii opartej na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Zauważono jednak pewne trendy poprawy, a ich brak istotności statystycznej może wynikać z założeń metodycznych - zbyt krótkiego okresu obserwacji po eliminacji zakażenia HCV.

Wykonane badania, zarówno od strony metodycznej, jak i z perspektywy uzyskanych wyników, wskazują na przydatność aparatu krzyżowego w ocenie kompetencji psychomotorycznych osób zakażonych HCV z przewlekłą chorobą wątroby i dają podstawy do uwzględnienia tej metody (w wersji klasycznej lub elektronicznej) w dalszych pracach badawczych.

Wyniki badań skłaniają również do rozważań o prawnych i praktycznych aspektach posiadania uprawnień do prowadzenia pojazdów mechanicznych przez chorych z zaawansowaną chorobą wątroby związaną z HCV, szczególnie tych, u których współistnieje choroba nerek.

10 Summary.

Introduction.

HCV infection is a global health problem, which, according to WHO estimates, affects approximately 56,8 million people worldwide. The narrow perception of the virus due to its hepatotropism has evolved over the years and, in the light of current knowledge, HCV infection is treated as a systemic disease. The influence of the virus on the functioning of the host organism results, among others, in neurocognitive and behavioral disorders. The use of oral, direct-acting, highly effective antiviral drugs with a favorable side effect profile in the treatment of hepatitis C creates an opportunity to evaluate patients during active infection and to track the evolution of selected parameters during therapy and after elimination of HCV infection.

Aim of the study.

The main objectives of the study were:

1. Assessment of baseline psychomotor competencies based on the results of cross-apparat test and Number Connection Test in chronically HCV-infected patients without cirrhosis and clinically overt encephalopathy, qualified for antiviral therapy.
2. Assessment of the impact of DAA treatment on selected psychomotor functions based on the evolution of psychomotor test results during and after antiviral treatment of HCV infection in the evaluated population.

Additional aims of this study were:

3. Evaluation of psychomotor test results in subpopulations of HCV-infected patients with chronic liver disease divided according to selected anthropometric and clinical variables.
4. Evaluation of the usefulness of the Number Connection Test and the cross-apparat test in clinical practice.

Material and methods.

Participation in the study was offered to 135 people qualified for direct-acting antiviral hepatitis C treatment therapeutic program financed by the National Health Fund. Consent to participate in the study was expressed by 105 people, of whom, after applying the adopted exclusion criteria, data from 95 patients (46 women and 49 men) were included in the further analysis. The patients, after the initial clinical assessment and analysis of laboratory parameters, underwent psychomotor evaluation using the Number Connection Test and the cross-apparat test.

The cross-apparat test is a device used to assess, among others: eye-hand coordination, psychomotor speed, fatigue resistance, concentration, manual precision and stress resistance. In practice it's used almost exclusively in the psychology of transport in future professional drivers testing.

The patients underwent psychomotor evaluation using the Number Connection Test and the cross-apparat test at checkpoints appointed according to the National Health Fund therapeutic program, i.e. at the start of treatment, at the end of the 8-12-week treatment (ETR) and 12 weeks after the end of therapy (SVR). From the initial group of 95 people, 64 patients proceeded to the evaluation at the ETR point, and the last follow-up was performed in 44 patients. 11-person control group created by employees of the Voivodeship J. Gromkowski Specialist Hospital in Wrocław served as a reference cohort for the study.

Results.

In the final assessment of the study group, no statistically significant effect of antiviral treatment with DAA drugs on the results of psychomotor tests obtained by patients at individual stages of the study was found, however, the observed trends in the improvement of some parameters (total and maximum time in the free mode of the cross-test) indicate the validity of further, a more detailed analysis of this problem.

Significant correlations were noted, indicating a negative correlation between the psychomotor tests results and advanced age, increased creatinine serum concentration, a reduced number of platelets or lack of driving license.

Conclusions.

The conducted research, based on technically diversified assessment methods, did not provide grounds to conclude that there is statistically significant improvement in psychomotor skills related to the elimination of HCV infection as a consequence of effective therapy based on direct antiviral drugs (DAA). However, some improvement trends were noted, and their lack of statistical significance may result from methodological assumptions - too short observation period after elimination of HCV infection.

The conducted research, both from the methodological point of view and from the perspective of the obtained results, indicate the usefulness of the cross-apparat test in the psychomotor assessment of HCV-infected people with chronic liver disease and provide grounds for including this method (in a classic or electronic version) in further research. The results of the study also lead to considerations about the legal and practical aspects of having the right to drive motor vehicles by patients with advanced liver disease associated with HCV, especially those with coexisting kidney disease.