ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

УДК 616.36-002.-036.1-031.26:[616.8-008.8-097+611-018.74:616-008.6]-07-08

РЯБОКОНЬ Юрій Юрійович

ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант:
АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович,
доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
заслужений діяч науки і техніки України

ЗАПОРІЖЖЯ 2015

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ……..……...….6
ВСТУП ……....8
РОЗДІЛ 1 Сучасні уявлення про позапечінкові прояви хронічного гепатиту С, роль нейрогуморальних взаємовідносин та ендотеліальної дисфункції у формуванні адаптивних реакцій та в патогенезі хвороби (огляд літератури) ……..20
1.1 Позапечінкова локалізація HCV і особливості клінічних проявів позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С. Роль імунних порушень у розвитку системних проявів HCV-інфекції ……20
1.2 Ендотеліальна дисфункція та її роль у формуванні патології печінки ….36
1.3. Роль вегетативної нервової системи у формуванні адаптивних реакцій та в патогенезі захворювань печінки ……...44
1.4 Якість життя як об’єктивний критерій діагностики та лікування в сучасній медичній практиці ……..50
1.5 Сучасні підходи до лікування хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів ……...52
РОЗДІЛ 2 Пацієнти і методи ……...63
2.1 Принципи постановки діагнозу та формування груп хворих на хронічний гепатит С ……..63
2.2 Спеціальні методи дослідження ……68
2.3 Статистичні методи дослідження ……74
РОЗДІЛ 3 Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами ……...77
3.1 Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С …..…77
3.2 Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією …….……78
3.2.1 Характеристика хворих на хронічний гепатит С залежно

від наявності та ступеня виразності клініко-біохімічних
ознак змішаної кріоглобулінемії …….……78
3.2.2. Клінічна характеристика хворих на хронічний гепатит С
з ураженням нирок у рамках кріоглобулінемічного синдрому ……92
3.3 Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний гепатит С
з іншими позапечінковими проявами, асоційованими
зі змішаною кріоглобулінемією ……100
3.3.1 Характеристика хворих на хронічний гепатит С
з позапечінковими гематологічними проявами …….……100
3.3.2 Клінічна характеристика хворих на хронічний гепатит С з
ураженням нервової системи та легень……..……106
3.4 Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний гепатит С
з ураженням щитоподібної залози……...……..…..…114
3.5 Взаємозв'язки розвитку позапечінкових проявів з морфологічними
змінами в печінці у хворих на хронічний гепатит С ……..…120
3.6 Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний
гепатит С з різними генотипами вірусу
та вірусними навантаженнями …….……129
РОЗДІЛ 4 Автоімунні реакції у хворих на хронічний гепатит С
з позапечінковими проявами ……...136
4.1 Показники органонеспецифічних автоантитіл і циркулюючих
імунних комплексів у хворих на ХГС за наявності змішаної
кріоглобулінемії різного ступеня виразності ……...136
4.2 Показники органонеспецифічних автоантитіл і циркулюючих
імунних комплексів у хворих на хронічний гепатит С залежно від
наявності ураження щитоподібної залози ……...145
РОЗДІЛ 5 Показники функції ендотелію у хворих на хронічний
гепатит С з позапечінковими проявами ……149
5.1 Показники функції ендотелію, С-реактивного протеїну
та L-аргініну у хворих на хронічний гепатит С у зв'язку з

наявністю та різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії ……..…149
5.2 Показники функції ендотелію, С-реактивного протеїну та L-аргініну у хворих на хронічний гепатит С за наявності ураження щитоподібної залози ……..…157
5.3 Математичне моделювання зв'язку змін біохімічних параметрів з маніфестацією клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С на основі багатофакторного дискримінантного аналізу ……..…..…160
5.4 Прогностична значимість генотипу вірусу, порушень імунної та ендотеліальної функцій щодо ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С ……..…..…166
РОЗДІЛ 6 Функціональний стан вегетативної нервової системи та якість життя хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами..……..……..175
6.1 Показники варіабельності ритму серця у хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів ……..…..…175
6.2 Якість життя хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами ……..……..…182
РОЗДІЛ 7 Динаміка клініко-біохімічних, вірусологічних даних, параметрів ендотеліальної функції та нейрогуморальної регуляції у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією при різному лікуванні……..……191
7.1 Динаміка клініко-біохімічних і вірусологічних параметрів у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією на тлі комбінованої противірусної терапії та зміни показників функції ендотелію й вегетативної нервової системи у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді……...…191
7.2 Динаміка клініко-біохімічних даних, параметрів функції

ендотелію та нейрогуморальної регуляції у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією у зв'язку з додатковим включенням до патогенетичного лікування L-аргініну……....202
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ…….216
ВИСНОВКИ ……261
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ……..…..267
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ ……269

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	аланінамінотрансфераза
ВРС	варіабельність серцевого ритму
ІФА	імуноферментний аналіз
КУ “ОКЛ” ЗОР	Комунальна установа “Обласна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради
КУ “ОІКЛ” ЗОР	Комунальна установа “Обласна інфекційна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради
ЛДФ	лінійна дискримінантна функція
НХЛ	неходжкінська лімфома
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
УЗД	ультразвукове дослідження
ХГС	хронічний гепатит С
ЦІК	циркулюючий імунний комплекс
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ANA	антинуклеарні антитіла
CRP	С-реактивний протеїн
HCV	вірус гепатиту С
HF	потужність спектра високочастотних коливань
HF norm	частка парасимпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції
Ig	імуноглобулін
LF	потужність спектра низькочастотних коливань
LF norm	частка симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції

LF/HF	індекс вегетативного балансу
NO	оксид азоту
RF	ревматоїдний фактор
Total power	загальна потужність спектра варіабельності ритму серця
VLF	потужність спектра гуморальних систем

ВСТУП

Актуальність хронічного гепатиту С (ХГС) обумовлена не лише значною розповсюдженістю хвороби та високим ризиком розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми, а й формуванням позапечінкових проявів хвороби, які підвищують ризик смертності [1-4]. За даними різних досліджень, частота позапечінкових проявів ХГС складає від 40 до 76 % [5-7]. У частини пацієнтів позапечінкові ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [8, 9].

Позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції вельми різноманітні. Роль вірусу як провідного етіологічного чинника є доведеною (присутність HCV-RNA в уражених тканинах і змішаних кріоглобулінів) у розвитку змішаної кріоглобулінемії та обумовленого нею кріоглобулінемічного синдрому, у тому числі нефриту [10-13]. Для таких позапечінкових проявів, як гематологічні (В-клітинна неходжкінська лімфома (НХЛ), імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет), шкірні (червоний плоский лишай, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (сухий синдром), є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [14-17]. Проте залишається ряд позапечінкових проявів, які реєструються при ХГС рідше, а роль HCV в їх розвитку на сьогодні розглядають як імовірну, однак це потребує додаткових, у тому числі вірусологічних, доказів [18, 19]. Позапечінкові прояви ХГС можуть перебігати як субклінічно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній картині, а в багатьох випадках визначати прогноз захворювання [20, 21].

Згідно з даними літератури, у розвитку позапечінкових проявів провідну роль відіграють імунні реакції, що виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею. Позапечінкова локалізація і

реплікація HCV у периферичних мононуклеарах призводять до імунних порушень у хворих на ХГС. Проте головне значення в розвитку позапечінкових проявів при цьому захворюванні має лімфотропність вірусу з переважною його локалізацією у В-лімфоцитах [22-24]. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на мембрані В-лімфоцитів є зниження порогу їх активації та пригнічення апоптозу, внаслідок чого має місце моно- і поліклональна проліферація В-лімфоцитів із підвищеною продукцією автоантитіл, формуванням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також змішаних кріоглобулінів. Усе це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою позапечінкових проявів [25-27]. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених проблемі ХГС, роль автоімунних порушень у формуванні позапечінкових проявів залишається практично не з'ясованою.

При ХГС розвиток автоімунних порушень призводить до відкладання в стінці дрібних судин імунних комплексів, основним компонентом яких є кріоглобуліни. Крім того, доведена можливість низької реплікації HCV у деяких тканинах нелімфоїдного походження, у тому числі в ендотелії судин [28, 29]. Вищезазначені механізми ураження ендотелію судин при ХГС створюють умови для формування ендотеліальної дисфункції. На сьогодні ендотелій розглядають як потужний автокринний, паракринний та ендокринний орган, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання [30]. Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилятатори, зокрема оксид азоту (NO), та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції [31]. В умовах хронічного процесу патологічні зміни судин можуть мати безсимптомний перебіг протягом багатьох років, а гемодинамічні зміни на доклінічному етапі виникають насамперед на рівні мікроциркуляції [32, 33]. У деяких дослідженнях [34, 35] показано, що дисбаланс між NO та ендотеліном-1 впливає на печінкову

гемодинаміку, а саме призводить до звуження синусоїдів, при цьому ендотелін-1 є одним з активаторів зірчастих клітин печінки, наслідком чого є активація фіброгенезу в печінці. При цьому клінічна роль ендотеліальної дисфункції в розвитку позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції досі не з'ясована.

Відомо, що інфекційний процес залежить не лише від властивостей збудника, але й від кооперації адаптаційно-захисних механізмів організму хворого. Інтенсивність імунної відповіді взаємопов'язана з нейрогуморальною регуляцією, насамперед із функціональним станом вегетативної нервової системи, що визначає характер пристосувальних реакцій, обумовлюючи особливості перебігу захворювання [36, 37]. За даними досліджень [38-40], наявність вираженої вегетативної дисфункції при хронічних хворобах печінки асоційована з підвищеним рівнем смертності серед цієї категорії хворих.

В оцінці перебігу хронічних захворювань у літературі особлива увага приділяється визначенню якості життя пацієнтів, зокрема сукупності параметрів, які відображають зміни перебігу хвороби з оцінкою фізичного стану, психологічного благополуччя, соціальних взаємовідносин на певних етапах розвитку захворювання та лікування, що ґрунтується на суб'єктивному сприйнятті самим пацієнтом якості свого життя і дозволяє оцінити ступінь адаптації й можливість виконання звичайних функцій [41, 42]. Доведено, що у хворих на ХГС емоційні розлади поряд із клінічними проявами обумовлюють зниження якості життя, що корелює з тяжким перебігом захворювання, та підвищують рівень смертності [43, 44]. Однак наукових робіт щодо ролі вегетативної регуляції та якості життя хворих на ХГС із позапечінковими проявами нами не знайдено.

Хворі з позапечінковими проявами ХГС є однією з найскладніших для лікування категорій пацієнтів. Підтвердження ролі HCV у розвитку деяких позапечінкових синдромів і захворювань обумовило доцільність застосування противірусних засобів, однак етіотропне лікування не завжди

приводить до зменшення виразності позапечінкових проявів, іноді супроводжується погіршенням їх симптоматики, особливо на початку лікування, або навіть появою нових позапечінкових уражень. Вплив противірусної терапії на більшість позапечінкових проявів недостатньо з'ясований, тому що вони були одним із критеріїв вилучення пацієнтів із багатоцентрових досліджень. Дані сучасної літератури щодо застосування противірусного лікування у цих хворих обмежені дослідженнями ефективності лікування в невеликих групах пацієнтів. До того ж, розвиток позапечінкових проявів ХГС обумовлює й наявність протипоказань до призначення противірусної терапії у значної кількості хворих [45, 46].

У патогенетичному лікуванні пацієнтів із позапечінковими проявами ХГС немає єдиних підходів, при цьому в існуючих способах патогенетичної терапії цих хворих не враховується стан функції ендотелію [47, 48].

Зазначене вище обумовлює необхідність удосконалення ранньої діагностики позапечінкових проявів ХГС на підставі поглиблення уявлень про механізми їх розвитку та оптимізації диференційованих підходів до патогенетичного лікування.

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

Дослідження виконувались у рамках науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету на тему: «Оптимізація діагностики та патогенетичного лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання» (№ державної реєстрації 0112U005640). Здобувач є відповідальним виконавцем цієї роботи. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією «Інфекційні та паразитарні хвороби» 28.11.2011 р. (протокол № 17).

Мета дослідження.

Поліпшити ранню діагностику позапечінкових проявів хронічного гепатиту С на підставі отриманих наукових даних про особливості нейрогуморальної й ендотеліальної функції організму хворих і підвищити

ефективність комплексного лікування шляхом диференційованого призначення цитопротективного препарату.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати дані сучасної літератури про патогенетичні аспекти розвитку позапечінкових проявів хронічного гепатиту С та підходи до лікування хворих із такою патологією.

2. Визначити спектр і частоту розвитку позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С та проаналізувати, чи залежить формування окремих позапечінкових змін від генотипу HCV та вірусного навантаження.

3. З'ясувати клініко-біохімічні особливості хронічного гепатиту С залежно від наявності та ступеня виразності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

4. Дослідити особливості розвитку ураження щитоподібної залози у хворих на хронічний гепатит С.

5. Проаналізувати зв'язок розвитку позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С із морфологічними змінами в печінці.

6. З'ясувати роль автоімунних порушень у розвитку й прогресуванні HCV-асоційованих кріоглобулінемічного синдрому та ураження щитоподібної залози.

7. Визначити клініко-патогенетичну роль функції ендотелію (реактивної гіперемії плечової артерії, ендотеліну-1, нітритів), С-реактивного протеїну та L-аргініну в формуванні кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С .

8. Оцінити функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний гепатит С за появи та різної виразності ознак змішаної кріоглобулінемії з приєднанням інших позапечінкових проявів.

9. Дослідити якість життя хворих на хронічний гепатит С із врахуванням ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії та наявності ураження щитоподібної залози.

10. Визначити найбільш інформативні лабораторні параметри, зміни яких асоціюються з появою кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С, для оцінки ймовірності його розвитку на основі дискримінантного аналізу.

11. З'ясувати можливий прогностичний вплив генотипу HCV, автоімунних порушень й ендотеліальної дисфункції на ризик клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С.

12. Проаналізувати динаміку клініко-біохімічних показників і функції ендотелію у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді на комбіноване противірусне лікування хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією.

13. Оцінити вплив додаткового включення до комплексного патогенетичного лікування L-аргініну у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією на динаміку клініко-біохімічних показників, функцію ендотелію та функціональний стан вегетативної нервової системи.

Об'єкт дослідження: хронічний гепатит С із позапечінковими проявами.

Предмет дослідження: комплекс клінічних, біохімічних, імунологічних, нейрогуморальних, морфологічних, вірусологічних, ультразвукових, кардіоінтервалометричних параметрів залежно від наявності позапечінкових проявів ХГС; динаміка біохімічних параметрів функції ендотелію у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді на комбіноване противірусне лікування; ефективність комплексного патогенетичного лікування із додатковим застосуванням L-аргініну при ХГС зі змішаною кріоглобулінемією.

***Методи дослідження*:** загальноприйняті методи клінічного й лабораторного обстеження хворих на ХГС; вірусологічні (ідентифікація HCV-RNA, генотипування, вірусне навантаження); морфологічний та розрахунковий FibroTest (визначення стадії фіброзу та запальної активності в

печінці); спектрофотометричні (визначення вмісту змішаних кріоглобулінів, нітритів); хроматографічні (визначення вмісту L-аргініну); імуноферментні (дослідження концентрацій ендотеліну-1, тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, вільного тироксину, антитіл до тиреоїдної пероксидази, антитіл до тиреоглобуліну, ревматоїдного фактора IgM й IgG, кардіоліпіну IgM й IgG, антинуклеарних антитіл); метод комп'ютерної кардіоінтервалометрії (визначення спектральних параметрів варіабельності ритму серця), анкетування (опитувальник SF-36); ультразвукове дослідження органів гепатобіліарної системи, реактивної гіперемії плечової артерії; статистичні (обробка отриманих даних).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше отримано наукові дані щодо ролі порушення функції ендотелію у хворих на ХГС у появі та прогресуванні клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому. Доведено, що біохімічні та ультразвукові ознаки дисфункції ендотелію виникають у таких хворих за наявності змішаних кріоглобулінів у сироватці крові. Поглиблення ендотеліальної дисфункції в поєднанні зі зниженням вмісту L-аргініну в крові супроводжується появою й прогресуванням клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії та приєднанням інших позапечінкових проявів ХГС, зокрема сенсорної полінейропатії, синдрому Рейно, В-клітинної НХЛ, пізньої шкірної порфірії. Показано, що незалежним прогностичним фактором ризику маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС є підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові, що збільшує частоту розвитку цього ускладнення на 39,9 %.

Уточнено наукові дані про частоту розвитку позапечінкових проявів у хворих на ХГС, які підтверджують, що домінуючим є поява змішаних кріоглобулінів у сироватці крові – 77,7 %, дещо рідше виникають клінічні ознаки кріоглобулінемічного синдрому з ураженням суглобів – 36,4 %, розвитком геморагічного васкуліту – 9,2 %. Показано, що тільки за наявності змішаної кріоглобулінемії відбувається HCV-асоційоване ураження інших

органів і систем із розвитком гломерулонефриту – 4,9 %, сухого синдрому – 14,1 %, сенсорної полінейропатії – 1,3 %, синдрому Рейно – 1,6 %, пізньої шкірної порфірії – 2,0 %, В-клітинної неходжкінської лімфоми – 1,3 %, імунної тромбоцитопенії – 0,3 %, фіброзного альвеоліту – 0,3 %. При цьому генотип HCV та рівень вірусного навантаження не впливають на частоту формування окремих позапечінкових проявів.

Суттєво вдосконалено ранню діагностику клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому завдяки розробленій новій математичній моделі зі загальною точністю 80,0 % для оцінки ймовірності появи клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС, спираючись на найбільш інформативні лабораторні показники: кількісний вміст змішаних кріоглобулінів, тромбоцитів, ендотеліну-1, RF-IgG, кардіоліпіну IgM, С-реактивного протеїну в сироватці крові, показник тимолової проби.

Вперше встановлено, що при прогресуванні фіброзу печінки від F 1-2 до F 3-4 збільшуються кількість хворих з наявністю змішаної кріоглобулінемії – на 29,5 % і частка пацієнтів із проявами геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту та формуванням тріади Мельтцера – на 16,3 %. Гістологічна активність А3 поєднується у 81,5 % хворих на ХГС зі стадіями фіброзу печінки F 3-4, що пояснює частіше виявлення геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту та тріади Мельтцера у пацієнтів із гістологічною активністю А3, порівняно з хворими, які мають активність А1.

Поглиблено уявлення про автоімунні процеси у хворих на ХГС із позапечінковими проявами, які характеризуються широким спектром органонеспецифічних автоантитіл і високим вмістом ЦІК у сироватці крові. Доведено, що виразність автоімунних порушень збільшується при появі та прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії. Маніфестація кріоглобулінемічного синдрому супроводжується найвищим кількісним вмістом у сироватці крові хворих RF-IgM й RF-IgG, кардіоліпіну IgM й IgG, ЦІК. У хворих на ХГС з ураженням щитоподібної залози, на відміну від

пацієнтів без цього позапечінкового прояву, частіше виявляється кардіоліпін IgM (68,2 % проти 51,1 %, p<0,05) й кардіоліпін IgG (75,0 % проти 55,0 %, p<0,05), ANA (34,1 % проти 17,2 %, p<0,01), більша кількість кардіоліпіну IgM й IgG (p=0,003-0,01), а рівень підвищення антитіл до тиреоїдної пероксидази прямо корелює з вмістом RF-IgM (r=+0,66, p<0,01) та вмістом кардіоліпіну IgM (r=+0,39, p<0,05) у сироватці крові.

Вперше при комплексному визначенні функціонального стану вегетативної нервової системи та якості життя встановлено, що при появі та прогресуванні клініко-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії має місце зниження потужності основних ланок вегетативної регуляції й розвиток симпатикотонії, що супроводжується зниженням критичної оцінки пацієнтами свого загального стану здоров'я за рахунок погіршення впливу фізичного стану на рольове функціонування та рівня емоційного стану з найбільшою вираженістю цих порушень при маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту та приєднанням інших позапечінкових проявів.

Вперше встановлено, що досягнення ранньої вірусологічної відповіді на комбіноване противірусне лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією супроводжується нормалізацією вмісту L-аргініну в сироватці крові, що відбувається на тлі більш вираженого зниження вмісту змішаних кріоглобулінів (p=0,013) у сироватці крові, ніж у пацієнтів, які не відповіли на лікування.

Вперше обґрунтовано доцільність диференційованого застосування L-аргініну у комплексному патогенетичному лікуванні хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які мають ознаки ендотеліальної дисфункції. Встановлено, що додаткове призначення L-аргініну сприяє зменшенню біохімічних й ультразвукових ознак дисфункції ендотелію та асоціюється зі скороченням тривалості клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, зменшенням виразності клінічних ознак

змішаної кріоглобулінемії, цитолітичного синдрому та поліпшенням вегетативного балансу.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропонована нова математична модель із загальною точністю 80,0 % для оцінки ймовірності появи клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС, спираючись на найбільш інформативні лабораторні показники: кількісний вміст змішаних кріоглобулінів, тромбоцитів, ендотеліну-1, RF-IgG, кардіоліпіну IgM, С-реактивного протеїну в сироватці крові, показника тимолової проби.

Розроблено рекомендації для прогнозування ризику маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС, які передбачають включення в комплекс обстеження визначення функціонального стану ендотелію. За умов наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджена підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові, розвиток цього ускладнення у хворих на ХГС збільшується на 39,9 %.

Розроблено та впроваджено у практику спосіб вибору тактики патогенетичного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією. Вона полягає в тому, що спочатку у хворих визначають стан функції ендотелію і за наявності ознак ендотеліальної дисфункції додатково до базисної терапії призначають L-аргініну гідрохлорид по 100 мл щоденно внутрішньовенно протягом 7-10 днів, потім перорально L-аргініну аспартат по 5 мл 4 рази в день протягом 2-х тижнів (пат. на корисну модель № 71715), що дає змогу зменшити прояви ендотеліальної дисфункції, скоротити тривалість клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, знизити активність сироваткової аланінамінотрансферази та поліпшити вегетативний баланс.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику відділення вірусних гепатитів і гепатологічного центру Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, шлунково-кишкового відділення Полтавської обласної інфекційної лікарні,

відділень вірусних гепатитів Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 ім. Є. Г. Попкової», Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні ім. З. Й. Красовицького, міської лікарні міста Сімферополя № 7.

Основні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ Україна», ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», Буковинського державного медичного університету, Сумського державного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ Україна», ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського».

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є науковою працею здобувача. Внесок автора полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, аналізі й узагальненні даних наукової літератури, розробці основних завдань дослідження, самостійному веденні та обстеженні хворих, динамічному спостереженні за пацієнтами, проведенні клінічних і організації виконання лабораторних досліджень, статистичної обробки отриманих даних. Автор особисто систематизував отримані дані, узагальнив результати дослідження, написав усі розділи роботи, сформулював висновки і практичні рекомендації, підготував до друку наукові праці, впровадив результати наукових розробок у роботу лікувально-профілактичних закладів. У наукових публікаціях за участю співавторів здобувачу належить основна частина внеску.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційного дослідження оприлюднені на VIII з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії» (Вінниця, 2010); всеукраїнських науково-практичних конференціях «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (Суми,

2011), «Нові діагностичні і лікувальні технології в клінічній інфектології» (Рівне, 2011), «Природно-осередкові інфекції» (Ужгород, 2012); «Змішані інфекційні і паразитарні хвороби» (Івано-Франківськ, 2013), «Інфекційні хвороби у загальній практиці і сімейній медицині» (Чернігів, 2014); I Міжнародній інтернет-конференції молодих вчених «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (Запоріжжя, 2012); всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Медицина та фармація XXI століття – крок в майбутнє» (Запоріжжя, 2012), «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД» (Алушта, 2013); «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових робіт, з яких 21 стаття у фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, 4 статті у іноземних виданнях, що входять до переліку Scopus, 1 – у науковому журналі, 9 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент на корисну модель, 1 нововведення в Реєстрі галузевих нововведень МОЗ України (реєстраційний номер № 64/38/13).

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПОЗАПЕЧІНКОВІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С, РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ФОРМУВАННІ АДАПТИВНИХ РЕАКЦІЙ ТА В ПАТОГЕНЕЗІ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Позапечінкова локалізація HCV і особливості клінічних проявів позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С. Роль імунних порушень у розвитку системних проявів HCV-інфекції

HCV-інфекції належить особлива роль у розвитку позапечінкових уражень. Це ствердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектра [49, 50]. Нерідко позапечінкові ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших випадках вони розвиваються через декілька років після виявлення збудника [8, 51]. Позапечінкові прояви HCV-інфекції вельми різноманітні, проте їх умовно можна розділити на доказані та імовірні [20, 21]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника є доказаною (наявність HCV-RNA в уражених тканинах, висока частота виявлення при HCV-інфекції) у розвитку змішаної кріоглобулінемії та обумовленого нею кріоглобулінемічного синдрому, в тому числі кріоглобулінемічного нефриту. Для таких позапечінкових проявів, як гематологічні (В-клітинна НХЛ, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет), шкірні (червоний плоский лишай, вузлова еритема, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена, виразки рогівки), є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [52-54]. Проте для позапечінкових проявів, які рідко реєструються при ХГС (ревматоїдний артрит, поліміозит, дерматоміозит, вузликовий поліартеріїт, кардіоміопатія та інші) роль HCV на сьогодні розглядають як імовірну, однак це потребує додаткових, в тому числі вірусологічних, доказів [8, 55, 56]. Позапечінкові

прояви хронічної HCV-інфекції можуть перебігати як латентно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці, а в ряді випадків визначати прогноз захворювання [20, 21, 51, 57].

Вважається, що в розвитку позапечінкових проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [22, 58-61]. Позапечінкова локалізація та реплікація HCV в периферичних мононуклеарних клітинах призводить до імунних порушень у хворих на ХГС [62-64]. Протягом хронічної HCV-інфекції має місце чітка тенденція до збільшення ступеня інфікування периферичних мононуклеарів. HCV-RNA в цих клітинах може стати джерелом реінфекції HCV та вплинути на результати противірусного лікування. HCV може тривалий час залишатися в неактивному стані в периферичних мононуклеарних клітинах, а в подальшому під впливом різних факторів відновлювати реплікацію та інфікувати клітини печінки [65, 66].

Доказаною є можливість низького рівня реплікації HCV в тканинах нелімфоїдного походження, а саме в ендотелії судин, епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз, що дозволяє обговорювати можливість прямої дії вірусу [57, 67]. Проте головне значення в розвитку позапечінкових проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією в В-лімфоцитах. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога активації В-лімфоцитів, підвищення експресії білка Bcl-2, який пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією автоантитіл, формуванням імунних комплексів, а також змішаних кріоглобулінів. Все це спричиняє імунопатологічні реакції, які служать основою позапечінкових уражень [26, 52, 68].

Значна гетерогенність структури HCV відіграє роль фактора, що збільшує ймовірність механізмів молекулярної мімікрії між антигенними

структурами вірусу та клітин хазяїна. Виявлення при HCV-інфекції серологічних маркерів автоімунітету, в тому числі органонеспецифічних автоантитіл, дозволяє стверджувати про роль автоімунних механізмів у розвитку позапечінкових уражень [54, 69]. При ХГС у більшості хворих виявляються ті чи інші лабораторні маркери автоімунних захворювань, зокрема змішані кріоглобуліни (40-74 %), ревматоїдний фактор (RF) (45-98 %), гіпокомплементемія (30 %), антитіла до кардіоліпіну (20-44 %), антитіла до Ro (SS-A) / La(SS-B) антигену, антинуклеарні автоантитіла (10-52 %) та інші, проте їх клінічне значення, за винятком змішаних кріоглобулінів, залишається недостатньо з'ясованим [70-74].

Роль HCV як провідного етіологічного чинника розвитку змішаної кріоглобулінемії підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану кріоглобулінемію (від 63 до 93 %), антигенів вірусу й HCV-RNA в кріопреципітатах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [54, 69, 75]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органа або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній кріоглобулінемії [76].

Змішану кріоглобулінемію розглядають як стан, що характеризується наявністю в сироватці крові імуноглобулінів (Ig), які утворюють преципітат при температурі нижче за 37 °С [77]. Порівняно з нормальними Ig кріоглобуліни мають специфічну структуру амінокислот, а також менший вміст вуглеводів. Цими структурними аномаліями пояснюється втрата ними розчинності при низькій температурі з утворенням преципітатів [78]. Змішані кріоглобуліни є кріоглобулінами II та III типів. Тип II змішаної кріоглобулінемії представлений поліклональними IgG й моноклональними IgM. При цьому IgM має властивості RF, що реагує з $F(ab)_2$-фрагментом IgG та Fc-фрагментом аутологічного IgG. Тип III змішаної кріоглобулінемії включає поліклональний IgM [5, 28, 36].

Припускають, що HCV, який здатний реплікуватися в клітинах імунної системи, обумовлює їх хронічну стимуляцію, що створює умови для полі- та моноклональної проліферації В-лімфоцитів, продукції полі- й моноклонального IgM-RF, який є основою змішаних кріоглобулінів [79, 80]. HCV-інфекція характеризується унікальним імунологічним феноменом: жодна інша інфекція не відзначається такою високою частотою продукції RF та його специфічністю. Аналіз кріопреципітатів при HCV-інфекції показав, що близько 90 % молекул IgM-RF мають у антигензв'язувальній ділянці однаковий ідіотип [79]. Така специфічність IgM-RF передбачає, що продукція його обумовлена стимуляцією одним і тим самим антигеном, роль якого відіграє білок оболонки E2-HCV [81].

На думку авторів [82, 83], IgM-RF впливає як на появу та прогресування ознак кріоглобулінемічного синдрому, так і на фіброгенез печінки шляхом стимуляції синтезу клітинами Купфера паракринних сполук, що пришвидшують синтез білків позаклітинного матриксу. Наявність змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС в більшості випадків асоціюється з прогресуючим фіброзом печінки та не має зв'язку з віком хворих і тривалістю інфекції [84]. За даними дослідників [85], наявність змішаної кріоглобулінемії при ХГС асоціюється з тяжчим некрозо-запальним процесом у печінці й вищим вмістом RF, що обумовлює нижчу ефективність противірусного лікування.

Важливим у механізмі активації й проліферації В-лімфоцитів є наявність рецептора для E2-HCV – клітинного протеїну CD81 [81]. У хворих на ХГС показана підвищена експресія CD81 на поверхні В-лімфоцитів, популяція яких є збільшеною в периферичній крові, внаслідок чого посилюється продукція моноклонального IgM-RF [86]. Відомо, що CD81 є необхідним компонентом В-клітинного рецепторного комплексу, який знижує поріг активації В-лімфоцитів. Припускають, що зв'язування E2-HCV з CD81 збільшує частоту мутацій зародкових генів В-клонів. Одним з наслідків цих мутацій є висока частота Bcl-2-рекомбінації, що

спостерігається у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією [87]. Bcl-2, який є проонкогеном, здатний пригнічувати апоптоз В-лімфоцитів, що може пояснювати В-клітинну проліферацію та продукцію широкого спектра автоантитіл [87]. Наслідком поліклональної В-клітинної активації є відкладення циркулюючих кріопреципітатів, що призводить до розвитку васкуліту за рахунок активації системи комплементу через IgG1 й IgG3 компоненти кріоглобулінів. IgG1 й IgG3 є основними підкласами IgG в змішаних кріоглобулінах і найбільш ефективними активаторами класичного шляху активації комплементу, який призводить до гіпокомплементемії [88]. У хворих з HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією спостерігається зниження загальної гемолітичної активності комплементу. При цьому зниження гемолітичної активності комплементу нижче за поріг визначення вважається одним з факторів несприятливого прогнозу перебігу ХГС у пацієнтів зі змішаною кріоглобулінемією [89].

Змішана кріоглобулінемія виявляється у більшості хворих на ХГС, проте тривало має безсимптомний перебіг. Типовою клінічною тріадою кріоглобулінемічного синдрому є шкірна пурпура, загальна слабкість, артралгії (тріада Мельтцера), при цьому не виключається можливість залучення у патологічний процес різних органів і систем в умовах розвитку кріоглобулінемічного васкуліту з переважним ураженням дрібних судин [77].

Шкірна пурпура в умовах HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому проявляється наявністю шкірного геморагічного висипу, що обумовлено ураженням артеріол, капілярів, посткапілярних венул. При дослідженні біоптатів шкіри виявляється типовий імунокомплексний васкуліт з розвитком запалення через локальну активацію комплементу з периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами та мононуклеарами (лейкоцитокластичний васкуліт), фібриноїдним некрозом стінок судин і набуханням ендотеліальних клітин з подальшою екстравазацією еритроцитів. Ураження шкіри частіше спостерігається у вигляді елементів судинного геморагічного висипу діаметром від 1 мм до 10 мм, що переважно

локалізовані на нижніх кінцівках, які зазвичай не сверблять і мають інтермітуючий перебіг. Рідше елементи висипу представлені сітчастим ліведо, уртикарними елементами, в тяжких випадках можливі некротичні зміни шкіри з розвитком ерозій або виразок [54, 57, 69, 90-92].

У 42 % хворих з вірус-асоційованим геморагічним васкулітом поява судинної пурпури випереджає клінічні ознаки ураження печінки, формуючи шкірно-геморагічну маску захворювання [93]. Більшість наукових досліджень [94-96], що присвячені шкірним проявам при ураженні печінки, вказують на винятково вірус-асоційовані гепатити. Етіологічну роль HCV в розвитку судинної пурпури у хворих на ХГС з наявністю змішаної кріоглобулінемії підтверджує виявлення антигенів вірусу у складі ЦІК, кріопреципітатів та імунних депозитів у ділянках ураженої шкіри [94, 96]. Геморагічний васкуліт, що асоційований зі змішаною кріоглобулінемією, у хворих на хронічні вірусні гепатити може мати багаторічний часто рецидивний перебіг з формуванням виразок і стійкої гіперпігментації шкіри. На відміну від інших геморагічних васкулітів, при яких ефективним у лікуванні є введення імуноглобулінів, при HCV-асоційованому геморагічному кріоглобулінемічному васкуліті таке лікування може призвести до тяжкого загострення васкуліту, що обумовлено здатністю IgM-RF створювати кріопреципітатні комплекси з неспецифічним IgG [97, 98].

За даними авторів [93], у хворих на вірусний гепатит немає зв’язку між загостренням судинної пурпури та активністю вірусної інфекції. Проте у більшості хворих (84 %) судинна пурпура вперше з’являється або часто рецидивує на стадіях цирозу печінки (50 %) і фіброзу печінки F3 (34 %). У цих пацієнтів шкірні прояви часто поєднуються з вісцеральними позапечінковими ознаками, в тому числі з ураженням нирок [93].

У 20-70 % хворих з HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією спостерігається втягнення в патологічний процес суглобів, як правило, у вигляді артралгій. Спостерігається тенденція до ураження суглобів великих та середніх розмірів (частіше суглобів верхніх кінцівок, колінних,

гомілковостопних тощо) на кшталт моно- та олігоартритів без деструкції суглобових поверхонь [57, 78, 99-101].

Питання щодо механізмів розвитку хронічного артриту у хворих на ХГС залишається відкритим. При HCV-інфекції, крім ураження великих суглобів у межах кріоглобулінемічного синдрому, у ряду хворих спостерігається ураження дрібних суглобів як при ревматоїдному артриті, проте має більш м'який (без деформації суглобів і ревматоїдних вузилків) перебіг, а виявлення HCV в епітеліальних клітинах синовіальної оболонки та лімфоцитарної інфільтрації в її біоптатах дозволяє обговорювати механізми безпосереднього імуно-опосередкованого ураження [104-106].

Ураження нирок є найбільш прогностично значущим проявом HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому [50, 107, 108]. Відомо, що ренальна клінічна симптоматика та інші системні прояви змішаної кріоглобулінемії корелюють із вмістом циркулюючих змішаних кріоглобулінів [109, 110]. Низьким вмістом змішаних кріоглобулінів у пацієнтів зі змішаною кріоглобулінемією і ХГС, імовірно, можна пояснити субклінічні варіанти цього стану [111, 112]. Припускають [113], що випадки асоціації ХГС з хронічною хворобою нирок без чіткої "ниркової" симптоматики і васкуліта є ранніми стадіями або особливими формами імуннокомплексного ураження нирок, що перебігають на тлі низького вмісту змішаних кріоглобулінів і ЦІК. Висловлюється припущення [114], що лабораторні ознаки наявності змішаної кріоглобулінемії не є обов'язковою умовою розвитку HCV-асоційованої нефропатії. За результатами прижиттєвого морфологічного дослідження нирок, у хворих на ХГС в стадії цирозу печінки в 25 випадках з 30 за відсутності змішаної кріоглобулінемії були виявлені різні варіанти імуннокомплексних гломерулопатій, незважаючи на відсутність у більшості хворих вираженої протеїнурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації [114].

Клінічні прояви ураження нирок у хворих з HCV-інфекцією можуть варіювати від змін у аналізах сечі (протеїнурія, мікрогематурія) до розвитку

швидко прогресуючого нефритного синдрому. У ряді випадків, особливо при субклінічному перебігу ХГС, ренальна симптоматика може стати клінічним дебютом інфекційного процесу [115] або домінувати у клінічній картині захворювання та визначати найближчий прогноз [115, 116]. Розвитку будь-яких форм гломерулопатій, що веріфікуються при морфологічному дослідженні, клінічно відповідає поява значної протеїнурії (>1 г/добу), гематурії, нефритного і нефрозного синдромів [111, 117] при суттєвій варіації темпів розвитку термінальної ниркової недостатності. При поєднанні ХГС зі змішаною кріоглобулінемією і вторинним мембранозно-проліферативним гломерулонефритом ниркові та інші системні прояви можуть з'являтися одночасно, а рецидиви гострого нефритного синдрому нерідко співпадають з появою шкірного васкуліту [117].

Причиною хронічної ниркової недостатності у хворих на ХГС вважається розвиток різних варіантів гломерулопатій, однак провідне місце займає мембранозно-проліферативний гломерулонефрит переважно 1-го типу, що є найчастішим морфологічним діагнозом при HCV і більш ніж в 80 % випадків пов'язаний зі змішаною кріоглобулінемією [118, 119]. Розвиток кріоглобулінемічного гломерулонефриту обумовлений формуванням ЦІК, що містять змішані кріоглобуліни, осіданням їх у мікроциркуляторному руслі та ушкодженням стінки судин, тобто розвитком васкуліту [113, 120]. Ниркові депозити спостерігаються при світловій мікроскопії у вигляді лінійних гомогенних відкладень уздовж капілярних стінок клубочків і стінок тубулоінтерстиціальних судин, а також у вигляді гранулярних чітко окреслених відкладень у цитоплазмі мезангіальних клітин і парамезангіальних просторів [121]. У складі депозитів при імунногістохімічному дослідженні виявляють структурні та неструктурні білки HCV, імуноглобуліни (як правило IgM, рідше IgG), С3 фракцію комплементу [121]. Відкладення імунних комплексів в нирках пов'язують з частковим афінітетом IgM-RF до гломерулярного матриксу [120]. В подальшому, в результаті відкладення депозитів у капілярах нирок,

запускається каскад патологічних реакцій активації системи комплементу [122] і факторів згортання крові [113], що супроводжується розвитком часткових тромбозів [115, 120] і реактивним стовщенням базальної мембрани [121]. Відкладення депозитів є стимулом для підсилення проліферативної активності мезангіальних клітин, їх фібробластичної трансформації з підсиленням синтезу мезангіального матриксу, а також міграції імунних клітин з подальшим розвитком фіброзу [111, 120, 121].

На сьогодні відомо, що клінічні прояви HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії виникають у більшості пацієнтів, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією в 20-56 % випадків може розвинутися периферична полінейропатія із сенсорними або сенсо-моторними порушеннями, яка проявляється парестезіями, онімінням, моторними порушеннями нижних кінцівок та/або множиними невритами [76]. У хворих з HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією при застосуванні електроміографічного методу ознаки полінейропатії виявлено у 73 % пацієнтів [89]. Механізм невропатії при змішаній кріоглобулінемії пов’язують з розвитком епіневрального васкуліту та порушенням мікроциркуляції через інтраваскулярне відкладання змішаних кріоглобулінів, що призводить до ішемії, дегенерації аксонів й демієлінізації. При цьому існує пряма кореляція між її клінічними проявами та ступенем виразності епіневрального васкуліту [76, 123].

В дебюті HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому у низки хворих виявляються ознаки синдрому Рейно (нападоподібні спазми, найчастіше кистей рук), а ступінь їх виразності корелює з рівнем змішаних кріоглобулінів у крові [76, 89].

HCV-асоційовану змішану кріоглобулінемію розглядають як доброякісний лімфопроліферативний процес, який є патогенетичною ланкою, що пов’язана з розвитком у подальшому автоімунних синдромів і злоякісної лімфопроліферації [124-126]. Хворі на ХГС мають значно більший ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, а у частини хворих ця

патологія домінує в клінічній картині та визначає прогноз захворювання [127, 128].

Провідною ланкою в багатосхідчастому патогенезі розвитку злоякісних HCV-асоційованих лімфом є лімфотропність вірусу та можливість його тривалої реплікації у В-лімфоцитах людини [129, 130]. За даними молекулярно-генетичних та епідеміологічних досліджень показано, що генетичний матеріал HCV виявляється в геномі пухлинних клітин В-клітинної злоякісної лімфоми, що підтверджує участь вірусу в формуванні цієї патології [131, 132].

У хворих на ХГС з наявністю змішаної кріоглобулінемії в 40 % випадків у кістковому мозку виявлено моноклональну В-клітинну лімфопроліферацію [133, 134]. Клональна експансія В-лімфоцитів як в інфільтратах печінки, так і в лімфатичних вузлах і кістковому мозку може вважатися початком розвитку В-клітинної НХЛ, яку більшість дослідників асоціюють з інфікуванням HCV та розвитком змішаної кріоглобулінемії.

Внаслідок тривалої персистенції HCV у В-лімфоцитах периферичної крові виникає транслокація з переміщенням гену Bcl-2 з 18-ої хромосоми в регіон 14-ої хромосоми, яка відповідальна за синтез тяжких ланцюгів імуноглобулінів, що призводить до підвищеної експресії продукту гену Bcl-2. При цьому доведено, що онкогенна роль білка Bcl-2 полягає в інгібуванні процесів апоптозу та накопиченні неопластичних лімфоцитів [135, 136].

У розшифровці механізмів активації та проліферації В-лімфоцитів, продукції автоантитіл, а також В-клітинної злоякісної лімфопроліферації має велике значення ідентифікація мембранного білка CD81, що зв’язується з білком Е2 HCV. Білок CD81 на поверхні В-лімфоцитів є необхідним компонентом В-клітинного рецепторного комплексу CD81/CD19/CD21, який бере участь у контролі за клітинною проліферацію. Припускають, що зв’язування HCV з CD81 у складі цього комплексу знижує поріг активації В-лімфоцитів і призводить до клональної проліферації та продукції автоантитіл [137-140].

У літературі вказується на певні відмінності HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ від неходжкінських лімфом без інфікування HCV. Так, більшість HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ є екстранодальними, характерна значна частота маніфестації захворювання з ураженням селезінки, печінки, лімфатичних вузлів нижче діафрагми. Первинне ураження селезінки виявляється в дебюті захворювання у 65 % хворих, печінки – у 45 %, лімфатичного кільця Пирогова – у 20 % пацієнтів. На відміну від HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ, у групі хворих з НХЛ без інфікування HCV частота зазначених вище уражень не перевищує 19 % [141-143]. HCV-асоційовані лімфоми – це периферичні В-клітинні пухлини: фолікулярна лімфома, лімфома маргінальної зони, дифузна крупноклітинна і лімфоплазмоцитарна лімфоми. Незалежно від гістологічного варіанту лімфоми морфологічна характеристика всіх HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ характеризується наявністю лімфоїдних пухлинних клітин моноцитоподібної форми з вираженою базофільністю цитоплазми, розщепленими ядрами з наявністю в них 1-2 нуклеол [142, 143].

Дані багатьох досліджень засвідчують роль HCV в формуванні В-клітинних НХЛ [144, 145]. Зокрема, підтвердженням цього є ефективність противірусного лікування: повна ремісія лімфоми реєструвалася лише у HCV-інфікованих пацієнтів після курсу інтерферонотерапії, тоді як у хворих на НХЛ без інфікування HCV ефекту від лікування інтерферонами не було [146-149].

Імунна тромбоцитопенія при хронічній HCV-інфекції є відносно нечастим ураженням системи крові й має складні (імунні та неімунні) механізми розвитку [150]. За відсутністю гіперспленізму та зниження продукції тромбопоетину, головним механізмом розвитку HCV-асоційованої тромбоцитопенії є автоімунний, що пов’язаний з продукцією антитромбоцитарних автоантитіл [151]. Автори [150] вважають, що первинний імунний дефект відбувається за рахунок автоантитіл, що тропні до поверхневих глікопротеїдів тромбоцитів, які виробляються

автореактивними В-лімфоцитами в результаті зниженого рівня автотолерантності Т-лімфоцитів. Про наявність автоімунного механізму тромбоцитопенії свідчать також клінічні спостереження розвитку тяжкої тромбоцитопенії внаслідок інтерферонотерапії [152, 153]. HCV, що реплікується в клітинах-попередниках гемопоезу, пригнічує продукцію тромбоцитів у кістковому мозку [154]. Отримані дані свідчать про можливість позитивного ефекту противірусного лікування HCV-асоційованої тромбоцитопенії, зокрема у випадках тромбоцитопенії, що резистентна до глюкокортикоїдів [155].

HCV відіграє роль одного з етіологічних чинників автоімунного тіреоїдиту у хворих на ХГС. Частіше порушення функції щитоподібної залози у хворих на ХГС виявляються лабораторно й характеризується як гіпотиреоїдизм, з виявленням автоантитіл у 5-12 % пацієнтів [57]. Припускають безпосередню роль HCV в ураженнях щитоподібної залози за рахунок стимуляції синтезу ендогенного інтерферону-α у тканинах цієї залози, що є відображенням природженої імунної відповіді на вірусну інфекцію [17, 156]. Підвищена продукція ендогенного та введення з лікувальною метою екзогенного інтерферону-α може призвести до прогресування імунного запалення щитоподібної залози, при цьому латентні форми автоімунного тиреоїдиту найчастіше маніфестують саме під впливом інтерферонотерапії з частотою від 2,5 до 42 % [157-159]. Такі автоімунні тіреоїдити отримали також назву цитокініндукованих тиреопатій [160, 161]. Наявність автоімунного тиреоїдиту з компенсованою функцією щитоподібної залози не є протипоказанням до противірусного лікування, але високі концентрації антитиреоїдних автоантитіл є головним фактором ризику загострення автоімунного тиреоїдиту на тлі інтерферонотерапії [162, 163].

Цукровий діабет 2-го типу виявляється у хворих на ХГС в 2-3 рази частіше, ніж при захворюваннях печінки іншої етіології й в загальній популяції [164, 165]. У хворих на ХГС із вираженим фіброзом печінки цукровий діабет 2-го типу підвищує ризик розвитку гепатоцелюлярної

карциноми [166]. Противірусне лікування супроводжується покращенням толерантності до глюкози, що пов'язано зі збільшенням кліренсу інсуліну печінкою, зниженням рівня вільних жирних кислот [167]. Лікування таких хворих інтерфероном-α можливо за відсутності декомпенсації цукрового діабету, тому що є ризик загострення останнього [168].

Серед позапечінкових проявів ХГС слід відзначити часте ураження шкіри. Крім ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, чітку асоціацію з HCV-інфекцією мають червоний плоский лишай, пізня шкірна порфірія, сухий синдром та інші. Червоний плоский лишай є захворюванням шкіри та слизових оболонок з імуноопосередкованим механізмом ураження кератиноцитів. Серед хворих на ХГС червоний плоский лишай реєструється в 2 рази частіше, ніж в загальній популяції, а виявлення HCV-RNA в епітеліальних клітинах ураженої шкіри або слизової оболонки дозволяє розглядати HCV одним з етіологічних чинників цього захворювання [67, 169]. На користь цього твердження свідчить ефективність противірусного лікування HCV-асоційованого червоного плоского лишаю [170] або, навпаки, загострення чи його маніфестація у хворих на ХГС при лікуванні інтерфероном-α [171].

У маніфестації спорадичної форми пізньої шкірної порфірії, патогенетичною основою розвитку якої є зниження активності печінкового ферменту уропорфириногендекарбоксилази, HCV є одним з основних етіологічних чинників. Це підтверджує виявлення HCV-інфекції практично у половини хворих на пізню шкірну порфірію [172]. Хронічна HCV-інфекція є тригерним фактором для розвитку пізньої шкірної порфірії, тому що наявність HCV призводить до латентних порушень порфиринового метаболізму [173, 174]. На сьогодні HCV-асоційовану пізню шкірну порфірію розглядають як негативний прогностичний фактор відповіді на противірусне лікування, що пояснюється наявністю синдрому перевантаження залізом у хворих з цим позапечінковим проявом [175, 176].

Відносно синдрому Шегрена етіологічна роль HCV на сьогодні не викликає сумнівів на підставі високої частоти виявлення його при HCV-інфекції та доказаного тропізму HCV до слинних залоз, яка пов'язана з перехресною реактивністю між E1-E2 глікопротеїнами вірусу й епітеліальними клітинами слинних залоз [52, 54, 177]. За результатами дослідження 1614 HCV-інфікованих пацієнтів, ознаки синдрому Шегрена виявлено у 11 % [178]. Проте гістологічні ознаки лімфоцитарного сіалоденіту та об'єктивні прояви ксерофтальмії виявляються суттєво частіше – у 60-80 % та 15-50 % хворих на ХГС відповідно [179, 180]. На відміну від хвороби Шегрена, особливостями HCV-асоційованого синдрому Шегрена є менш виражена клінічна симптоматика, відсутність переважання жіночої статі, рідша асоціація з DR3 алелем головного комплексу гістосумісності, відсутність або рідкісне виявлення anti-Ro (SS-A) / anti-La(SS-B) антитіл, висока частота виявлення кріоглобулінемії та гіпокомплементемії, а також часте поєднання зі шкірним васкулітом, артритом, полінейропатією [178, 180, 181]. Є також певні морфологічні особливості HCV-асоційованого ураження, а саме перикапілярна (а не перидуктальна) лімфоцитарна інфільтрація, кількісне переважання $CD8^+$-Т-лімфоцитів над $CD4^+$-Т-лімфоцитами, відсутність деструкції протоків залоз [177]. Прояви HCV-асоційованого синдрому Шегрену можуть як зменшуватися, так і погіршуватися на тлі противірусного лікування, до того ж вона здатна провокувати появу клінічних ознак цього синдрому [182, 183].

При хронічній HCV-інфекції не існує органа або системи, які не могли б залучатися в патологічний процес [57, 76]. Ураження легень з розвитком фіброзного альвеоліту відноситься до числа позапечінкових проявів, які відносно рідко описуються в літературі. Статистичні дані щодо частоти реєстрації цього прояву досить різні. За даними російських авторів [57], частота розвитку фіброзного альвеоліту складає 0,4 % серед хворих на ХГС; за даними італійських дослідників [184], цей показник досягає 13-14 %, що значно перевищує частоту його розвитку в загальній популяції.

Роль HCV в формуванні фіброзного альвеоліту підтверджує виявлення HCV-RNA в біоптатах легень [185, 186], при цьому дослідники звертають увагу на виявлення у всіх хворих на ХГС з цим альвеолітом змішаної кріоглобулінемії та інших позапечінкових проявів. Результати серо-епідеміологічних досліджень також свідчать про роль HCV в розвитку фіброзного альвеоліту. За даними японських вчених [187], anti-HCV виявляються у 28,8 % хворих з ідіопатичним фіброзом легень проти 3,6 % у групі контролю, що співставні за віком.

Показано, що HCV відіграє роль не лише в формуванні фіброзу печінки, але й втягує в патологічний процес інтерстицій легень [188, 189]. Існує чіткий зв'язок між стадією фіброзу печінки та ступенем ураження інтерстицію легень у HCV-інфікованих пацієнтів [190], тому визначення ступеня фіброзу печінки має значення для прогнозування ризику появи інтерстиціальних змін у легенях [191]. Патогенетичні механізми розвитку фіброзного альвеоліту є маловивченими. Сучасна гіпотеза пояснює його розвиток як наслідок порушення регенерації альвеолоцитів після пошкодження. Патологічний процес запускається пошкодженням альвеолоцитів з підвищеною схильністю до апоптозу й характеризується міграцією та проліферацією фібробластів й міофібробластів. Пригнічення апоптозу міофібробластів і висока активність цитокінів, які стимулюють пневмофіброз, зокрема трансформуючого фактора росту 1β, туморнекротизуючого фактора α, інсуліноподібного фактора росту, призводять до прогресування пневмофіброзу. Внаслідок цих змін відбувається ремоделювання позаклітинного матриксу, включаючи деструкцію базальної мембрани, ангіогенез і фіброз [192].

Для оцінки виразності інтерстиціального фіброзу в сучасних дослідженнях використовують різні методи. Хірургічна біопсія легень вважається "золотим стандартом". Морфологічна картина відповідає інтерстиціальній пневмонії. Провідними ознаками є щільний фіброз легеневої паренхіми, негомогенний тип розповсюдження морфологічних змін

і втягнення в патологічний процес периферичної частини ацинуса. Гетерогенність ураження паренхіми проявляється поєднанням незмінених легеневих одиниць, вогнищ інтерстиціального запалення, фіброзу та “стільникових” змін [193].

Проте практичне значення в підтвердженні діагнозу фіброзного альвеоліту відіграють рентгенографічне дослідження та комп’ютерна томографія, оскільки поява рентгенологічних симптомів, як правило, співпадає з маніфестацією провідної клінічної ознаки – задухи. Зміни на рентгенограмі та комп’ютерній томограмі характеризуються появою додаткових елементів легеневого рисунка, втратою чіткості. При прогресуванні фіброзу легень з’являється сітчаста тяжистість легеневого рисунка до периферії легень. На стадії “стільникових легень” перебудова легеневого рисунка стає більш вираженою, формуються дрібнопухирчасті здуття, які проявляються пористою деформацією легеневого рисунка. Ділянки зниженої прозорості легеневої тканини, подібні до “матового скла”, є типовими для десквамативної форми [194].

У сучасній літературі обговорюються також ряд рідкісних асоціацій з HCV-інфекцією, при яких роль HCV як одного з етіологічних факторів ймовірна, але потребує додаткових доказів. Насамперед це поєднання ХГС з фіброміалгією [195], поліміозитом [196], вузликовим поліартеріїтом [197]. Продовжується вивчення хронічної HCV-інфекції як причинного фактора розвитку псоріазу [173, 198]. Останніми роками з’явилися повідомлення про розвиток у хворих на ХГС васкуліту головного мозку [199], судин серця [200]. Наводяться докази ролі HCV у розвитку міокардиту з подальшим формуванням дилятаційної кардіоміопатії [201-203]. Експериментальні дослідження демонструють можливість реплікації HCV в міокарді [204], а також патологічні зміни міокарда, що асоціюються з експресією core-антигену HCV [205].

Таким чином, при ХГС позапечінкові прояви мають широкий спектр та високу частоту розвитку. Такі прояви HCV-інфекції можуть визначати

тяжкість стану пацієнтів і прогноз захворювання в цілому. Нерідко саме позапечінкові ознаки HCV-інфекції стають головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, що обумовлює складність діагностики та лікування.

1.2 Ендотеліальна дисфункція та її роль у формуванні патології печінки

В останні роки значна увага приділяється визначенню ролі порушень функціональних властивостей ендотелію в патогенезі багатьох захворювань. Ендотеліальні клітини є не лише мішенню для уражуючих факторів при різних захворюваннях із залученням у патологічний процес судинного русла, ендотелій також розглядають як потужний ендокринний орган, що регулює процеси тканинного гомеостазу – судинний тонус, коагуляцію, міграцію й проліферацію клітин, які беруть участь у запальних реакціях, тканинній регенерації й фіброзоутворенні [206-209]. Сумарна площа ендотеліальних клітин досягає 900 м^2, а загальна маса ендотелію – близько 2 кг [30]. З одного боку, ендотелій бере участь практично у всіх процесах, які визначаються як гомеостаз, гемостаз й запалення, а з іншого боку – це перший орган-мішень, що найбільш рано реалізує багато ланок патогенезу різних захворювань [30].

Завдяки дослідженням останніх років відомо, що ендотелій відіграє не лише важливу роль у системі гомеостазу за рахунок своїх антитромбогенних властивостей, але й є важливим модулятором багатьох біологічних й фізіологічних властивостей судинної стінки [210, 211]. Субстанції, що продукуються ендотеліальними клітинами, вельми різноманітні: фактори, що впливають на судинний тонус; модулятори клітинного росту; модулятори запальних реакцій; фактори, що беруть участь у гемостазі та тромболізисі. Ендотеліальні клітини специфічно реагують на молекулярні сигнали, виконують різні функції, в тому числі транспортні, бар’єрні, беруть участь у метаболізмі позаклітинного матриксу, біосинтезі цитокінів, ангіогенезі,

регулюють процеси згортання крові й агрегації тромбоцитів, судинний тонус та імунозапальні реакції. Порушення функції ендотелію, а саме дисбаланс між різними системами медіаторів ендотелію, свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції [30, 210, 211].

Ендотеліальна дисфункція завжди з'являється раніше за ознаки ураження та порушення функціонування судин незалежно від їх органної локалізації [30]. Дисфункція ендотелію на сьогодні розглядається не лише як складова частина патологічного процесу, але й як первинний пусковий механізм розвитку багатьох захворювань, що в подальшому погіршує їх перебіг [212, 213]. Ендотелій є активним нейроендокринним органом, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь-якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання [214-216]. В патогенезі ендотеліальної дисфункції важливу роль відіграє пряме ураження судин, що є основою імунного запалення. До факторів, які призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, відносять депозицію імунних комплексів (IgM-RF та IgG-RF) у стінці судин, наявність ANA, цитоплазматичних автоантитіл та інших [217, 218]. При тривалому впливі пошкоджуючих факторів (гіпоксія, токсини, імунні комплекси, медіатори запалення, гемодинамічне перевантаження та інші) відбувається персистуюча активація та ураження ендотеліальних клітин, що призводить внаслідок поступового виснаження їх компенсаторних можливостей до патологічної відповіді й на звичайні стимули у вигляді тривалої вазоконстрикції, тромбоутворення, підсилення клітинної проліферації та інших ефектів активованого ендотелію, що мають різні клінічні маніфестації [206].

Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилятатори, зокрема NO та інші, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1 та інші [211]. Взаємовідносини ендотеліну-1 та NO регулюють безпосередньо самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції [219]. NO синтезується з L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази в

присутності молекул кисню. Вміст L-аргініну в клітинах, що синтезують NO, залежить від балансу про- та протизапальних цитокінів. Так, вміст L-аргініну в цих клітинах підвищують рівень інтерферону-γ та інтерлейкіну-1β, які пришвидшують надходження L-аргініну всередину клітин і підвищують активність аргінінсукцинатліази, що каталізує ресинтез L-аргініну з L-цитруліну [220, 221]. Проте інтерлейкіни 4 й 10, навпаки, підвищують активність аргіназ, внаслідок чого знижується вміст L-аргініну в клітинах, що синтезують NO [222].

NO є надпотужним з відомих вазодилататорів, до того ж у судинах малого калібру він синтезується в більших концентраціях, ніж у крупних [223, 224]. Тривалість життя молекули NO складає до 6 секунд, тому, як правило, в крові визначають лише стабільні метаболіти [225]. Ендотеліальний NO інгібує адгезію тромбоцитів, сприяє дезагрегації тромбоцитів, негативно впливає на зв'язування фібриногену [226]. Встановлено, що NO також інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, пригнічує міграцію ендотеліальних клітин і проліферацію міоцитів, сприяючи підтримці судинних репаративних механізмів [227, 228]. При гострому запаленні NO володіє протективними властивостями, а в хронічній фазі запалення може стимулювати ураження тканин [229]. Синтез NO купферовськими клітинами печінки та безпосередньо гепатоцитами може підсилюватися за умов високої концентрації антигенів вірулентних мікроорганізмів, підвищеної секреції прозапальних цитокінів і надходження в кров продуктів розпаду клітин у ході некрозозапального процесу [230]. Наявність антимікробних властивостей NO дозволяє пояснювати підвищення синтезу NO при інфекційних хворобах як захисну реакцію організму [220, 231].

Безпосередній вазодилятуючий ефект має ендотеліальна ізоформа NO, синтез якої залежить від ряду хімічних і механічних стимулів [232]. Основою феномену ендотелійзалежної вазодилатації є здатність судин до розширення у відповідь на зміни напруження зсуву, що є фізіологічним регулятором

синтезу вазоактивних субстанцій та являє собою механічний вплив потоку крові, що ковзає, на поверхню ендотелію. Напруження зсуву викликає певну деформацію клітин ендотелію, які сприймають чутливі до механічних стимулів іонні канали ендотеліоцитів, що призводить до збільшення вмісту іонів кальцію в цитоплазмі та збільшення синтезу ендотеліальної ізоформи NO [233]. Ендотелійзалежна вазодилатація визначається станом м'язової тканини оболонки судин та їх інервації, а також ступенем еластичності судинної стінки [234].

Механізм вазодилатуючого ефекту NO пов'язаний з активацією гуанілатциклази з подальшим накопиченням циклічного гуанозин-монофосфату в гладком'язових клітинах. Вплив NO не обмежується дилатацією окремої ділянки, NO має також антипроліферативну дію на гладком'язові клітини судинної стінки [235], а також ряд важливих вазопротективних ефектів, що спрямовані на захист судинної стінки та попередження тромбоутворення [235, 236]. В умовах розвитку хронічного запалення спостерігається пригнічення експресії та/або інактивація ендотеліальної NO-синтази й зниження синтезу NO, що обумовлено хронічним сповільненням кровотоку в судинах нирок та зміненням їх реакції на "напругу зрушення", підвищення рівня прозапальних цитокінів, вільних радикалів, ендотеліну-1 [237]. Внаслідок зниження синтезу NO відзначається зрушення рівноваги в бік вазоконстрикторів, що сприяє зменшенню швидкості клубочкової фільтрації й ниркового кровотоку, розвитку артеріальної гіпертензії, а також активуються адгезія й агрегація тромбоцитів, процеси окислення липопротеїдів низької щільності [235, 238]. Окрім вазодилатаційного ефекту з NO пов'язані регуляція секреції інсуліну та розвиток цукрового діабету внаслідок ураження клітин підшлункової залози при вірусних інфекціях [239], регуляція ниркової фільтрації тощо [240].

Найпотужнішим вазоконстриктором на сьогодні вважається ендотелін-1, що здатний впливати на судинний базальний тонус, збільшувати

тонус міоцитів та потенціювати вазоконстрикторну дію катехоламінів. Ендотелін-1 синтезують лише ендотеліальні клітини артерій [219]. Ендотелін-1 є пептидом з молекулярною масою 2492 D, який в фізіологічних концентраціях викликає вивільнення факторів релаксації, а в більш високих активує рецептори на гладком'язових клітинах, стимулюючи вазоконстрикцію. При порушенні ендотелійзалежної вазодилятації рівень ендотеліну-1 в крові корелює зі ступенем ураження судин і тяжкістю клінічного стану хворих [241]. Так, підвищення вмісту ендотеліну-1 в плазмі пацієнтів з цукровим діабетом реєструється ще за відсутності клінічних проявів судинної патології, а при прогресуванні діабетичної нефропатії ендотеліальна дисфункція поглиблюється та проявляється високим вмістом ендотеліну-1 й падінням рівня NO [242]. В нирках ендотелін-1 викликає вазоконстрикцію аферентних й еферентних артерій та знижує рівень гломерулярної фільтрації, а також бере участь у формуванні склеротичної фази ураження гломерул [219].

В експериментальному дослідженні показана здатність ендотеліну-1 інгібувати системні ефекти NO [243]. У разі зниження синтезу NO при розвитку ендотеліальної дисфункції ендотелін-1 сприяє вазоконстрикції та проліферації міоцитів. Дефіцит NO є фактором, який стимулює ендотелій судин, що в подальшому призводить до спазму судин, погіршення кровообігу в печінці та тканинної гіпоксії, що, у свою чергу, є потужним механізмом активації фіброгенезу [244]. Тому одним з методів багатофакторної корекції є застосування L-аргініну не тільки для безпосередньої корекції системи NO - L-аргінін, але й для впливу на обмін колагену [244]. Тривале зниження рівня NO може сприяти прогресуванню хронічного процесу в печінці та погіршенню біохімічних показників [245].

Не викликає сумнівів важлива роль ендотеліальних механізмів у розвитку й прогресуванні хронічного гломерулонефриту [206]. Судини нирок більш чутливі до дії ендотеліну-1, ніж судини інших органів. Ендотелін-1 викликає спазм артеріол клубочків, сприяє скороченню мезангіальних клітин

й зменшенню коефіцієнта ультрафільтрації, що в цілому призводить до зниження ниркового кровотоку. Ендотелін-1 розглядають як фактор росту, що підсилює продукцію сполук матриксу мезангіальними, епітеліальними клітинами й фібробластами, сприяє процесам фіброзування клубочків й ремоделювання тубулоінтерстицію [246]. На сьогодні відома роль високої продукції ендотеліну-1 та зниженого синтезу NO в патогенезі різної патології нирок і розвитку в подальшому серцево-судинних ускладнень [206, 247]. Показано, що лікування, яке спрямоване на підвищення утворення NO шляхом додаткового призначення L-аргініну, уповільнює прогресування ниркової недостатності [248, 249]. Призначаючи засоби, які впливають на вміст NO, слід враховувати, що NO є залученим як в нормальну регуляцію, так й в різні патофізіологічні процеси. Тому найкращим є засіб, що компенсує низький рівень NO в організмі, але не впливає на суттєві регуляторні та захисні функції цієї сполуки. За результатами метааналізу ряду рандомізованих досліджень, що були виконані з метою визначення дії перорального застосування L-аргініну на функціональний стан ендотелію, показано ефективність такого лікування щодо відновлення ендотелійзалежної функції ендотелію, порівняно з показниками групи плацебо [250]. Встановлено [251], що введення L-аргініну знижує артеріальний тиск і покращує функцію нирок, а в умовах експериментального гломерулонефриту знижує ступінь виразності фіброзних змін в паренхімі нирок.

У сучасній літературі, крім біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, рекомендовано метод інструментальної оцінки функції ендотелію – ультразвукове дослідження ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, що з високим ступенем вірогідності відображає стан вазорегулюючої функції судинного ендотелію [30, 252-254]. При ультразвуковому дослідженні для оцінки ендотеліального механізму регуляції судинного тонусу застосовується проба потік-залежної вазодилатації. До активації ендотеліального механізму призводить

подразнення ендотелію внаслідок деформації судинної стінки в момент “гемодинамічного удару”, що виникає при швидкій декомпресії просвіта артерії. У відповідь на це виділяється ряд ендотелійзалежних вазоактивних медіаторів, найбільш значне місце серед яких в розвитку дилатаційної реакції належить ендотелійрелаксуючому фактору - NO [252, 255].

Крім показників ендотелійзалежної функції ендотелію, на сьогодні одним з маркерів ендотеліальної дисфункції вважають С-реактивний протеїн (CRP). Цей маркер широко застосовується в кардіології для визначення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [30, 256-259]. CRP є високочутливим, але неспецифічним показником запалення. Підвищення рівня CRP може реєструватися вже через 12-48 годин від початку запалення [260].

CRP має масу 118-144 kD та складається з 5 ідентичних субодиниць, пов’язаних між собою нековалентними взаємозв’язками. Синтез CRP відбувається переважно в печінці та регулюється прозапальними цитокінами. Потенціальними продуцентами CRP також є макрофаги/моноцити, клітини нейроглії, нейрони, гладком’язові клітини стінки судин, ендотеліоцити [261]. Синтез CRP здійснюється протягом декількох годин після індукції, при цьому в подальшому концентрація його в плазмі крові залишається стабільною тривалий час [262]. Протягом гострої фази запалення рівень CRP може зростати в 10-100 разів внаслідок його надходження в кров з печінки [263]. CRP здатний зв’язувати молекули токсинів, що вивільняються з уражених тканин, з подальшим їх видаленням з кровотоку. CRP також бере участь у процесах опсонізації, фагоцитозу, активуючи класичну функцію компонентів комплементу. Однак, циркулюючи в крові, CRP може мати цитотоксичну дію [256, 264].

CRP бере безпосередню участь у розвитку оксидативного стресу, індукції апоптозу імунокомпетентних клітин, активації ендотелію та розвитку дисфункції ендотелію, має супресорний вплив на NO-синтазу [265-267]. CRP є незалежним від ендотелію вазодилататором, впливає на

гладком'язові клітини та відіграє роль у неоваскулогенезі [268]. Між підвищенням у крові рівня CRP та порушенням залежної від ендотелію вазодилатації існує корелятивний зв'язок [269, 270]. Експериментально встановлено, що адсорбція на ендотелії CRP має прямий інгібуючий вплив на стінку судин, призводячи до зменшення біодоступності NO [271]. Виявлено взаємозв'язок дисфункції ендотелію з рівнем CRP у хворих з артеріальною гіпертензією, які мають ураження нирок [272]. CRP відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та є предиктором цереброваскулярних порушень при ішемічній хворобі серця [273]. До того ж, збільшення вмісту сироваткового CRP асоціюється з більш вираженим ремоделюванням судин [274].

Триває дослідження ендотеліальної дисфункції в прогресуванні патології печінки. На сьогодні відомо, що цитокіни з вазоактивними властивостями беруть участь у регуляції розвитку печінкового фіброгенезу. Вазодилататори (NO, релаксин) виявляють антифібротичний ефект, в той час як вазоконстриктори (ангіотензин II, ендотелін-1) стимулюють фіброгенез печінки [275, 276].

У розвитку фіброзу печінки ендотеліальні клітини її синусоїдів також відіграють певну роль, секретуючи компоненти організованих базальних мембран [277, 278]. Продукцію компонентів позаклітинного матриксу стимулюють багато профіброгенних сполук, зокрема ендотелін-1 й інсуліноподібний фактор росту 1, а знижують антифіброгенні цитокіни, зокрема інтерферон [279]. Існує певний зв'язок між станом системи інтерферону та розвитком ендотеліальної дисфункції [280]. Крім того, інтерферон відіграє значну роль у процесах ремоделювання судин, він є одним з регуляторів перетворення проендотеліну-1 в ендотелін-1 [281, 282]. В ряді досліджень [34, 35] показано, що дисбаланс між NO та ендотеліном-1 впливає на печінкову гемодинаміку, а саме призводить до звуження синусоїдів, що сприяє прогресуванню фіброгенезу в печінці.

Відомо мало робіт, присвячених визначенню стану ендотелію у пацієнтів з хронічними гепатитами [283-286]. Зокрема, у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки виявлено ознаки ураження ендотелію, про що свідчать підвищення кількості десквамованих ендотеліоцитів і рівня васкулоендотеліального фактору роста в плазмі крові [284]. До того ж, ознаки ураження ендотелію поєднувалися з ознаками його дисфункції, а ступінь виразності цих змін залежала від тяжкості ураження печінки та була найбільшою у хворих з цирозом печінки [284]. Виявлені прямі середнього ступеня корелятивні зв'язки між рівнем тромбомодуліну, фактора Віллебранда і рівнем змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС дозволило авторам [283] висловити припущення про ймовірну участь змішаних кріоглобулінів у процесі активації та ушкодження ендотелію. У процесі лікування хворих на ХГС противірусними засобами біохімічні показники функції ендотелію покращувалися, що свідчило про зменшення ступеня ураження та дисфункції ендотелію [287].

Таким чином, порушення функції ендотелію є одним з універсальних механізмів розвитку серцево-судинних, хронічних запальних, автоімунних захворювань і синдромів. Розвиток й прогресування ендотеліальної дисфункції у хворих з патологією печінки відіграє певну роль в активації фіброгенезу печінки.

1.3 Роль вегетативної нервової системи у формуванні адаптивних реакцій та в патогенезі захворювань печінки

Згідно з даними сучасної літератури, інфекційні захворювання є стрес-факторами для організму і спричиняють зміни, аналогічні загальному адаптаційного синдрому [288, 289]. Саме при стресі найбільшою мірою виявляється єдність і взаємодія трьох регуляторних систем організму: нервової, ендокринної та імунної, що призводить до формування комплексної захисної реакції, спрямованої на елімінацію збудника [290]. У

розвитку стресу виділяють три стадії: тривоги, підвищеної резистентності і виснаження [291, 292]. Стрес-реакція відіграє роль необхідної ланки в адаптації організму до основних факторів середовища. Однак при значній силі й тривалості діючих факторів, стрес-реакція, у свою чергу, стає надмірно інтенсивною і тривалою, істотно знижуючи загальну резистентність організму [293]. Більша вираженість стрес-реакції при затяжному стресі швидше призводить до виснаження адаптаційних резервів і зриву адаптації [294].

Система кровообігу розглядається як доступний для дослідження і чутливий індикатор адаптаційних реакцій цілісного організму. Серцевий ритм є індикатором відхилень, які виникають у регуляторних системах, що випереджають гемодинамічні та метаболічні порушення. Тому зміна серцевого ритму є найбільш ранньою прогностичною ознакою багатьох захворювань і дає змогу судити про ступінь адаптаційних можливостей організму [295].

Відповідно до сучасних даних, варіабельність ритму серця (ВРС) розглядається як міра запасів енергії регуляторних систем організму, їхньої стійкості до екстремальних факторів, балансу в механізмах регуляції, якості забезпечення цими системами захисних і компенсаторно-пристосувальних процесів, ресурсів для видужання при хворобах і ризику катастрофічних порушень здоров'я, аж до раптової смерті [296, 297]. Проміжки часу між скороченнями серця, кардіоцикли, постійно варіюють у певних межах навіть в умовах повного спокою – так звана ВРС. Послідовний ряд тривалостей кардіоциклів не є набором випадкових чисел, а має складну структуру, що відображає регуляторні впливи на синусовий вузол серця вегетативної нервової системи й різних гуморальних факторів, тому аналіз ВРС дозволяє одержати важливу інформацію про стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи й усього організму [296-298].

ВРС – давно відоме явище, і в той же час, основа однієї з новітніх діагностичних технологій клінічної медицини. Інтенсифікація досліджень

ВРС почалася з можливості не тільки автоматизації цього процесу, але й для повного вивчення ВРС стали використовувати спектральний аналіз послідовності RR-інтервалів електрокардіограми [299, 300]. Саме цей підхід дав розуміння того факту, що в основі ВРС лежить нейрогуморальна регуляція [301, 302].

Клінічне значення ВРС чітко усвідомили тоді, коли в дослідженнях [303, 304] був показаний її прямий й незалежний від інших факторів зв'язок зі смертністю від гострого інфаркту міокарда. Протягом останніх 10-ти років вимірювання інтервалів R-R синусового ритму з наступним аналізом їхньої варіабельності одержало власне діагностичне значення [305]. Стандарти використання в клінічній практиці ВРС розроблені робочою групою Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [297].

ВРС обумовлена впливом на серце вегетативної нервової системи, медіатори якої змінюють електролітні співвідношення й електрофізіологічні властивості клітин міокарда, при цьому парасимпатичний і симпатичний відділи вегетативної нервової системи перебувають у певній взаємодії в регуляції серцевого ритму. У стані спокою вплив обох відділів вегетативної нервової системи на серце врівноважені і має місце так званий вегетативний баланс [296, 298]. Зміна серцевого ритму – універсальна оперативна реакція організму у відповідь на зміни його зовнішнього й внутрішнього середовища. Неспецифічною основою всіх адаптивних реакцій є зміни енергетичного обміну, що визначає подальший ланцюг регуляторних метаболічних і структурних змін в організмі. Енергетичні та метаболічні зрушення відображаються в змінах нейровегетативної регуляції й визначають характер адаптивних реакцій, від яких багато в чому залежить тяжкість перебігу і результат захворювання [296, 306].

ВРС здорових осіб дозволяє оцінити фізіологічні нормативи регуляторних систем організму, що становлять базу, необхідну для оцінки варіацій ритму серця при різних станах. Висока ВРС із джерелом саме в

синусовому вузлі, певні співвідношення потужностей гуморальної й вегетативної ланок регуляції є ідентифікатором високих резервів і якості здоров'я, характеризуючи адекватні реакції систем регуляції на будь-які різновиди стресу. ВРС відображає адаптаційні зміни в організмі і є маркером перехідних процесів [307].

Дослідження ВРС є одним з найбільш потужних методів неінвазивного контролю гуморальної й автономної нервової регуляції в самих різних напрямках сучасної клініки. На сьогодні найбільш широко використовується кардіоінтервалометрія як метод діагностики, контролю за якістю лікування й прогнозування перебігу хвороби в кардіології [308], ревматології [309], неврології [310], пульмонології [311], ендокринології [312], гінекології [313], гастроентерології [314]. Оцінка ВРС є перспективним методом контролю в медицині критичних станів [315].

Динаміка змін ВРС також дозволяє оцінити перебіг інфекційних захворювань. Зокрема при дифтерії на 9-12-й день хвороби, незалежно від вихідного вегетативного статусу, установлюється ваготонія, при цьому ступінь виразності ваготонії та її тривалість відповідають тяжкості клінічної форми дифтерії, а швидкий перехід до вираженої ваготонії в сполученні з гиперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю свідчить про тяжкість перебігу хвороби й прогнозує затяжну реконвалесценцію [316]. При гострих гастроентероколітах відзначаються помірні зміни функціонального стану вегетативної нервової системи, а частота виявлення ваготонії пропорційна тяжкості перебігу хвороби [317]. При затяжному перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій переважає тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи з недостатністю симпатичного, що подовжує період видужання [318].

У літературі представлена лише невелика кількість досліджень, присвячених вивченню ролі вегетативного гомеостазу при вірусних гепатитах [319-322]. Характер реагування організму на інфекційний процес при гепатиті А розглядають як найбільш адекватну реакцію, що полягає в

ерготропній спрямованості зрушень вегетативного гомеостазу з активацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи, при цьому хворі із затяжним перебігом гепатиту А демонструють протилежні, парасимпатичні зрушення в стані вегетативної регуляції у розпал захворювання, що відображає неадекватну відповідь організму на вірусну інфекцію й спричиняє затримку видужання [319]. Порушення вегетативної нервової системи при гепатиті А, на думку авторів [320], є однією з патогенетичних ланок формування дискінетичного синдрому жовчовивідних шляхів з перевагою гіпотонічного типу дискінезії. В гострий період гепатиту В спостерігається зміна функціонального стану вегетативної нервової системи, ступінь і спрямованість якої відповідає тяжкості захворювання, при цьому виснаження симпатичної ланки вегетативної регуляції у процесі захворювання обумовлює формування тяжких форм [321, 322].

За останні роки інтерес науковців до визначення ролі вегетативної дисфункції при хронічній патології печінки збільшується. Частота виявлення вегетативної дисфунції серед пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки сягає понад 67 % та асоційована з підвищеною смертністю цих пацієнтів [323, 324]. Патогенез змін вегетативного гомеостазу досі залишається недостатньо вивченим. Часткова роль у цьому надається вазодилататору NO та пов’язаних із ним вазоконстрикторам, внаслідок дисбалансу яких розвиваються вегетативні порушення [323, 325, 326].

Вважають, що одним з механізмів прогресування хронічних гепатитів є формування дисоціації між вегетативними та емоційними розладами, де підвищена тривожність поєднується з недостатністю вегетативного забезпечення життєдіяльності [327-329]. Для хворих з тяжким фіброзом та цирозом печінки характерне зниження загальної потужності спектру ВРС за рахунок всіх його складових [329, 330]. За результатами мультицентрового дослідження вегетативна дисфункція у хворих на хронічну HCV-інфекцію корелює з рівнем підвищення активності АлАТ у сироватці крові, але не пов’язана з рівнем вірусного навантаження у крові [328].

Більшість пацієнтів (87 %), які потребують трансплантації печінки, мають виражену вегетативну дисфункцію [38]. У пацієнтів з цирозом печінки, що померли в періоді очікування на трансплантацію печінки протягом 10 місяців, була зафіксована різко виражена вегетативна дисфункція. Це спонукало авторів до висновку, що хворим із значною вегетативною дисфункцією необхідно якомога раніше здійснити трансплантацію печінки [331, 332]. Функціональний стан вегетативної нервової системи покращувався після трансплантації печінки у 63 % пацієнтів, проте в інших спостерігалося подальше прогресування вегетативної дисфункції, не зважаючи на успішну пересадку органу [38].

За даними досліджень [333], існує кореляція між показниками ВРС та імунологічними параметрами, що підтверджує роль імунного запалення у розвитку вегетативної дисфункції. Наявність портальної гіпертензії у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки сприяє збільшенню вегетативного дисбалансу [334-336]. Встановлено також тісний взаємозв'язок між ступенем печінкової енцефалопатії та виразністю вегетативної дисфункції, при цьому лікування печінкової енцефалопатії покращує не лише ментальні функції, але й показники ВРС [333].

Таким чином, висока потужність серцевого спектра, певні співвідношення потужностей гуморальної й вегетативної ланок регуляції відображають адекватні реакції систем регуляції на будь-які різновиди стресу. Зміни нейровегетативної регуляції при захворюваннях визначають характер адаптивних реакцій, від яких багато в чому залежить тяжкість перебігу й результат захворювання.

1.4 Якість життя як об’єктивний критерій діагностики та лікування в сучасній медичній практиці

В останні роки в медичній літературі особлива увага приділяється оцінці якості життя пацієнта, а саме сукупності параметрів, що відображають зміни перебігу захворювання з визначенням фізичного стану, психологічного благополуччя, соціальних взаємовідносин, функціональних здібностей на певних етапах розвитку захворювання та лікування, яка ґрунтується на суб’єктивному сприйнятті самого хворого [337]. Застосування показників якості життя дозволяє узагальнено оцінити ступінь адаптації людини до хвороби, можливість виконання звичайних функцій [338]. Якість життя є не лише надійним та інформативним методом оцінки здоров’я на індивідуальному та групових рівнях, але й важливим способом оцінки ефективності лікування [337, 338].

Медичні аспекти якості життя включають вплив захворювання на повсякденну життєдіяльність людини. Традиційно зміни, що виникають у хворої людини, а також ефективність лікування та реабілітації лікар оцінює на підставі динаміки скарг, об’єктивних даних, параклінічних показників. При цьому суб’єктивне сприйняття самого пацієнта залишається формальним, не враховуються соціально-психологічні показники, що є частиною багатокомпонентного благополуччя людини, та поряд з фізичними складниками визначають якість життя хворого [339]. На цьому рівні не можливо визначити весь спектр змін фізичного, психічного та соціального статусу пацієнта, оскільки лише хворий може надати адекватну інформацію про ступінь задоволення аспектами свого життя [340]. Використання показника якості життя, пов’язаного зі здоров’ям, дозволяє узагальнено оцінити ступінь адаптації людини до хвороби та можливість виконання звичайних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану [341], тобто визначити, наскільки хвороба не дозволяє людині жити так, як вона хотіла б [342]. На сьогодні відомо, що емоційні розлади, які поряд з фізичними патологічними проявами зумовлюють зниження якості життя,

корелюють з тяжчим перебігом соматичного захворювання та підвищують смертність [343, 344].

У сучасних дослідженнях найчастіше звертають увагу на такі компоненти якості життя: вплив симптомів на самопочуття та активність, тип ставлення до хвороби, самооцінка загального стану здоров'я, ступінь фізичного, психічного, соціального благополуччя, обмеження соціальних функцій, зниження енергійності, інтелектуальний та емоційний фон [343, 345-347]. Серед загальних опитувальників, що застосовують сьогодні, SF-36 є лідером в дослідженнях, більшість дослідників його вважають найбільш апробованим і валідним [348-352].

Відомі дослідження якості життя хворих з хірургічною [353], алергічною [354], серцево-судинною [343, 345], неврологічною [347], онкологічною [346] патологією. Гастроентерологічна патологія, зокрема синдром подразненого кишечнику, виразкова хвороба шлунку та 12-типалої кишки, хронічного гастриту, асоціюється з високим рівнем астенії та депресії [355, 356]. У пацієнтів, які страждають на гастроентерологічну патологію, має місце зниження всіх параметрів якості життя, проте на стан фізичного компоненту якості життя більш впливовим є виразність больового синдрому, а диспепсичні синдроми обмежують соціальну активність пацієнтів [339]. У хворих на цукровий діабет 2-го типу стан якості життя погіршений за рахунок психічних компонентів, насамперед обмеження соціального функціонування, зниження енергійності, впливу негативного емоційного фону на суспільну діяльність [339, 357].

В останні роки відзначається особливий інтерес дослідників до оцінці якості життя хворих на хронічні вірусні гепатити та пошуку факторів, що впливають на її стан. Повідомляється [358], що найбільш значущими показниками, які визначають якість життя хворих на хронічні вірусні гепатити, є зловживання алкоголю, ко-інфікування іншими вірусами, парентеральне застосування психотропних речовин. Іншими дослідниками [359], за результатами оцінки якості життя на основі опитувальника SF-36

показано, що у хворих на хронічні вірусні гепатити головним чином порушені фізичний й ментальний статус незалежно від віку, статі, матеріального положення, міста проживання та рівня освіти. Зазначене вище дозволило авторам [359] рекомендувати до початку медикаментозного лікування цих хворих проводити лікування, яке спрямоване на психосоціологічну підтримку для поліпшення сприйняття рівня свого здоров'я пацієнтами.

Однак є лише поодинокі дослідження, що стосуються визначення якості життя хворих на ХГС [360-363]. Визначення якості життя за допомогою опитувальника SF-36, що включає 36 питань для оцінки 8 сфер загального благополуччя, до початку проведення противірусного лікування показало зниження якості життя хворих на ХГС навіть за відсутності цирозу печінки [361-363]. В іншому дослідженні [360] показано, що якість життя хворих на ХГС супроводжується зниженням працездатності й творчого потенціалу розвитку особистості.

Таким чином, якість життя є важливим самостійним показником стану хворого, а динаміка параметрів, що дозволяють її оцінити, має не менше значення, ніж традиційні клінічні параметри.

1.5 Сучасні підходи до лікування хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів

Хворі з позапечінковими проявами ХГС є однією з найскладніших для лікування категорій пацієнтів. Підтвердження ролі HCV в розвитку позапечінкових синдромів та захворювань при ХГС обумовило доцільність застосування противірусних засобів. Однак розвиток позапечінкових проявів ХГС обумовлює й наявність протипоказань до призначення противірусної терапії у значної кількості пацієнтів. На жаль, на сьогодні відсутні багатоцентрові дослідження щодо ефективності противірусного лікування у хворих з наявністю тих чи інших позапечінкових проявів ХГС. Вплив

противірусної терапії на більшість позапечінкових проявів недостатньо з'ясований, тому що вони були одним з критеріїв виключення пацієнтів з багатоцентрових досліджень. Дані сучасної літератури щодо застосування противірусного лікування у цих хворих обмежені дослідженнями ефективності лікування в невеликих групах пацієнтів.

У зв'язку з тим, що на сьогодні роль HCV як провідного етіологічного чинника є доказаною в розвитку змішаної кріоглобулінемії та обумовленого нею кріоглобулінемічного васкуліту, в лікуванні цих хворих обґрунтована доцільність призначення противірусної терапії (пегінтерферон в комбінації з рибавірином) за загальноприйнятими схемами. На ефективність противірусного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією негативно впливає високий рівень змішаних криоглобулінів та наявність клінічних ознак кріоглобулінемічного васкуліту. При цьому противірусна терапія найбільш ефективна в початковому періоді кріоглобулінемічного васкуліту, для якого характерна тріада Мельтцера: слабкість, артралгії, пурпура. Найбільш резистентні до цього лікування хворі з ураженням нирок й периферичної нервової системи в рамках HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому [364, 365]. Однак слід зазначити, що на тлі противірусного лікування можливі загострення кріоглобулінемічного васкуліту, насамперед це стосується ураження нирок, нейропатії та виразково-некротичного васкуліту. Крім цього, на тлі етіотропного лікування хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, можлива й маніфестація клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту [366-368].

У ряді випадків етіотропне лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією слід поєднувати із патогенетичними засобами, а при наявності протипоказань до противірусної терапії, що пов'язані з розвитком позапечінкових проявів, патогенетичне лікування стає головним напрямком [369]. Проте не має єдиного підходу до вибору патогенетичного лікування хворих на ХГС з наявністю позапечінкових проявів.

На сьогодні у патогенетичному лікуванні HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту особливу увагу приділяють застосуванню ритуксимабу – химерних моноклональних антитіл, які специфічно зв'язуються із трансмембранним антигеном CD20 на поверхні В-лімфоцитів, обумовлюючи комплементзалежну й антитілозалежну цитотоксичність, а також індукцію апоптозу лімфоцитів. Ритуксимаб може бути застосований як терапія першої лінії у хворих з HCV-асоційованим кріоглобулінемічним васкулітом, при цьому позитивна динаміка щодо регресу проявів кріоглобулінемічного нефриту, невропатії, виразково-некротичного васкуліту досягається при тривалому, протягом 18 місяців, лікуванні [370].

Призначення імуносупресантів (глюкокортикоїди, цитостатики) в поєднанні з плазмоферезом є необхідним при швидко прогресуючому перебігу HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту та розвитку станів, що загрожують життю пацієнтів: при генералізованому васкуліті з ураженням судин нирок, легень, шлунково-кишкового тракту, периферичної нервової системи з розвитком моторних порушень, шкіри з розвитком виразково-некротичного васкуліту, головного мозку. Призначення імуносупресантів у поєднанні з плазмоферезом пригнічує імунне запалення, продукцію автоантитіл, утворення та депонування в судинах імунних комплексів [371, 372].

У сучасній літературі немає єдиних рекомендацій щодо етіопатогенетичного лікування пацієнтів з HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією та пов'язаними з нею симптомами, проте різні дослідники пропонують ті чи інші критерії призначення лікування, спрямованого як на пригнічення вірусної реплікації, так і на зменшення імунного запалення.

Ряд авторів пропонують таку стратегію лікування хворих на ХГС з наявністю змішаної кріоглобулінемії [372, 373]:

- при легкому та середньотяжкому перебігу захворювання (пурпура, артралгії, полінейропатія) рекомендована противірусна терапія (пегільований інтерферон альфа в поєднанні з рибавірином);

- при тяжкому перебігу (прогресування ураження нирок, шкірні виразки) рекомендовано призначення противірусної терапії на тлі лікування ритуксимабом;
- при погрожуючих життю станах (швидко прогресуючий нефрит, залучення в процес легень, шлунково-кишкового тракту) призначаються імуносупресивні засоби (кортикостероїди, циклофосфамід), плазмаферез та/або ритуксимаб.

При зниженні активності HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту рекомендується зменшення доз імуносупресантів і навіть припинити їх застосування та вирішити питання щодо можливості проведення противірусної терапії [374].

На відміну від цих рекомендацій, інші автори [375] вважають, що противірусна терапія може бути призначена лише в період ремісії HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту. За наявності ж клінічних ознак останнього пропонують:

- при середньотяжкому перебігу (пурпура, артралгії, периферична сенсорна полінейропатія) слід призначати низькі дози кортикостероїдів;
- за наявності тяжчих проявів васкуліту (шкірні виразки, моторна полінейропатія, гломерулонефрит) слід призначати високі дози кортикостероїдів, плазмаферез, а за відсутності ефекту циклофосфамід.

В останні роки з’являються повідомлення про ефективне застосування інших імунотропних засобів, зокрема рекомбінантного інтерлейкіну-2. Продемонстровано [376] ефективність інтерлейкіну-2 в лікуванні хворих з HCV-індукованим кріоглобулінемічним васкулітом, які не відповіли на попередню противірусну терапію та лікування ритуксимабом, і не мали показань до призначення імуносупресивних засобів. Рекомбінантний інтерлейкін-2 призначали за оригінальною методикою: по 1,5 млн ОД щоденно протягом 5-ти діб, в подальшому три курси кожний тривалістю 5 днів по 3 млн ОД на добу на 3-му, 6-му та 9-му тижнях лікування. У хворих

відбувалося вірогідне зменшення сироваткового рівня кріоглобулінів, підвищувався рівень комплементу С4, а також реєструвався регрес провідних симптомів васкуліту.

Запропоновано новий спосіб лікування хворих на ХГС з проявами системного васкуліту, пов'язаного зі змішаною кріоглобулінемією, шляхом внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами, якій можна застосовувати самостійно або в комплексній терапії [377]. Дослідники показали вплив зазначеного вище способу лікування на зниження кількісного вмісту ANA в сироватці крові [377].

За наявності клінічних ознак HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту, до комплексу патогенетичного лікування пропонується [365] включити засоби корекції порушень мікроциркуляції, зокрема пентоксифіллін, а за необхідності гепарин, ксантинолу нікотинат.

При виборі гепатопротективного препарату особливу увагу слід звернути на засоби, що володіють комплексною дією, зокрема препарати урсодезоксихолевої кислоти. За даними літератури [378], прогресування васкуліту тісно пов’язано з прогресуванням фіброзу печінки. У більшості хворих судинна пурпура вперше з’являється або часто рецидивує на стадіях фіброзу печінки F 3-4. При цьому, як правило, немає зв’язку між загостренням судинної пурпури та активністю вірусної інфекції. Призначення урсодезоксихолевої кислоти позитивно впливає не тільки на біохімічні показники цитолізу і холестазу, але й поліпшує співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу і фібролізу. Крім того, імуномодуляційні ефекти урсодезоксихолевої кислоти виявляються в зменшенні експресії антигенів HLA на поверхні гепатоцитов, що запобігає активації цитотоксичних лімфоцитів, зменшує продукцію аутоантитіл, стимулює вироблення інтерферону-α гепатоцитами [379].

Складність патогенезу формування позапечінкових проявів ХГС обумовлює необхідність диференційованого підходу до призначення засобів патогенетичного лікування. При ХГС є чимало патогенетичних аспектів, що

обумовлюють ураження ендотелію. З одного боку, певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних депозитів, головним чином змішаних кріоглобулінів. З іншого боку, доведена можливість слабкої реплікації HCV у деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [28, 29]. При цьому відомо, що ендотеліальна дисфункція є ранньою патофізіологічною ознакою й незалежним предиктором несприятливого прогнозу при багатьох захворюваннях [380, 381]. Низький вміст NO та обумовлений цим розвиток ендотеліальної дисфункції є одною з провідних ланок патогенезу багатьох патологічних станів [382]. Дефіцит NO може виникнути як результат зниження його синтезу або підвищення оксидативної інактивації в нітрит, нітрат чи пероксинітрат [380]. Зниження синтезу NO призводить до вазоконстрикції, вільнорадикального ушкодження мембран клітин, зниження протипухлинної та протиінфекційної активності імунної системи. При прогресуванні ендотеліальної дисфункції відбуваються зміни, що характеризуються підвищенням судинного тонусу, протромботичного стану, запальної активності лейкоцитів з подальшим проникненням їх у судинну стінку; гладком’язові клітини мігрують й проліферують, збільшується судинна проникність [383, 384]. Запальний процес може призвести до персистуючого ураження тканин внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції [385]. На думку дослідників [386], як запалення, так і оксидативний стрес є ключовими факторами в розвитку ураження судин ще до маніфестації клінічних проявів захворювання.

Перспективним у корекції ендотеліальної дисфункції є застосування L-аргініну. Шлях L-аргінін-NO відіграє головну роль у підтримці нормальної ендотеліальної функції, а саме нормального артеріального тиску крові, функції міокарду, запальної відповіді, апоптозу та захисту від вільнорадикального ураження [387-389]. При запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях, ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні потреби [390]. Разом з тим, єдиним субстратом для синтезу NO є

L-аргінін (α-аміно-δ-гуанідиновалеріанова кислота) – відносно незамінна амінокислота, особливо в патологічних умовах [380, 391]. L-аргінін гідроксилюється до L-гідрокси-аргініну з подальшим окисленням до NO й L-цитруліну. NO дифундує в гладком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу та індукує циклічний гуанозин-3′, 5′-монофосфат-пов'язане розслаблення гладком'язових клітин шляхом активації гуанозин-3′, 5′-монофосфат-залежної протеїнкінази з подальшим фосфорилюванням білків калійових каналів і деполяризацією легких ланцюгів міозину [392].

У багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях доведено, що введення L-аргініну - субстрату для синтезу NO може зменшити прояви ендотеліальної дисфункції [393, 394]. L-аргінін може не лише потенціювати синтез NO, а й підвищувати біоактивність NO за рахунок прямої антиоксидантної дії, стимулювати виділення гістаміну, що доповнює вазодилятаторний ефект і знижує активність норадреналіну, сприяючи дії ендогенних вазодилятаторів, зокрема NO [394, 395].

Показано [396], що L-аргінін здатний пригнічувати процеси вільнорадикального окислення та синтез колагену завдяки тому, що він є природним попередником NO, який збільшує печінкову оксигенацію та печінковий портальний кровотік. Експериментальне дослідження [397] свідчить про зменшення інтенсивності фіброзоутворення через інгібування L-аргініном нуклеарного фактора та фактора некрозу пухлини. L-аргінін здатний підвищувати артеріальний кровотік у печінці, зменшувати венозний опір у системі портальної вени, нормалізувати печінкову мікроциркуляцію та лімфовідтік, попереджаючи гіпоксію гепатоцитів. Завдяки стимуляції печінкового кровотоку й впливу на цитохром Р450, L-аргінін сприяє збереженню та відновлюванню детоксикаційної функції печінки [396, 397].

Таким чином, хворі на ХГС з наявністю позапечінкових проявів є дуже складною категорією хворих для лікування та потребують індивідуалізації патогенетичної терапії з урахуванням механізмів розвитку системних проявів захворювання.

РЕЗЮМЕ

За останні роки стало відомо, що ХГС належить особлива роль у розвитку позапечінкових уражень. Відзначено високу частоту позапечінкових проявів ХГС та широкий їх спектр, проте дані різних авторів мають значні розбіжності. У багатьох пацієнтів позапечінкові ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника. Позапечінкові зміни можуть перебігати як латентно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній картині, а нерідко визначати тяжкість стану пацієнтів і прогноз захворювання в цілому. Іноді саме позапечінкові прояви HCV-інфекції стають головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, обумовлюючи складність діагностики.

Позапечінкові прояви ХГС умовно можна розділити на доказані та імовірні. Роль HCV як провідного етіологічного чинника доказана (позитивна HCV-RNA в уражених тканинах, висока частота виявлення при HCV-інфекції) в розвитку змішаної кріоглобулінемії та обумовленого нею кріоглобулінемічного синдрому, при формуванні якого клінічні прояви часто виходять за межі тріади Мельтцера. Для таких позапечінкових проявів, як гематологічні (В-клітинна НХЛ, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет), шкірні (червоний плоский лишай, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена) є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників. Проте залишається нез’ясованою етіологія позапечінкових проявів, які рідко реєструються при ХГС (вузликовий поліартеріїт, міокардит), роль HCV в їх розвитку поки що розглядають як імовірну, однак потребні додаткові, в тому числі вірусологічні, докази.

Вважається, що в розвитку позапечінкових проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV поза печінкою. Доведена можливість низького рівня реплікації HCV в тканинах нелімфоїдного походження, а саме в ендотелії судин, епітеліальних клітинах

слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз, що дозволяє обговорювати можливість прямої дії вірусу. Проте головне значення в розвитку позапечінкових проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією у В-клітинах. Наслідком взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога їх активації, що пригнічує апоптоз цих клітин, внаслідок чого відбувається проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією автоантитіл, формуванням імунних комплексів, а також змішаних кріоглобулінів. Жваво обговорюється роль автоімунних порушень у механізмах позапечінкових проявів, при цьому найбільш зрозумілою є роль змішаних кріоглобулінів. Значення широкого спектра органонеспецифічних автоантитіл, які виявляються у хворих на ХГС, ще вивчається.

Одним з універсальних ланок патогенезу багатьох синдромів і захворювань є порушення функції ендотелію. З одного боку, при ХГС в формуванні ендотеліальної дисфункції певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту – запального ураження дрібних судин, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних комплексів, основою яких є змішані кріоглобуліни. З іншого боку, доведена можливість низької реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, зокрема в ендотелії судин. На сьогодні ендотелій розглядають як потужний автокринний, паракринний й ендокринний орган, дисфункція якого є обов’язковим компонентом патогенезу будь-якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання. Ендотелій виконує вазорегуляційну функцію, синтезуючи вазодилятатори та вазоконстриктори, взаємовідносини між якими регулюють безпосередньо самі ендотеліальні клітини на автокринному рівні. Значна роль дисфункції ендотелію в розвитку різних патологічних станів, наявність лише поодиноких досліджень ролі ендотелію при хронічних гепатитах, нез’ясованість клініко-патогенетичної ролі порушень функції ендотелію в розвитку позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції обумовили доцільність наших досліджень.

Інфекційні захворювання, зокрема ХГС, є стрес-фактором, що викликає зміни нейрогуморальної регуляції, які аналогічні загальному адаптаційному синдрому. При цьому стан компенсаторно-адаптаційних механізмів, зокрема функціональна активність вегетативної нервової системи, визначає характер пристосувальних реакцій, від яких залежить перебіг захворювання та його наслідки. Однак на сьогодні залишається нез'ясованою роль нейрогуморальної регуляції в формуванні позапечінкових проявів ХГС.

В оцінці ступеня адаптації хворого до захворювання в останні роки особлива увага приділяється якості життя пацієнта, а саме сукупності параметрів, що відображають вплив хвороби на фізичний стан, психологічне благополуччя, соціальні взаємовідносини, функціональну спроможність особи на різних етапах розвитку захворювання та його лікування, що ґрунтується на суб'єктивному сприйнятті самого хворого. Використання показників якості життя дозволяє узагальнено оцінити ступінь адаптації пацієнта до захворювання та його можливість виконувати звичайні функції. Дані літератури свідчать, що емоційні розлади поряд з клінічними проявами обумовлюють зниження якості життя, корелюють з тяжким перебігом захворювання та підвищують ризик смерті. Якість життя вважається надійним і високоінформативним методом оцінки здоров'я на індивідуальному і групових рівнях.

Хворі на ХГС з позапечінковими проявами є однією з найскладніших категорій пацієнтів для лікування. Підхід до терапії таких хворих повинен бути індивідуальним. Установлення безпосередньої ролі HCV в формуванні позапечінкових проявів ХГС дало змогу обґрунтувати доцільність застосування противірусних засобів. Однак противірусна терапія не тільки не завжди призводить до зменшення виразності позапечінкових проявів, але й навпаки, іноді до підсилення симптоматики або навіть появи нових ознак позапечінкових уражень. Крім того, більшість препаратів, які застосовуються для лікування автоімунних порушень, що є основою позапечінкових проявів,

погіршують перебіг хронічної HCV-інфекції та здатні сприяти прогресуванню вірусного ураження печінки. Значна кількість хворих на ХГС з позапечінковими проявами мають протипоказання до призначення противірусної терапії. Все це обумовлює необхідність удосконалення патогенетичного лікування та вибіркового призначення патогенетичних засобів.

Зазначене вище обумовило напрямок нашого дослідження, спрямований на поліпшення діагностики та лікування хворих на ХГС з позапечінковими проявами. Для цього здійснено комплексне обстеження хворих з визначенням клініко-біохімічних, вірусологічних, морфологічних, імунних, нейрогуморальних параметрів, ендотеліальної функції та клініко-патогенетичну оцінку отриманих даних.

Основні положення цього розділу висвітлені в опублікованих роботах [398, 399].

РОЗДІЛ 2
ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ

2.1 Принципи постановки діагнозу та формування груп хворих на хронічний гепатит С

У дослідження було включено 305 хворих на ХГС, які перебували на диспансерному обліку та лікувалися в гепатологічному центрі Комунальної установи “Обласна інфекційна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради (КУ “ОІКЛ” ЗОР) і в нефрологічному, гематологічному й ревматологічному відділеннях Комунальної установи “Обласна клінічна лікарня” Запорізької обласної ради (КУ “ОКЛ” ЗОР) за період 2009-2014 років. Серед включених у дослідження чоловіків було 176 (57,7 %), жінок – 129 (42,3 %). Вік хворих коливався від 19 до 60 років, у середньому склав (42,1±0,7) роки. Всі пацієнти залучені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою.

При постановці діагнозу ХГС користувалися класифікацією хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994) [400]. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу коливалася в межах від 1 до 17 років і в середньому склала (4,3±0,2) роки.

Для підтвердження етіології гепатиту С в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали серологічні маркери гепатиту С (anti-HCVcor IgM, anti-HCV IgG сумарні, anti-HCVcor IgG, anti-HCV NS3, anti-HCV NS4, anti-HCV NS5) та серологічні маркери гепатиту В (HBsAg, anti-HBcorAg IgM, HBeAg) в лабораторії КУ “ОІКЛ” ЗОР (завідувач лабораторії – к. б. н. – Гінзбург Р.М.) (Свідоцтво про атестацію № М92-12 від 24.12.2012 р.).

Вірусологічні дослідження включали якісне виділення в сироватці крові HCV-RNA із генотипуванням вірусу HCV (1-й, 2-й, 3-й та 4-й

генотипи) та визначенням вірусного навантаження – кількісного вмісту HCV-RNA в сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Вірусологічні дослідження проведені в лабораторії “Synevo” (ліцензія Міністерства охорони здоров’я України № 148 від 26.02.2014 р.).

Стадію фіброзу печінки та гістологічну активність визначали за шкалою METAVIR, запропонованою в 1994 році французькими морфологами (French METAVIR Cooperative Study Group) [401, 402], при гістологічному дослідженні гепатобіоптатів (морфологічне дослідження проведено в Університетській клініці Запорізького державного медичного університету завідувачем кафедри патологічної анатомії д. мед. н., професором Туманським В.О.). Крім того, стадію фіброзу печінки та гістологічну активність визначали на основі розрахункового тесту “Фібротест” (комерційна лабораторія “Synevo”) [403].

Критеріями вилучення хворих з дослідження були такі:

- хворі, інфіковані іншими вірусами гепатитів або вірусом імунодефіциту людини. Визначення антитіл до вірусу імунодефіциту людини, за умов письмової згоди пацієнтів, проводили в лабораторії Центру СНІДу м. Запоріжжя (головний лікар – Казека В.Г.);
- хворі з HCV-асоційованим цирозом печінки в стадії декомпенсації;
- відсутність згоди пацієнта на залучення в дослідження.

Всім хворим на ХГС проводили комплексне традиційне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, що складалося з дослідження гематологічних показників: кількості еритроцитів, гемоглобіну, загальної кількості тромбоцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів; робили загальний аналіз сечі; визначали біохімічні показники крові: концентрацію загального білірубіну, прямого білірубіну, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутаматтранспептидази, тимолову пробу, протромбіновий індекс, вміст глюкози, креатиніну, сечовини, загального білка й білкових фракцій, амілази, холестерину. Здійснювали ультразвукове

дослідження (УЗД) органів гепатобіліарної системи. Хворим на ХГС загальноприйняті лабораторні та інструментальні дослідження проводилися за традиційними методиками в умовах КУ “ОІКЛ” ЗОР та КУ “ОКЛ” ЗОР.

Залежно від наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС пацієнти були розділені на групи:

- 68 хворих на ХГС, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (I група);
- 105 хворих на ХГС з наявністю лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів (II група);
- 104 пацієнти з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та окремих клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (виражена загальна слабкість, артралгії) (III група);
- 28 пацієнтів з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (IV група).

Для діагностики ураження щитоподібної залози методом ІФА з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методик, запропонованих виробниками, досліджували вміст у сироватці крові: тиреотропного гормону (DRG, USA); вільного трийодтироніну (DRG, USA); вільного тироксину (MICROWELL ELISA, USA); антитіл до тиреоїдної пероксидази (DRG, USA); антитіл до тиреоглобуліну (DRG, USA). За наявності змін досліджуваних параметрів хворі були консультовані лікарями ендокринологами, за необхідністю проводилося УЗД щитоподібної залози.

Залежно від наявності ознак ураження щитоподібної залози хворі на ХГС були розділені на групи:

- 44 пацієнти з ХГС з наявністю ураження щитоподібної залози;
- 180 хворих на ХГС без ознак ураження щитоподібної залози.

Для діагностики позапечінкових проявів ХГС за необхідністю хворі були консультовані (амбулаторно або в стаціонарних умовах) лікарями гематологами (в 6 випадках проведено стернальну пункцію), нефрологами (в 1 випадку проведено морфологічне дослідження нирки), дерматологами, ревматологами, неврологами.

Всі пацієнти у період стаціонарного лікування одержували традиційне базисне лікування (дієту № 5, інфузійну терапію (за необхідністю), ентеросорбенти, ферментні препарати, лактулозу, гепатопротектори).

Для оцінки впливу комбінованої противірусної терапії на динаміку ознак змішаної кріоглобулінемії, функціональний стан ендотелію та спектральні параметри варіабельності ритму серця у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді було проаналізовано результати відповідного лікування 19 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією. Комбінована противірусна терапія проводилася різними препаратами інтерферону з препаратами рибавірину за загальноприйнятими схемами. Доза пегільованого інтерферону-α2a становила 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, доза пегільованого інтерферону-α2b була від 80 мкг до 120 мкг підшкірно 1 раз на тиждень. Стандартні інтерферони призначалися по 3 млн ОД внутрішньом'язово через день. Доза рибавірину становила від 800 до 1200 мг на добу щоденно залежно від маси тіла хворого та генотипу вірусу. Серед хворих, лікованих противірусними засобами, більшість (16 пацієнтів) лікувалися пегільованими інтерферонами, 3 пацієнти отримали терапію стандартними інтерферонами.

На 12-му тижні лікування оцінювали формування ранньої вірусологічної відповіді, про яку свідчило авіремія або зниження рівня віремії більш ніж на $2lg_{10}$ IU/ml, порівняно зі стартовим рівнем.

Залежно від формування ранньої вірусологічної відповіді хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією були розділені на групи:

- 11 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, у яких сформувалася рання вірусологічна відповідь;
- 8 пацієнтів з ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які не відповіли на комбіноване противірусне лікування ранньою вірусологічною відповіддю.

Для підвищення ефективності базисної патогенетичної терапії хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією призначались L-аргініну гідрохлорид та L-аргініну аспартат. Вибір цього засобу було обумовлено його фармакологічними властивостями. L-аргініну гідрохлорид є донатором NO, а також здатний здійснювати гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, що позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах. L-аргініну гідрохлорид призначався пацієнтам внутрішньовенно краплинно у 4,2 % розчині по 100,0 мл щоденно 10 днів поспіль, потім перорально L-аргініну аспартат по 5,0 мл 4 рази на добу протягом 2-х тижнів.

Залежно від отриманого патогенетичного лікування хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією були поділені на групи:

- 30 пацієнтів, які додатково до базисного лікування отримали L-аргініну гідрохлорид та L-аргініну аспартат (основна група);
- 37 хворих, які отримували лише базисну терапію (група порівняння).

Досліджувані групи хворих на ХГС, які отримували лікування, були репрезентативні за статтю, віком і спектром позапечінкових проявів.

Клінічне й лабораторне обстеження пацієнтів проводили в динаміці протягом всього періоду стаціонарного лікування. Для оцінки динаміки цих показників були враховані їх зміни при надходженні в інфекційний стаціонар та при виписці після завершення патогенетичного лікування.

2.2 Спеціальні методи дослідження

Зразки крові для проведення спеціальних біохімічних досліджень були взяті у пацієнтів у ранкові години натще (з 7.00 до 8.00), після центрифугування протягом 10 хвилин при 3000 об/хв відбирали сироватку й заморожували в силіконових пробірках Епендорфа при температурі мінус 30°С. Всі спеціальні дослідження здійснені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – д. мед. н., проф. Абрамов А.В., свідоцтво про атестацію № 039/14 від 25.06.2014 р.).

Спеціальні методи дослідження включали визначення вмісту в сироватці крові: ендотеліну-1 (DRG, USA); антинуклеарних антитіл (ANA) (MICROWELL ELISA, USA); ревматоїдного фактора IgM та IgG (ORGENTEC, Germany); кардіоліпіну IgM та IgG (MICROWELL ELISA, USA); циркулюючих імунних комплексів (Hycult biotech, USA); С-реактивного протеїну (DRG, USA) методом ІФА з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методик, запропонованих виробниками. ІФА виконано за допомогою імуноферментного аналізатора SIRIO S (Німеччина).

Для діагностики змішаної кріоглобулінемії спектрофотометричним методом визначали вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові. Використовували методику, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (pH=8,6) при 4˚С та 37˚С [404]. Для цього до 1,0 мл сироватки крові, підігрітої до температури +37 ˚С, додавали 1,0 мл нагрітого до такої ж температури 14 % розчину поліетиленгліколя, приготованого на основі фосфатно-сольового буфера. Пробу піддавали інкубації протягом 2 годин при температурі +37 ˚С, після чого центрифугували протягом 10 хвилин при 3000 об/хв. Супернатант відокремлювали від осаду та інкубували протягом 30 хвилин при температурі +37 ˚С, після чого вимірювали спектрофотометрично оптичну щільність (OD37) при довжині хвилі 500 нм (контроль – 7 % розчин

поліетиленгліколю). Після цього сироватку охолоджували протягом 1 години при температурі +4 ˚С та знову вимірювали оптичну щільність (OD4) при довжині хвилі 500 нм (контроль – 7 % розчин поліетиленгліколю). Вміст кріоглобулінів визначали шляхом вираховування різниці оптичної щільності розчину сироватки крові за формулою: ΔOD=OD4-OD37. Контрольну групу склали 30 здорових осіб. Змішані кріоглобуліни вважалися наявними за умов 2,5 опт.од. та вище. Дослідження виконано за допомогою спектрофотометра Libra S32PS (Німеччина).

Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові нітритів, що є стабільними метаболітами оксиду азоту [405]. Використовували реактиви: депротеінізатор (750 мг $ZnSO_4$ + 100 мг NaOH до 100 мл H_2O); реактив Грісса (10 мг у 90 мл 12,5 % оцтової кислоти).

Хід визначення: до 0,2 мл сироватки крові додавали 2,0 депротеінізатора та інкубували 15 хв при температурі 27-30 ^{0}С. Потім проби центрифугували при 1500 об/хв протягом 20 хв. Супернатант переносили у чисту пробірку і додавали 1 мл реактиву Грісса. Проби залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після цього спектрофотометрували при довжині хвилі 540 нм. Контролем були – 2 мл дистильованої води і 1 мл реактиву Грісса. Результат обчислювали згідно з калібрувальною кривою, яка будувалася в діапазоні значень 0-200 мкмоль/л:

Результат розраховували за формулою:

NO_x = Е (оптична щільність) х К.

Вміст нітритів виражали в мкмоль/л.

Хроматографічним методом визначали вміст L-аргініну у сироватці крові [406]. На лінію старту пластинки ,,Сілуфол” наносили 0,1-0,04 мл спиртового екстракту сироватки крові (2:1) і стандарт 10^{-5} М аргініну в спирті. Хроматограму поміщали в систему пропаном (7:3). Після проходження розчиннику 10 см пластину висушували і проявляли 1 % розчином аллоксана в діметилформаміді з наступним нагріванням при 100 ºС

у сушильній шафі (у R + 0,09). Потім пляму, відповідну L-аргініну, зішкреблювали у пробірку з 5 мл діметилформаміду. Вміст пробірки нагрівали 3 хвилини на водяній бані (100 °С). Далі центрифуговали 3 хвилини при 3000 об/хв. Проби спектрофотометрували при довжині хвилі 530 нм.

Результат розраховували за формулою:

$$\frac{A \times V \times C_o \times K}{A_o \times L \times 100},$$

де А – оптична щільність дослідного зразка,

Ао – оптична щільність стандарту,

V – об'єм аналізованого розчину,

Со – молярний вміст стандарту,

L – товщина шару кювети (1 см),

К – коефіцієнт перерахунку.

Вміст L-аргініну виражали в мкмоль/л.

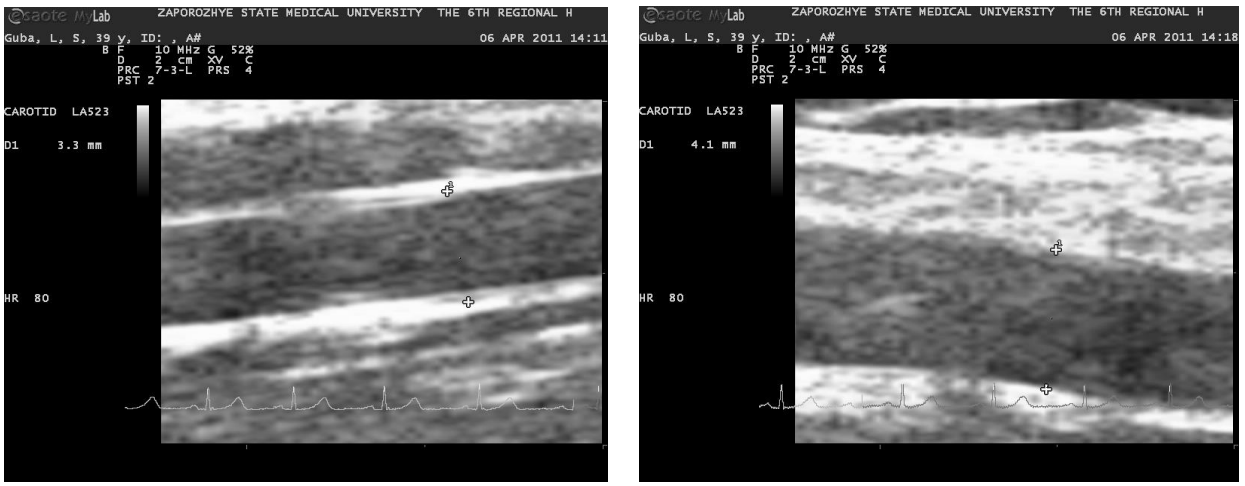
Для оцінки ендотеліальної функції проводили визначення ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії інструментальним методом – УЗД плечової артерії, з використанням ехолокації високої роздільної здатності правої плечової артерії, що з високим ступенем вірогідності відображає стан вазорегулюючої функції судинного ендотелію [407, 408]. Принцип методу полягає в тому, що до активації ендотеліального механізму призводить подразнення ендотелію внаслідок деформації судинної стінки в момент “гемодинамічного удару”, що виникає при швидкій декомпресії просвіта артерії. У відповідь на це виділяється ряд ендотелійзалежних вазоактивних медіаторів. УЗД проводилося згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивчення реактивності плечової артерії (2002 р.) до та після тимчасової оклюзії артерії манжетою тонометра [409]. УЗД плечової артерії проводилося натщесерце за допомогою лінійного датчика з частотою 12 Мгц на апараті “MyLab50 CV” (Італія). В горизонтальному

положенні пацієнта проводилася візуалізація плечової артерії в В-режимі на 3-5 см вище ліктьової ямки в подовжній площині у стані спокою. Проводили запис ехограми з вимірюванням внутрішнього діаметра плечової артерії в діастолі. Потім за допомогою манжетки тонометра створювали оклюзію артерії, створюючи в манжеті тиск у середньому на 50 мм рт. ст. вищий, ніж систолічний артеріальний тиск пацієнта. Протягом 5 хвилин утримувалася оклюзія плечової артерії. Потім протягом перших 30 секунд після декомпресії манжетки проводилася візуалізація плечової артерії в В-режимі на 3-5 см вище ліктьової ямки в поздовжній площині і запис ехограми з вимірюванням внутрішнього діаметра плечової артерії в діастолі (реактивна гіперемія). Проводилося визначення таких показників:

- внутрішній діаметр плечової артерії в стані спокою (мм);
- внутрішній діаметр плечової артерії після її тимчасової компресії манжеткою тонометра (мм);
- % гіперемії – відносне збільшення (зменшення) внутрішнього діаметра плечової артерії після тимчасової компресії (%) – ендотелійзалежна вазоділятація.

Ендотелійзалежну вазодилатацію розраховували як відношення змін діаметра на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, виражаючи у відсотках. Згідно загальноприйнятим стандартам, нормальна реакція плечової артерії відповідає збільшенню діаметра більше ніж на 10 %. (УЗД плечової артерії проведено в Університетській клініці ЗДМУ доцентом кафедри сімейної медицини, к. мед. н. Колесником М.Ю.).

На рисунку 2.1 продемонстровано нормальну реакцію плечової артерії на тимчасову оклюзію, а саме збільшення діаметра на 24,2 %, що свідчить про відсутність ультразвукових ознак дисфункції ендотелію.



A B

Рисунок 2.1 Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) здорової особи 39 років.

Для оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи проводили аналіз ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії. Дослідження ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії проводили з використанням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab-2000 за стандартною методикою. Програма реєстрації, зберігання, аналізу та інтерпретації параметрів серцевого ритму CardioLab-2000 працює в середовищі операційної системи Windows і дозволяє здійснювати детальний спектральний аналіз характеристик ВРС відповідно до протоколу Робочої групи Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [297, 410]. Аналізували наступні спектральні характеристики ВРС.

- Total power, мс2 – дисперсія R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000-0,400 Гц (загальна потужність спектра нейрогуморальної регуляції, що характеризує сумарну дію всіх спектральних компонентів);
- VLF, мс2 – потужність у діапазоні дуже низьких частот – 0,003-0,040 Гц (вплив гуморальних факторів);
- LF, мс2 – потужність у діапазоні низьких частот 0,040-0,150 Гц (симпатична активність);

- HF, мс2 – потужність у діапазоні високих частот – 0,150-0,400 Гц (функціональна активність парасимпатичного відділу);
- LF norm, HF norm, % – відносні показники, які відображають внесок кожного спектрального компонента в спектр нейрогуморальної регуляції;
- LF/HF – відношення LF/HF (індекс вегетативного балансу).

Для оцінки якості життя хворих на ХГС застосовували шкалу SF-36 – опитувальник, що характеризує суб'єктивну оцінку пацієнтами свого стану та є сукупністю параметрів, які відображають зміни перебігу хвороби з оцінкою фізичного стану, психологічного благополуччя, соціальних відносин, функціональних здібностей, яка основана на суб'єктивному сприйнятті самого хворого [411]. Опитувальник SF-36 включає 36 питань, що об'єднані в 11 розділів для оцінки 8 сфер загального благополуччя, та складений таким чином, що більш висока оцінка вказує на кращу якість життя. Кількісно оцінювали такі показники:

1) General Health (GH) – загальний стан здоров'я – оцінка хворим свого стану здоров'я на момент опитування й перспектив лікування.

2) Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування, що відображає ступінь, в якому здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходинках, перенесення тягаря).

3) Role-Physical (RP) – вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання щоденної звичайної діяльності).

4) Role-Emotional (RE) – вплив емоційного стану на рольове функціонування, що передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи та щоденної звичайної діяльності (зокрема збільшення часу, зменшення об'єму виконаної роботи, зниження якості її виконання).

5) Social Functioning (SF) – соціальне функціонування, що визначається ступенем, в якому фізичний або емоціональний стан обмежує соціальну активність, насамперед спілкування.

6) Bodily Pain (BP) – інтенсивність болю та її вплив на здатність займатися щоденною діяльністю, зокрема виконувати звичайну домашню роботу.

7) Vitality (VT) – життєздатність, що має на увазі відчуття себе повним сил та енергії або навпаки.

8) Mental Health (MH) – самооцінка психічного здоров'я, що характеризує настрій, зокрема наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій.

Для оцінки результатів спеціальних досліджень у хворих на ХГС сформована контрольна група, в яку ввійшло 30 здорових людей. Введення осіб контрольної групи в дослідження було за випадковою ознакою, інформованою письмовою згодою, сформовані групи близькі за віком, статтю, не мали фонових супутніх захворювань.

Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол засідання № 4 від 22 травня 2014 р.).

2.3 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Статистична обробка проведена на кафедрі охорони здоров'я, соціальної медицини та лікарсько-трудової експертизи Запорізького державного

медичного університету (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Клименко В.І.).

Всі спеціальні результати досліджень представлені у вигляді Me (Q_{25} – Q_{75}), де Me – медиана, Q_{25} – нижній квартиль, Q_{75} – верхній квартиль. При порівнянні ознак в декількох (три та більше) незалежних вибірках спочатку використовували аналіз за Краскелом-Уолісом, при наявності достовірних ($p<0,05$) відмінностей проводили оцінку достовірності різниці ознак між вибірками застосовуючи критерій Манна-Уітні. Для оцінки достовірності різниці якісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували метод хі-квадрат (χ^2). Для оцінки достовірності різниці ознак між двома залежними вибірками, застосовували непараметричний критерій Вілкоксона. Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчислення коефіцієнту кореляції (r), враховували характер і силу кореляційного зв'язку. Зв'язок між показниками вважався слабким при $r < 0,3$, помірним при $0,3 < r < 0,7$, сильним при $r > 0,7$.

При статистичній обробці отриманих даних було використано також дискримінантний аналіз – метод багаторівневої статистики, який дозволяє віднести об'єкт з відповідним набором даних до одного з відомих класів. Наведений метод був використаний з діагностичною метою для визначення найбільш інформативних лабораторних параметрів (біохімічних показників функції печінки, імунної та ендотеліальної функції), зміни яких асоціюються з появою клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС. За результатами проведеного дискримінантного аналізу обчислювали лямбду Уілкса та покроково виділяли найбільш інформативні лабораторні параметри, для яких рівень значимості за F-критерієм Фішера $p<0,05$. В подальшому обраховували коефіцієнти для відповідних лабораторних параметрів імунної та ендотеліальної функції, біохімічних показників функції печінки та формували лінійну дискримінантну функцію (ЛДФ) для групи пацієнтів із маніфестацією клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому ($ЛДФ_1$) та відсутністю цих проявів ($ЛДФ_0$).

Для оцінки перебігу ХГС, а саме ймовірної появи клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС, в кожну з отриманих формул слід підставити закодовані інформативні ознаки, які мають місце у конкретного хворого, обчислити їх та порівняти отримані результати. Оцінка найбільш вірогідного віднесення хворого до певної групи проводиться за результатами такого порівняння і, якщо $ЛДФ_0 > ЛДФ_1$, то зміни зазначених параметрів асоціюються з низькою ймовірністю появи клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, а при $ЛДФ_0 < ЛДФ_1$ – асоціюються з високою ймовірністю появи зазначених вище клінічних ознак.

Для оцінки прогностичної значимості окремих лабораторних параметрів в маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС застосовували статистичний аналіз Каплана-Майєра. Різницю в термінах появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС окремих груп (однофакторний аналіз) оцінювали за допомогою long-rank критерію. При проведенні цього аналізу середній період спостереження за хворими на ХГС склав 31,4 тижня. Рівень значущості визначали за $p<0,05$. [412-414].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

3.1 Спектр позапечінкових проявів у хворих на ХГС

Аналіз спектру позапечінкових проявів у 305 хворих на ХГС показав, що в більшості пацієнтів мали місце біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії (237 – 77,7 %). Проте маніфестацію клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому виявлено лише у частини пацієнтів. Так, на виражену постійну загальну слабкість скаржилися 132 (43,3 %) хворих, артралгії – 111 (36,4 %), ознаки судинної пурпури у вигляді геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту було зафіксовано у 28 (9,2 %) пацієнтів, а формування тріади Мельтцера – у 27 (8,9 %) хворих. Ураження нирок з розвитком гломерулонефриту було діагностовано у 15 (4,9 %) пацієнтів.

Ураження шкіри та слизових оболонок очей характеризувалося розвитком сухого синдрому у 43 (14,1 %) пацієнтів, позапечінкові прояви дерматологічного характеру також були представлені розвитком червоного плоского лишаю – у 8 (2,6 %) хворих, пізньої шкірної порфірії – у 6 (2,0 %), у двох випадках виявлені сітчасте ліведо (0,7 %) й вузлова еритема (0,7 %).

Гематологічні позапечінкові прояви ХГС характеризувалися розвитком В-клітинної НХЛ – у 4 (1,3 %) хворих та маніфестацією імунної тромбоцитопенії – у 1 (0,3 %) пацієнта.

У 4 (1,3 %) пацієнтів з ХГС виявлено ураження нервової системи з розвитком сенсорної полінейропатії. Синдром Рейно було діагностовано у 5 (1,6 %) хворих на ХГС.

Серед позапечінкових проявів ендокринного характеру у хворих на ХГС було зафіксовано розвиток цукрового діабету 2-го типу – у 24 (7,9 %) пацієнтів. Ознаки ураження щитоподібної залози були діагностовані у 44

(19,6 %) пацієнтів з 225 обстежених на показники тиреоїдного статусу. Ураження легень відзначено у 1 (0,3 %) хворого на ХГС.

3.2 Клініко-біохімічна характеристика хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією

3.2.1 Характеристика хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії

Для проведення аналізу клініко-лабораторних даних групи хворих були сформовані таким чином: I група – 68 (22,3 %) пацієнтів без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії; II група – 105 (34,4 %) хворих з наявністю лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії; III група – 104 (34,1 %) пацієнтів з наявністю біохімічних та окремих клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії; IV група – 28 (9,2 %) хворих з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та клінічною маніфестацією геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера.

Серед хворих I групи, які не мали біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, у кожного четвертого пацієнта були астеновегетативні прояви у вигляді помірно вираженої слабкості, що виникала періодично, в поодиноких випадках розвинулися сухий синдром, червоний плоский лишай, вузлова еритема. Ураження щитоподібної залози було виявлено у кожного десятого пацієнта за відсутності біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (табл. 3.1).

За наявності у хворих на ХГС біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та відсутності чітких клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (II група), такі клінічні ознаки, як періодична помірна слабкість, сухий синдром, червоний плоский лишай, а також лабораторні ознаки ураження щитоподібної залози, реєструвалися з аналогічною частотою ($p>0,05$), порівняно з хворими на ХГС I групи, які не

мали біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Проте такі позапечінкові прояви, як пізня шкірна порфірія та цукровий діабет 2-го типу, почали реєструватися у хворих на ХГС лише за умов появи біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота виявлення позапечінкових проявів у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, абс. (%)

Ознака	Хворі на ХГС (n=305)			
	I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Загальна слабкість	17 (25,0)	38 (36,2)	104 (100) *	28 (100) *
Артралгії	-	-	84 (80,8)	27 (96,4) **
Геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт	-	-	-	28 (100)
Тріада Мельтцера	-	-	-	27 (96,7)
Ураження нирок	-	-	10 (9,6)	5 (17,9)
Сенсорна полінейропатія	-	-	3 (2,9)	1 (3,6)
Синдром Рейно	-	-	3 (2,9)	2 (7,1)
Сітчасте ліведо	-	-	1 (0,96)	1 (3,6)
Сухий синдром	2 (2,9)	7 (6,7)	28 (26,9) *	6 (21,4) *
Вузлова еритема	1 (1,5)	-	1 (0,96)	-
Пізня шкірна порфірія	-	1 (0,9)	3 (2,9)	2 (7,1)
Червоний плоский лишай	1 (1,5)	1 (0,9)	6 (5,8)	-

Продовження таблиці 3.1

Фіброзний альвеоліт	-	-	-	1 (3,6)
В-клітинна НХЛ	-	-	3 (2,9)	1 (3,6)
Імунна тромбоцитопенія	-	-	1 (0,9)	-
Ураження щитоподібної залози	7 (10,3)	13 (12,4)	19 (18,3)	5 (17,9)
Цукровий діабет 2-го типу	-	9 (8,6)	12 (11,5)	3 (10,7)

Примітки: 1. * - різниця достовірна ($p<0,05$-$0,01$) порівняно з хворими II групи; 2. ** - різниця достовірна ($p<0,05$-$0,01$) порівняно з хворими III групи. Достовірність різниці між групами хворих обчислена за критерієм χ^2.

У хворих на ХГС III групи, які вже мали клінічну маніфестацію окремих проявів кріоглобулінемічного синдрому, зокрема виражену загальну слабкість, що турбувала постійно (100 %), в більшості випадків артралгії (80,8 %), проте ще не відбулося маніфестації клінічних проявів судинної пурпури, а саме геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, діагностовано наявність широкого спектру інших позапечінкових проявів ХГС. Насамперед слід зазначити появу ознак ураження нирок в рамках кріоглобулінемічного синдрому майже у кожного десятого пацієнта цієї групи. Частіше, ніж у пацієнтів II групи, реєструвався сухий синдром (26,9 % проти 6,7 %, $\chi^2=15,38$, $p<0,01$). При цьому частота розвитку позапечінкових проявів ендокринного характеру, а саме ураження щитоподібної залози та цукрового діабету 2-го типу, не відрізнялася ($p>0,05$) від попередніх груп хворих. У хворих на ХГС III групи було зафіксовано низку позапечінкових проявів, що не реєструвалися в I та II групах пацієнтів, зокрема сенсорна полінейропатія, синдром Рейно, сітчасте ліведо, В-клітинна НХЛ (табл. 3.1).

Всі хворі на ХГС IV групи мали клінічну маніфестацію геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, що характеризувалася наявністю на шкірі

нижніх кінцівок множинних геморагічних висипань діаметром від 1 до 7 мм. У одного хворого ці елементи виявлялися не лише на шкірі нижніх кінцівок, але й на шкірі стегон і тулуба. На момент включення в дослідження у 10 хворих ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з'явилися вперше, а у 18 пацієнтів васкуліт вже мав рецидивний перебіг, про що свідчила наявність не лише геморагічних елементів висипу, але й множинні пігментні плями.

На тлі вираженої постійної загальної слабкості у всіх хворих IV групи, розвиток артралгій виявлявся частіше, ніж у хворих III групи (96,4 % проти 80,8 %, χ^2=4,04, p<0,05). Тріада Мельтцера була розпізнана в більшості хворих цієї групи – у 27 (96,4 %). Ураження нирок у хворих IV групи виявилося у 17,9 % хворих. Порівняно з хворими II групи, у IV групі частіше реєструвався сухий синдром (21,4 % проти 6,7 %, χ^2=5,46, p<0,05). Ураження нирок, сенсорна полінейропатія, синдром Рейно, сітчасте ліведо та В-клітинна НХЛ реєструвалися лише за наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, проте частота розвитку цих проявів у хворих III та IV груп не відрізнялася. Не встановлено взаємозв'язків позапечінкових проявів ендокринного характеру з розвитком змішаної кріоглобулінемії. Частота уражень щитоподібної залози та цукрового діабету 2-го типу не відрізнялася у хворих обох груп (табл. 3.1).

На рисунку 3.1 показані шкірні прояви HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворої Б., 1958 р. н. (карта стаціонарної хворої № 1026), що мав рецидивний перебіг протягом останніх 4-х років. Маніфестація геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту відбулася на тлі тривалого перебігу ХГС, HCV 1b генотипу (протягом 7 років з моменту етіологічного підтвердження діагнозу) й супроводжувалася вираженою загальною слабкістю та артралгіями (тріада Мельтцера). Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворої склав 4,6 опт. од.

Рисунок 3.1 Шкірні прояви рецидивного HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворої Б., 1958 р. н.

На рисунку 3.2 наведено наявність HCV-асоційованого сітчастого ліведо у хворого Б., 1956 р.н. (карта стаціонарного хворого № 6950). Маніфестація цих шкірних проявів зареєстрована через 4 роки після етіологічного підтвердження ХГС та виникла на тлі наявності змішаних кріоглобулінів у сироватці крові (3,78 опт. од.) й окремих клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, а саме вираженої загальної слабкості й артралгій. Крім клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворого було діагностовано цукровий діабет 2-го типу.

Аналіз кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів у хворих на ХГС у взаємозв’язку з ознаками клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому показав прямий взаємозв’язок підвищення рівня змішаних кріоглобулінів у сироватці крові з маніфестацією та ступенем виразності клінічної симптоматики кріоглобулінемічного синдрому. Найвищим виявився вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС IV групи, які мали клінічні прояви геморагічного кріоглобулінемічного вакуліту. Рівень змішаних кріоглобулінів у пацієнтів IV групи перевищував

відповідний показник пацієнтів III групи на 21,9 %, а у хворих II групи – на 31,6 % (табл. 3.2).

Рисунок 3.2 Шкірні прояви HCV-асоційованого сітчастого ліведо у хворого Б., 1956 р.н.

Порівняльний аналіз показав прямий взаємозв’язок тривалості захворювання з клінічною маніфестацією ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту та формуванням тріади Мельтцера. Тривалість ХГС у хворих IV групи виявилася більшою, ніж у хворих II групи, які мали лише біохімічні ознаки кріоглобулінемії (табл. 3.3). Крім того, виявлено прямий корелятивний зв’язок між тривалістю ХГС з моменту етіологічного підтвердження діагнозу та кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів ($r= +0,38$, $p=0,046$).

Таблиця 3.2

Порівняння кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, Me ($Q_{25} – Q_{75}$)

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=305)			
		I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Змішані кріоглобу-ліни, опт. од	< 2,5	2,1 (1,9 – 2,2)	3,8 (3,2 – 4,1)	4,1 (3,7 – 4,7) *	5,0 (4,1 – 5,3) * **

Примітки: 1. * - різниця достовірна (p=0,0001-0,0003) порівняно з хворими II групи; 2. ** - різниця достовірна (p=0,0003) порівняно з III групою хворих, за критерієм Манна-Уітні.

Таблиця 3.3

Порівняння тривалості ХГС залежно від наявності та ступеня виразності клінічної маніфестації змішаної кріоглобулінемії, Me ($Q_{25} – Q_{75}$)

Показник	Хворі на ХГС (n=305)			
	I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Тривалість ХГС, роки	2,5 (2,0 – 5,0)	3,0 (2,0 – 6,0)	3,0 (2,0 – 6,0)	5,0 (2,8 – 7,5) *

Примітка: * - різниця достовірна (p=0,049) порівняно з хворими II групи, за критерієм Манна-Уітні.

Аналіз основних біохімічних параметрів показав наявність більш вираженої мезенхімально-запальної реакції у хворих на ХГС за умов наявності змішаної кріоглобулінемії. Показник тимолової проби виявився вищим у хворих III та IV груп, які мали клінічні ознаки кріоглобулінемічного синдрому, порівняно з хворими I групи, в сироватці крові яких не було

змішаних кріоглобулінів, і порівняно з пацієнтами II групи, які мали лише біохімічні ознаки кріоглобулінемії за відсутності відповідних клінічних проявів (табл. 3.4). До того ж, підвищення показника тимолової проби було частіше у хворих II групи (χ^2=8,23, p<0,01), III групи (χ^2=18,90, p<0,01) та IV групи (χ^2=17,80, p<0,01), порівняно з хворими I групи, які не мали ознак кріоглобулінемії. Найчастіше цей показник був підвищеним у пацієнтів з клінічними ознаками геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (IV група), порівняно з хворими III групи (χ^2=5,24, p<0,05), які мали окремі клінічні прояви змішаної кріоглобулінемії. Взаємозв'язок мезенхімально-запальної реакції зі ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії підтверджувала пряма кореляція між показником тимолової проби та кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів (r= +0,44, p=0,001).

Таблиця 3.4

Порівняння показників печінкових проб та протеїнограми у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Хворі на ХГС (n=305)			
	I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,7 (15,2 – 23,4)	18,3 (15,5 – 24,0)	17,6 (15,0 – 22,6)	17,8 (15,0 – 26,1)
Активність АлАТ, ммоль/год.л	1,8 (1,3 – 2,4)	2,0 (1,2 – 2,9)	1,8 (1,2 – 2,9)	2,0 (1,1 – 2,8)
Тимолова проба, од	3,1 (1,8 – 4,2)	3,7 (2,5 – 6,0) *	4,5 (2,8 – 6,7) * **	5,7 (3,9 – 8,0) * **

Продовження таблиці 3.4

Активність лужної фосфатази, нмоль/с.л	1757,6 (1334,2 – 2148,2)	2051,5 (1452,5 – 2905,0) *	2014,5 (1475,5 – 2538,8) *	1827,3 (1245,0 – 2582,1) *
Загальний білок, г/л	73,6 (69,5 – 76,5)	73,0 (68,1 – 77,0)	71,3 (66,5 – 76,3)	68,0 (63,6 – 73,1) * **
Альбуміни, %	58,5 (56,0 – 61,2)	54,0 (48,5 – 59,0) *	53,0 (47,0 – 57,1) *	49,0 (38,0 – 54,1) * ** ***
α 1, %	5,0 (4,1 – 7,0)	5,0 (4,0 – 6,5)	5,0 (4,1 – 7,0)	5,0 (3,7 – 7,0)
α 2, %	9,0 (8,0 – 10,0)	9,0 (8,0 – 10,0)	9,0 (8,0 – 10,0)	9,0 (8,0 – 9,0)
β, %	10,0 (9,0 – 10,0)	10,0 (9,0 – 11,5)	10,0 (10,0 – 11,0)	10 (9,0 – 11,0)
γ, %	17,0 (15,0 – 19,0)	20,0 (17,0 – 24,0) *	21,0 (17,0 – 25,0) *	22,0 (19,0 – 29,0) *

Примітки: 1. * - різниця достовірна (p=0,0001-0,01) порівняно з хворими I групи; 2. ** - різниця достовірна (p=0,003-0,02) порівняно з II групою хворих; 3. *** - різниця достовірна (p=0,04) порівняно з III групою хворих. Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

У хворих на ХГС за наявності змішаної кріоглобулінемії біохімічні ознаки внутрішньопечінкового холестазу були більш виражені. Активність лужної фосфатази у хворих II, III та IV груп виявилася достовірно вище, ніж у пацієнтів I групи, в сироватці крові яких не було змішаних кріоглобулінів (табл. 3.4). Виявлену закономірність підтверджувало частіше підвищення активності лужної фосфатази у хворих на ХГС II групи (χ^2=9,36, p<0,01), III групи (χ^2=7,38, p<0,01) та IV групи (χ^2=3,96, p<0,05), порівняно з пацієнтами I групи. Крім того, виявлену закономірність відображав прямий корелятивний

зв'язок між активністю лужної фосфатази в сироватці крові з вмістом змішаних кріоглобулінів (r= +0,45, p=0,032).

Аналіз протеїнограми показав найбільші зміни у хворих на ХГС з ознаками клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Так, у хворих IV групи біохімічні ознаки диспротеїнемії характеризувалися вищим, ніж у хворих I групи, вмістом γ-глобулінів, при нижчому вмісту альбумінів не лише порівняно з пацієнтами I групи, але й з хворими II та III груп. Лише у хворих IV групи вищезазначені зміни супроводжувалися й зниженням вмісту загального білка в сироватці крові, порівняно з I та II групами пацієнтів (табл. 3.4). Виявлені закономірності в показниках протеїнограми у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії підтверджували кореляції між вмістом змішаних кріоглобулінів та γ-глобулінів (r= +0,47, p=0,001), а також між вмістом змішаних кріоглобулінів та альбумінів (r= -0,41, p=0,001).

За результатами проведеного аналізу не було статистично значущої різниці активності АлАТ в сироватці крові у хворих на ХГС досліджуваних груп (табл. 3.4). Крім того, аналіз структури цитолітичного синдрому підтвердив відсутність залежності виразності цитолітичного синдрому від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії. Так, нормальна активність АлАТ в сироватці крові реєструвалася у хворих на ХГС I, II, III та IV груп в 11 (16,1 %), 10 (9,5 %), 14 (13,5 %) та 5 (17,9 %) відповідно; підвищення активності цього ферменту до 3-х норм було виявлено у 31 (45,6 %), 45 (42,9 %), 42 (40,4 %) та 11 (39,3 %) хворих; збільшення активності АлАТ в сироватці крові від 3-х до 10-ти норм спостерігали у 25 (36,8 %), 48 (45,7 %), 46 (44,2 %) та 12 (42,8 %) пацієнтів відповідно. Високу активність запального процесу з підвищенням активності цього ферменту більше 10 норм відзначено в поодиноких випадках: у 1 (1,5 %) хворого I групи, у 2 (1,9 %) – II групи та у 2 (1,9 %) – III групи.

У хворих III та IV груп, які мали клінічні ознаки змішаної кріоглобулінемії, виявлені більш виражені зміни в показниках гемограми.

Так, показники анемії та тромбоцитопенії у хворих на ХГС III та IV груп виявилися достовірно нижчими, порівняно з пацієнтами I і II груп. Крім того, при маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих IV групи кількість тромбоцитів була нижче, ніж у III групі (табл. 3.5). Вищезазаначену закономірність підтверджували корелятивні взаємозв'язки між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів і рівнем тромбоцитопенії (r= -0,47, p=0,001) й збільшенням ШОЕ (r= +0,31, p=0,042).

Таблиця 3.5

Порівняння гемограми у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Хворі на ХГС (n=305)			
	I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Еритроцити, $x10^{12}$/л	4,4 (4,2 – 4,7)	4,5 (4,1 – 4,8)	4,2 (3,6 – 4,3) * **	3,9 (3,3 – 4,5) * **
Гемоглобін, г/л	141,0 (130,0 – 150,0)	142,0 (127,0 – 155,0)	130,0 (120,0 – 138,0) * **	118,5 (110,0 – 142,0) * **
Лейкоцити, $x10^9$/л	4,2 (3,8 – 5,6)	4,5 (3,9 – 5,6)	4,1 (3,7 – 5,0)	4,2 (3,0 – 5,6)
Тромбоцити, $x10^9$/л	205,0 (187,0 – 239,0)	213,0 (180,0 – 252,0)	185,5 (157,5– 224,5) * **	155,5 (132 – 192) * ** ***
ШОЕ, мм/год	5,0 (3,0 – 11,0)	6,0 (3,0 – 15,0)	13,0 (6,0 – 20,0) * **	10,0 (4,0 – 20,0) *

Примітки: 1. * - різниця достовірна (p=0,0001-0,01) порівняно з хворими I групи; 2. ** - різниця достовірна (p=0,0002-0,01) порівняно з II групою хворих; 3. *** - різниця достовірна (p=0,02) порівняно з III групою хворих. Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

За результатами УЗД органів гепатобіліарної системи було відзначено, що у хворих на ХГС з наявністю як лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, так і клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому частіше виявлялися дифузні зміни паренхіми печінки. Так, частота виявлення цих змін у пацієнтів II групи (χ^2=12,56, p<0,01), III групи (χ^2=7,28, p<0,01) та IV групи (χ^2=6,91, p<0,01) виявилася вище, ніж у пацієнтів I групи. Збільшення розмірів селезінки (χ^2=9,17, p<0,01) та ознаки портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени (χ^2=14,17, p<0,01) частіше виявлялося у пацієнтів IV групи, порівняно з хворими I групи (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Порівняння результатів УЗД органів гепатобіліарної системи у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, абс. (%)

Ознака	Хворі на ХГС (n=305)			
	I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Збільшення розмірів печінки	28 (41,2)	40 (38,1)	32 (30,8)	13 (46,4)
Дифузні зміни паренхіми печінки	31 (45,6)	76 (72,4) *	69 (66,3) *	21 (75,0) *
Збільшення розмірів селезінки	15 (22,1)	34 (32,4)	30 (28,8)	15 (53,6) *
Ознаки портальної гіпертензії	4 (5,9)	8 (7,6)	20 (19,2) *	10 (35,7) *
Дифузні зміни паренхіми підшлункової залози	20 (29,4)	35 (33,3)	38 (36,5)	10 (35,7)
Асцит	-	-	-	1 (3,6)

Примітка. * - різниця достовірна (p<0,01) порівняно з хворими I групи. Обчислено за критерієм χ^2.

Наводимо клінічне спостереження. Хворий Б., 1966 р. н. (карта стаціонарного хворого № 2950), діагноз ХГС був встановлений в 2012 році. З анамнезу відомо, що в 2009 році вперше на шкірі гомілок з'явилася незначна кількість елементів висипу, помірно виражена слабкість. Звернувся до терапевта, при обстеженні було виявлено позитивний ревматоїдний фактор, підвищення активності АлАТ у сироватці крові та показника тимолової проби, проте обстеження на маркери вірусних гепатитів не було проведено. В 2012 році кількість елементів висипу різко збільшилося, висип з'явився на шкірі стегон та тулуба, постійно турбувала виражена загальна слабкість, швидка втомлюваність, з'явилися артралгії, хворий відзначив схуднення на 7 кг. При обстеженні хворого в гемограмі виявлено лейкопенію до $3,6x10^9$/л та зміни в печінкових пробах: загальний білірубін 20,1 мкмоль/л, активність АлАТ 2,7 ммоль/год.л, тимолова проба 5,0 од., підвищення лужної фосфатази до 3054,1 нмоль/с.л. Подальше обстеження в умовах гепатологічного центру КУ "ОІКЛ" ЗОР на маркери вірусних гепатитів у крові показало позитивні anti-HCV методом ІФА та HCV-RNA, 1b генотип методом ПЛР. При огляді було виявлено множинні геморагічні елементи висипу на шкірі гомілок, стегон, тулуба діаметром від 1 до 5 мм, а також значну кількість пігментних плям (рис. 3.3). Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 4,12 опт. од.

При УЗД було виявлено збільшення розмірів печінки на 1,5 см, дифузні зміни паренхіми печінки, збільшення розмірів селезінки на 1 см. Проведений фібротест дав змогу зареєструвати стадію ХГС F 4 та активність запального процесу в печінці А 3.

Подальше обстеження хворого показало наявність HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози з розвитком субклінічного гіпотиреозу. Показники тіреоїдного статусу виявилися такі: вміст тіреотропного гормону був підвищений до 5,31 mIU/l, вміст вільного трийодтироніну знижений до 0,8 pg/ml при кількісному вмісті вільного

тироксину в межах референтних значень і за відсутності антитіл до тиреоглобуліну й тиреоїдної пероксидази.

Рисунок 3.3 Шкірні прояви рецидивного HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворго Б., 1966 р. н.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворого на ХГС в клінічній симптоматиці превалювали позапечінкові прояви, а саме рецидивний геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт з ураженням шкіри та формуванням тріади Мельтцера. При цьому HCV-асоційований кріоглобулінемічний синдром поєднувався з іншим позапечінковим проявом, а саме з HCV-асоційованим ураженням щитоподібної залози з розвитком субклінічного гіпотиреозу.

Таким чином, у хворих на ХГС має місце широкий спектр позапечінкових проявів, серед яких домінуючим є розвиток змішаної кріоглобулінемії з формуванням кріоглобулінемічного синдрому з

ураженням шкіри, суглобів, формуванням тріади Мельтцера, а також у ряду хворих залучення в патологічний процес інших органів і систем, насамперед нирок. При маніфестації клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому спектр позапечінкових проявів розширюється за рахунок інших уражень шкіри, нервової системи, легень. Однак частота ураження органів ендокринної системи не залежить від наявності та ступеня виразності ознак змішаної кріоглобулінемії. Прогресування кріоглобулінемічного синдрому супроводжується більш вираженою мезенхімально-запальною реакцією, внутрішньопечінковим холестазом, порушеннями в протеїнограмі, розвитком анемії та тромбоцитопенії та більш значними змінами сонографічних параметрів за результатами УЗД органів гепатобіліарної системи.

3.2.2 Клінічна характеристика хворих на ХГС з ураженням нирок у рамках кріоглобулінемічного синдрому

Ураження нирок з розвитком гломерулонефриту, асоційованого з хронічною HCV-інфекцією, було виявлено у 15 (4,9 %) хворих, залучених у дослідження. Вік хворих коливався від 31 до 60 років, в середньому склав (42,5±2,9) роки. Серед цих пацієнтів чоловіків було 12, жінок – 3. Всі хворі проходили обстеження та лікування в гепатологічному центрі КУ “ОІКЛ” ЗОР та в умовах нефрологічного відділення КУ “ОКЛ ЗОР”.

У 12 (3,9 %) хворих хронічний гломерулонефрит і ХГС були діагностовані одночасно при первинному зверненні за медичної допомогою. У цих пацієнтів протягом 3-8 місяців до звернення з’являлися скарги печінкового та позапечінкового характеру з переважанням останніх. Слід зазначити, що серед цих хворих кожен другий (6) вказував на перенесений раніше гострий вірусний гепатит нез’ясованої етіології за 15-23 роки до теперішнього захворювання, при цьому в той же час ці пацієнти відзначали масивні інвазивні втручання, а саме операції, травми, опіки, що супроводжувалися гемотрансфузіями.

У 2 (0,7 %) пацієнтів ураження нирок, ймовірно HCV-асоційоване, виникло через 5 і 7 років перебігу ХГС з моменту етіологічного підтвердження діагнозу. У цих випадках за рік до розвитку гломерулонефриту відбулася маніфестація HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з ураження шкіри та суглобів.

У 1 хворого перші клінічні прояви захворювання характеризувалися розвитком геморагічного васкуліту з ураженням шкіри, суглобів і нирок, а також наявністю цитолітичного синдрому, що розвинулися через 2 роки після оперативного втручання та гемотрансфузій з приводу кровотечі з виразки 12-типалої кишки. Проте обстеження на маркери вірусних гепатитів й відповідно підтвердження ХГС відбулося аж через 5 років.

Хворі на ХГС з ураженням нирок скаржилися на виражену слабкість й швидку втомлюваність (15), у кожного третього пацієнта ураження нирок відбулося на тлі клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з характерними шкірними висипаннями на нижніх кінцівках й артралгій (5). Пацієнти також скаржилися на тяжкість у правому підребер'ї (4), нудоту й зниження апетиту (3), тривалий субфебрилітет (5), зниження маси тіла (3), періодичні носові кровотечі (2), свербіж шкіри (1).

У більшості хворих (13) було виявлено збільшення розмірів печінки на 2-5 см, що при подальшому дослідженні підтверджено результатами УЗД, яке показало також наявність дифузних змін паренхіми печінки (11), збільшення розмірів селезінки у кожного четвертого хворого (4) та появу ознак портальної гіпертензії і розширення селезінкової вени у кожного п'ятого пацієнта (3). Проте аналіз печінкових проб показав нормальну активність АлАТ у сироватці крові у половини хворих з HCV-асоційованим ураженням нирок (8), у 6 хворих активність цього ферменту коливалася в межах від 0,9 до 1,7 ммоль/год.л, лише у 1 пацієнта перевищила 3-и норми й склала 4,4 ммоль/год.л. Ознаки мезенхімально-запального процесу з високим рівнем тимолової проби (від 7,7 до 20,0 од.) було визначено у 7 хворих,

підвищення вмісту загального білірубіну до 30,0 мкмоль/л – лише в 1 випадку.

Серед ознак ренальної симптоматики було виявлені такі: набряки нижніх кінцівок (7), в 1 випадку набряки були генералізованого характеру, симптоматичну артеріальну гіпертензію у половини хворих (8). За результатами проведених обстежень у хворих було діагностовано хронічний гломерулонефрит. У всіх хворих на ХГС з ураженням нирок виявлялася протеїнурія в межах від 0,26 до 6,6 г/л, яка у кожного третього пацієнта (5) перевищувала 1 г/добу. У всіх хворих у сечі знайдено еритроцити: у 11 пацієнтів від 6 до 40 в полі зору, а у 4 хворих – в 2/3 полях зору. Зміни в загальному аналізі сечі супроводжувалися у 10 пацієнтів підвищенням вмісту креатинину крові до 149-1290 мкмоль/л та сечовини крові до 8,6-30,0 ммоль/л. При ультразвуковому дослідженні нирок у всіх хворих відзначено дифузні зміни їх паренхіми. В 2-х випадках за умов тяжкого ураження нирок проводився гемодіаліз.

В гемограмі хворих на ХГС з наявністю ураження нирок в рамках змішаної кріоглобулінемії розвиток анемії виявлено у 14 пацієнтів (зі зниженням кількісного вмісту еритроцитів від 3,9 до $2{,}0 \times 10^{12}$/л) та гемоглобіну (від 112 до 71 г/л); лейкопенію – у 7 хворих (від 3,7 до $3{,}0 \times 10^{9}$/л); тромбоцитопенію – в 4 випадках (від 126 до 50×10^{9}/л).

У всіх хворих на ХГС з ураженням нирок розвиток гломерулонефриту відбувався на тлі біохімічних або клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії з підвищенням вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові від 3,5 до 5,0 опт. од., в середньому до (4,21±0,13) опт. од. при референтних значеннях нижче за 2,5 опт. од. У кожного третього хворого мала місце клінічна маніфестація кріоглобулінемічного синдрому з формуванням тріади Мельтцера. Ураження нирок за HCV-асоційованої кріоглобулінемії поєднувалося з розвитком інших позапечінкових проявів, а саме ураженням щитоподібної залози (4),

розвитком цукрового діабету 2-го типу (2), сенсорної полінейропатії (1), синдрому Рейно (1).

З урахуванням невисокої частоти реєстрації ураження нирок при хронічній HCV-інфекції та складності діагностики наводимо **власні клінічні спостереження**.

Хворому Т., 1981 р. н. (карта стаціонарного хворого № 18075), діагноз "хронічна хвороба нирок I стадії, гломерулонефрит, асоційований з ХГС, нефротичний синдром" був встановлений у 2012 році в нефрологічному відділенні КУ "ОКЛ" ЗОР. З анамнезу стало відомо, що протягом останніх 6-ти місяців відзначав виражену слабкість, швидку втомлюваність, набряки нижніх кінцівок. У 1994 році перехворів на гострий вірусний гепатит, етіологія якого на той час не була з'ясована.

На момент госпіталізації виявлялися набряки нижніх кінцівок, збільшення розмірів печінки на 3 см, що було підтверджено при УЗД, а також виявлено підвищення ехогенності паренхіми печінки, розширення селезінкової вени, наявність асциту. В загальному аналізі крові помірно виражена анемія – еритроцити $3{,}7 \times 10^{12}$/л, гемоглобін 116 г/л, тромбоцитопенія – 130×10^{9}/л, лейкоцити $4{,}0 \times 10^{9}$/л, ШОЕ 49 мм/год. У загальному аналізі сечі: питома вага 1,020, білок 6,6 г/л, еритроцити до 10 в полі зору, лейкоцити до ¼ поля зору, епітелій плоский до 10 в полі зору, епітелій нирковий до 10 в полі зору, циліндри гіалінові до 2 в полі зору, циліндри зернисті 0-1 в полі зору. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 10 мкмоль/л, активність АлАТ 0,20 ммоль/год.л, тимолова проба 1,7 од., глюкоза 4,5 ммоль/л. Виявлено зниження вмісту загального білка до 43 г/л й альбумінів до 19 г/л, підвищення вмісту холестерину та β-ліпопротеїдів в 2 рази. Вміст креатиніну склав 104 мкмоль/л, сечовини – 4,2 ммоль/л. Показники тіреоїдної функції були в межах референтних значень. При УЗД нирок ехоознак патології не виявлено. При дослідженні маркерів вірусних гепатитів в крові методом ІФА виявилено anti-HCV, методом ПЛР – HCV-RNA. Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 4,73 опт. од.

Результати проведення морфологічного дослідження біоптату нирки (№ V5389/12 від 6.11.2012) такі: в 2-х клубочках виражені склеротичні зміни зі зрощенням периферійних капілярних петель з капсулою Боумена. В інших клубочках визначається дифузна проліферація мезангіальних клітин від слабкої до помірно вираженої, вогнищеве помірне збільшення мезангіального матриксу, фрагменти потовщення базальної мембрани. У клубочках значно зменшено сечовий простір за рахунок розширення площі судинного клубочка. Просвіти капілярних петель мало змінені, порожні або з незначною кількістю еритроцитів. Епітелій канальців набряклий з ознаками білкової дистрофії. Помірно виражений інтерстиціальний склероз. Запальних тубуло-інтерстиціальних змін не спостерігається. Патоморфологічний висновок: вказані зміни відповідають мезангіопроліферативному гломерулонефриту (рис. 3.4).

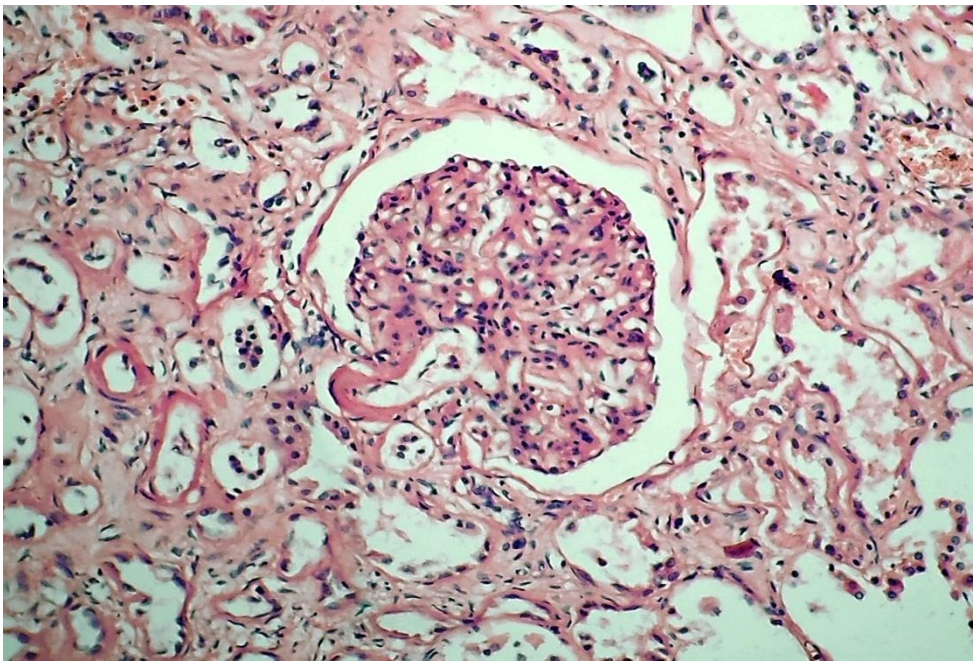


Рисунок 3.4. Морфологічна картина нирки у хворого Т., 1981 р. н. з HCV-асоційованим мезангіопроліферативним гломерулонефритом. Забарвлення гематоксилін-еозином х1000.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, ХГС та ймовірно HCV-асоційоване ураження нирок було діагностовано одночасно при превалюванні ренальної симптоматики за рахунок розвитку мезангіопроліферативного гломерулонефриту з нефротичним синдромом.

Хворому Д., 1971 р. н., діагноз ХГС (anti-HCV +, HCV-RNA +, 3а генотип) малої активності вперше був встановлений в 2007 році. Проте з анамнезу захворювання відомо, що геморагічний васкуліт з ураженням суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок було діагностовано ще в 2002 році при лікуванні в ревматологічному відділенні КУ “ОКЛ” ЗОР. При надходженні до стаціонару пацієнта турбували слабкість, артралгії переважно в ліктьових та колінних суглобах, поява висипань на нижніх кінцівках. При огляді виявлено субфебрилітет, дрібноплямисті геморагічні висипання на шкірі обох гомілок, стоп, колінних і ліктьових суглобів. У сечі тоді виявлено високу протеїнурія – 4,9 г/л, еритроцити – все поле зору, лейкоцити – ½ поля зору. При біохімічному дослідженні крові показники сечовини та креатинину, білірубіну та тимолової проби були не змінені, активність АлАТ у сироватці крові перевищувала норму в 1,5 рази, високим був вміст С-реактивного білка. На маркери вірусних гепатитів хворий не був обстежений, проте за даними епідеміологічного анамнезу було відомо, що два роки тому був прооперований з приводу перфорації виразки 12-типалої кишки, операція супроводжувалася гемотрансфузіями. Після лікування преднізолоном, азатіоприном, нестероїдними протизапальними препаратами, амінокапроновою кислотою, тренталом, хворого виписали з позитивною динамікою. У подальшому в клінічній картині захворювання переважав хронічний гломерулонефрит з вираженим нефротичним синдромом, тому пацієнт 1-2 рази на рік лікувався в нефрологічному відділенні КУ “ОКЛ” ЗОР. Нефротичний синдром був трансформований в сечовий, проте мали місце часті загострення хронічного гломерулонефриту з рецидивами нефротичного синдрому. Через 3 роки відбулося стабільне підвищення

показників азотемії (креатинін крові в межах 129-232 мкмоль/л) та артеріальну гіпертензію. З 2005 року відзначено підвищення активності АлАТ в межах 1,8-2,3 ммоль/год.л. Вперше обстежений на маркери вірусних гепатитів у 2007 році: було виявлено anti-HCV і HCV-RNA, 3а генотип. При УЗД відзначено збільшення розмірів печінки та селезінки, підвищення ехогенності паренхіми печінки. У 2009-2010 роках активність АлАТ у сироватці крові коливалася в межах 340-172 од. (норма до 45 од.) при незмінених показниках вмісту білірубіну і тимолової проби. Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 3,50 опт. од.

У 2009 році проведено морфологічне дослідження печінки (№ 28243-47/09), за результатами якого виявлено незначно підсилений поліморфізм ядер гепатоцитів, орієнтовно в 70% гепатоцитів – велико- та середньокраплинний стеатоз, у 10 % – білкова дистрофія середньої інтенсивності, у поодиноких гепатоцитах – явища балонного цитолізису. Внутрішньоклітинні холестази відсутні. У 18 часточках виявлено 10 вогнищ імуноклітинного киллинга гепатоцитів і 6 тілець Каунсильмена. В 6 часточках – слабка сегментарна інфільтрація внутрішньочасткових синусоїдів лімфоцитами. У деяких часточках визначається сегментарна колагенізація внутрішньочасткових синусоїдів і слабка колагенизація центролобулярных вен. У всіх портальних трактах – слабкий фіброз, в 11 – середнього ступеня інфільтрація імуноцитами з утворенням 11 імуноклітинних східчастих некрозів. Висновок: стеатоз 70 % гепатоцитів (S 3), помірна активація імуноклітинної системи (A 1) й колагеноутворення в печінці (F 1) (рис. 3.5).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворого такі позапечінкові прояви HCV-інфекції, як геморагічний васкуліт з характерною локалізацією висипу та розвитком гломерулонефриту з нефротичним синдромом, імовірно, були першими проявами HCV-інфекції. Ренальна симптоматика тривалий час домінувала в клінічній картині HCV-інфекції, що обумовило пізню специфічну діагностику. Результати морфологічного

дослідження гепатобіоптатів, насамперед низька стадія фіброзу печінки та помірно виражені явища імуноклітинного запалення, також демонструють превалювання позапечінкових проявів ХГС над печінковими.

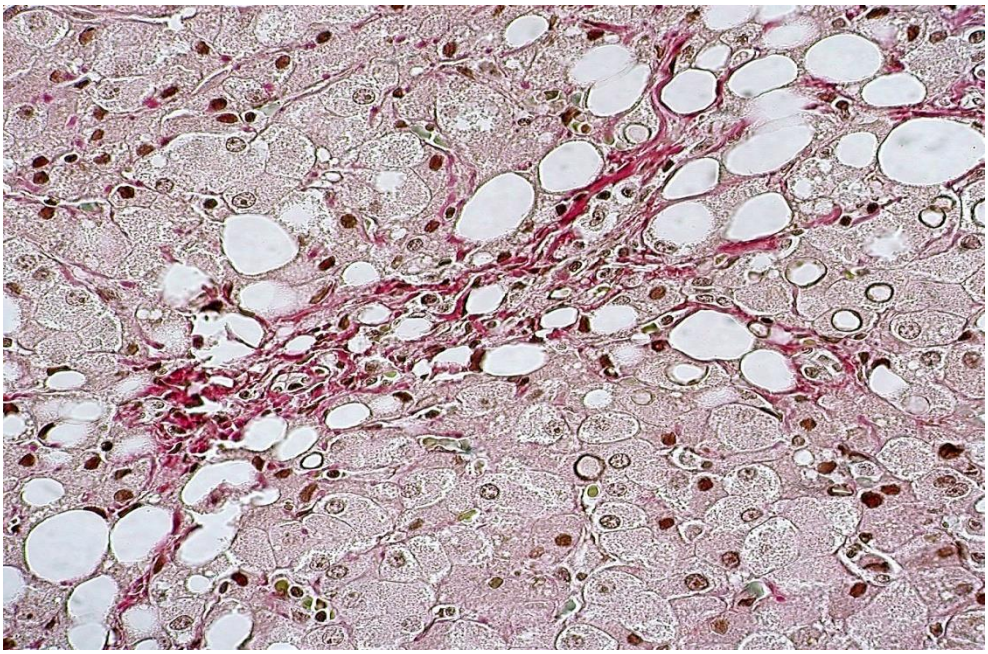


Рисунок 3.5 Морфологічна картина печінки хворого Д., 1971 р. н., на ХГС з активністю А1, стадією F1, наявністю клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії та ураження нирок. Забарвлення Ван-Гізон х1000.

Таким чином, ураження нирок свідчить про розвиток гломерулонефриту у 4,9 % хворих на ХГС, який діагностовано за наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Гломерулонефрит, що ймовірно є HCV-асоційованим, і ХГС виявляються одночасно при переважанні ренальної симптоматики над печінковою (3,9 %) або виникає на тлі тривалого перебігу ХГС після маніфестації тріади Мельтцера (0,7 %) та поєднується з широким спектром інших позапечінкових проявів, асоційованих зі змішаною кріоглобулінемією.

3.3 Клініко-біохімічна характеристика хворих на ХГС з іншими позапечінковими проявами, асоційованими зі змішаною кріоглобулінемією

3.3.1 Характеристика хворих на ХГС з позапечінковими гематологічними проявами

Серед 305 хворих на ХГС, що були включені в дослідження, позапечінкові прояви гематологічного характеру були виявлені в окремих клінічних ситуаціях. В-клітинна НХЛ розвинулася у 4 (1,3 %) хворих на ХГС, а імунну тромбоцитопенію було діагностовано лише в 1 (0,3 %) пацієнта. Проте слід зазначити, що ускладнення ХГС гематологічного характеру виникали у хворих на ХГС лише за умов наявності ознак змішаної кріоглобулінемії з підвищенням вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові від 3,5 до 4,8 опт. од, а в ряді випадків наявності ще й інших позапечінкових проявів.

Аналіз 4-х випадків В-клітинної НХЛ, ймовірно HCV-асоційованої, показав, що зазначений позапечінковий прояв було діагностовано у 1 чоловіка та у 3 жінок, вік хворих коливався від 29 до 60 років. У всіх В-клітинна НХЛ та ХГС діагностовано одночасно протягом одного місяця обстеження з моменту первинного звернення за медичною допомогою. За 3-8 місяців до підтвердження діагнозу хворі відзначали виражену слабкість (4), тяжкість в лівому підребер'ї (2), тривалий субфебрилітет (2), збільшення розмірів шийних лімфатичний вузлів (2), наявність геморагічного васкуліту (1), пітливість (1), зниження маси тіла (1).

У всіх хворих діагноз В-клітинної НХЛ було підтверджено при морфологічному дослідженні. В 2-х випадках з урахуванням наявності спленомегалії (збільшення розмірів селезінки на 10-12 см) було проведено спленектомію, а при морфологічному дослідженні тканини селезінки гістологічна картина та імунофенотип відповідали зрілій В-клітинній НХЛ з маргінальної зони селезінки. У обох цих пацієнтів ХГС був обумовлений 1b генотипом HCV.

В інших 2-х пацієнтів з урахуванням превалювання збільшення лімфатичних вузлів (як периферичних, так і внутрішніх, що підтверджували результати комп'ютерною томографії) проведено їх біопсію, за результатами морфологічного дослідження яких було діагностовано В-клітинну (крупноклітинну) НХЛ. У цих 2-х хворих HCV-RNA виявлялася в сироватці крові, однак генотипування вірусу не проводилося.

Одночасно у всіх 4-х хворих було відзначено збільшення розмірів печінки на 1-4 см, що підтверджували результати УЗД, а також наявність дифузних змін паренхіми печінки, збільшення розмірів селезінки (3), ознаки портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени (3). В одному випадку була також проведена біопсія печінки, за результатами морфологічного дослідження гепатобіоптатів було констатовано наявність фіброзу печінки F 3, активність запального процесу А 1.

За результатами біохімічних досліджень, у всіх хворих відзначено виражену мезенхімально-запальну реакцію, про що свідчив підвищений від 5,4 до 27,0 од. показник тимолової проби, при цьому активність АлАТ у всіх хворих була підвищеною, але не перевищувала 3-х норм, вміст загального білірубіну виявився підвищеним до 32,0 мкмоль/л лише в однієї пацієнтки. Виражений лімфоцитоз (70 %) встановлено лише в 1 пацієнта.

Слід зазначити, що гематологічні ускладнення ХГС виникали у хворих на ХГС лише за умов наявності ознак кріоглобулінемічного синдрому з підвищенням вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові від 3,5 до 4,8 опт. од., а в ряді випадків наявності ще й інших позапечінкових проявів.

У хворих на ХГС В-клітинна НХЛ, ймовірно HCV-асоційована, поєднувалася з біохімічними ознаками змішаної кріоглобулінемії у всіх 4-х пацієнтів, клінічною маніфестацією геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (1), вперше виявленого цукрового діабету 2-го типу (1) та червоного плоского лишаю (1).

Наводимо клінічне спостереження. Хвора Ч., 1981 р. н. (карта стаціонарного хворого № 5407). Діагноз ХГС (HCV-RNA, 1b генотип) та В-клітинної НХЛ було діагностовано одночасно в 2008 році. З анамнезу стало відомо, що за 2 місяці до проходження профілактичного огляду в 2008 році, у пацієнтки з'явилися скарги на слабкість, підвищену втому, субфебрилітет, тяжкість у лівому підребер'ї. На момент проходження медичного огляду з приводу працевлаштування було звернуто увагу на наявність анемії (еритроцити – $2{,}2x10^{12}$/л; вміст гемоглобіну – 110 г/л), вираженого лімфоцитозу (70 %) та збільшеної ШОЕ (75 мм/год), у зв'язку з чим хвора була спрямована до гематолога. При огляді у гематологічному відділенні (стаціонарне лікування, жовтень – грудень 2008 р.) відзначена блідість шкірних покривів, наявність телеангіектазій, збільшення розмірів живота за рахунок спленомегалії, що займала черевну порожнину аж до малого тазу. Розміри печінки були збільшені на 1 см, при пальпації відзначалася її щільно-еластична консистенція. В стаціонарі були підтверджені виявлені гематологічні зміни: еритроцити – $2{,}0x10^{12}$/л; вміст гемоглобіну – 73 г/л, лімфоцитом 72 %, тромбоцитопенія $95x10^{9}$/л, збільшена ШОЕ – 68 мм/год. В пунктаті кісткового мозку відзначено еритропоез по нормобласному типу, гранулоцитарний росток без особливостей, мегакаріоцити виявлені в функціонально активному стані. Кількість лімфоцитів була збільшена до 40% (в нормі 1-12 %). При біохімічному дослідженні виявлено підвищення показника тимолової проби до 27,0 од. на тлі незмінених вмісту білірубіну та активності АлАТ у сироватці крові. Проведене УЗД підтвердило значне збільшення розмірів селезінки (на 9 см), незначне збільшення розмірів печінки (до 1 см) та наявність дифузних змін ехогенності печінкової паренхіми. До того ж, за результатами УЗД у воротах селезінки виявлені збільшені до 10-12 мм в діаметрі лімфатичні вузли, а також поодинокі портальні лімфовузли до 5-7 мм.

З урахуванням вищезазначених змін хвора була обстежена на маркери вірусних гепатитів, за результатами цього дослідження було діагностовано

“Хронічний гепатит С (anti-HCV IgG +, anti-HCVcor IgM +, HCV-RNA +, 1b генотип), мінімальної активності”. В сироватці крови виявлялися змішані кріоглобуліни, 3,8 опт. од.

Проте для визначення ґенезу спленомегалії та гематологічних змін була проведена спленектомія з подальшим гістологічним та іммуногістохімічним дослідженням тканини селезінки. Морфологічно показано, що в лімфоїдних фолікулах селезінки структура частково порушена, виявлено інфільтрацію В-клітин маргінальної зони з розповсюдженням на міжфолікулярні простори і частково синуси (рис. 3.6). Іммуногістохімічне дослідження показало позитивну мембранну реакцію на CD20 пухлинних лімфоцитів *Висновок*: гістологічна картина і іммунофенотип відповідають зрілій В-клітинній НХЛ з маргінальної зони селезінки.

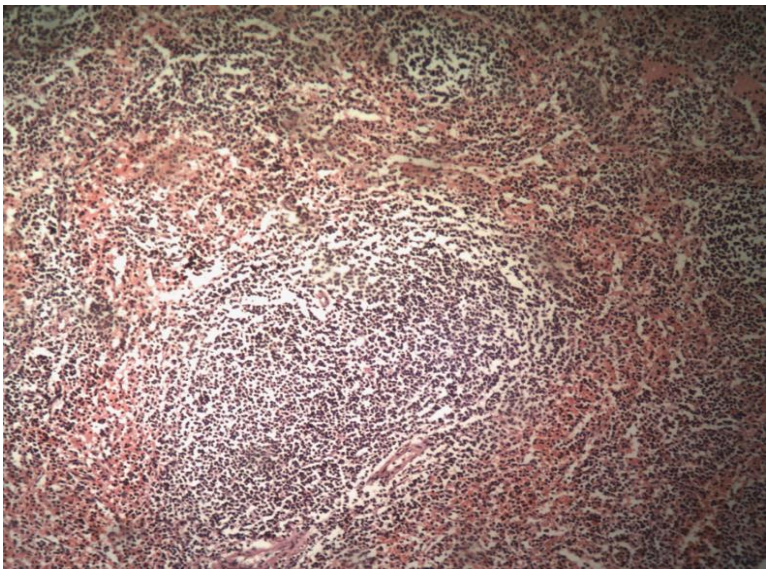


Рисунок 3.6 Морфологічна картина HCV-асоційованої зрілої В-клітинної НХЛ з маргінальної зони селезінки у пацієнтки Ч., 1981 р. н. (забарвлення гематоксилін-еозином, х 400).

В подальшому хвора неодноразово отримувала курси поліхіміотерапії. Зберігалися виражена слабкість, тяжкість у правому підребер’ї, пітливість, активність АлАТ у сироватці крові в межах 1,6 – 3,1 – 1,8 ммоль/год.л,

показник тимолової проби залишався також високим і коливався в межах 25,0 – 15,6 од. Були збільшені розміри печінки на 1,5 см, з'явилися множинні телеангіектазії. В гемограмі залишалася виражена анемія: еритроцити – $2,3x10^{12}$/л; вміст гемоглобіну – 76 г/л, лімфоцитоз в межах 58 - 64 %, збільшилася кількість тромбоцитів до 184 - $205x10^{9}$/л, зберігалася збільшена ШОЕ – 68 мм/год.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої Ч., 1981 р.н., зріла В-клітинна НХЛ і ХГС зі змішаною кріоглобулінемією були діагностовані одночасно. Маніфестація захворювання з ураження селезінки та В-клітинна НХЛ з маргінальної зони селезінки свідчать про високу імовірність асоціації НХЛ з хронічною HCV-інфекцією.

З урахуванням рідкості гематологічних позапечінкових проявів ХГС, наводимо випадок HCV-асоційованої тромбоцитопенії, яка була діагностована одночасно з виявленням ХГС.

Хворий П., 1992 р. н. був переведений до стаціонарного відділення гепатологічного центру КУ "ОІКЛ" ЗОР (карта стаціонарного хворого № 7433) з гематологічного відділення КУ "ОКЛ" ЗОР 09.11.2011 р. (карта стаціонарного хворого № 16356). З анамнезу захворювання стало відомо, що маніфестною формою вірусного гепатиту пацієнт раніше не хворів. У 2002 році була проведена аденоїдектомія. Протягом останніх 2-х років страждав на часто рецидивний хронічний верхньощелепний синусит, лікувався регулярно у відділенні оториноларингології, неодноразово проводилися пункції гайморових пазух. З кінця 2009 року пацієнт почав відзначати слабкість, зниження працездатності, кровоточивість ясен, періодично турбувала тяжкість у правом підребер'ї. В жовтні 2011 р. був госпіталізований у відділення оториноларингології для проведення планового оперативного втручання з приводу скривлення носової перегородки. У гемограмі тромбоцитопенія до $29x10^{9}$/л, у зв'язку з чим був переведений до гематологічного відділення КУ "ОКЛ" ЗОР 17.10.2011 року.

Підтверджено наявність тромбоцитопенії до 30х10^9/л (17.10.2011) при незмінених інших параметрах гемограми. За результатами мієлограми: клітинність кісткомозкового пунктату помірна; еритропоез по нормобластному типу; гранулоцитарний росток без особливостей; мегакаріоцити всіх ступенів зрілості з відшнуруванням тромбоцитів. Дослідження антитіл до двохспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти та антинуклеарних антитіл показало негативний результат. У хворого діагностовано ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, що потребувало призначення “пульс-терапії”. Проте поглиблене обстеження пацієнта показало наявність синдрому цитолізу печінкових клітин, активність АлАТ в межах 1,75-3,6 ммоль/год.л при нормальному рівні загального білірубіну та показника тимолової проби, що було протипоказанням до такого лікування. Пацієнту було призначено терапію глюкокортикоїдами в звичайних дозах, а саме медрол по 32 мг 2 рази на добу, потім по 32 мг на добу, етамзілат, аспаркам, мультисорб, гептрал. Однак лікування з включенням глюкокортикоїдів залишалося без позитивного ефекту, зберігалася тромбоцитопенія до 24х10^9/л (07.11.2011). При подальшому поглибленому обстеженні виявлено методом ІФА anti-HCV (31.10.2011). УЗД органів гепатобіліарної системи показало відсутність збільшення розмірів селезінки, однак відзначено ознаки дифузних змін ехогенності печінки. Було діагностовано ХГС.

У подальшому 09.11.2011 року пацієнта переведено до гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР. Діагноз ХГС був підтверджений виявленням anti-HCV IgG, anti-HCVcore, HCV-RNA, маркерів інших вірусних гепатитів не знайдено. Дослідження крові на антитіла до вірусу імунодефіциту людини дало негативний результат. При динамічному обстеженні була підтверджена помірна активність запального процесу в печінці – активність АлАТ склала 3,2 ммоль/год.л, рівень загального білірубіну – 28,2 мкмоль/л. Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 4,2 опт. од. В інфекційному стаціонарі була продовжена терапія

глюкокортикоїдами, проводилася дезінтоксикаційна та гепатопротективна терапія. На тлі такого лікування відзначена чітка тенденція до збільшення числа тромбоцитів крові, кількість яких на 09.12.2011 року склала $58x10^9$/л.

В цього хворого переконливий епідеміологічний анамнез про можливе парентеральне зараження з подальшим виявленням ХГС, маніфестація клінічних проявів саме з геморагічних ознак при мінімально вираженій печінковій симптоматиці, низький рівень ефективності кортикостероїдної терапії при корекції тромбоцитопенії, виявлення маркерів ХГС, що характеризують активність вірусної реплікації, а також виключення інших факторів розвитку виявленої тромбоцитопенії дають змогу припускати асоціацію імунної тромбоцитопенії саме з хронічною HCV-інфекцією.

Наведене клінічне спостереження демонструє випадок можливої HCV-асоційованої імунної тромбоцитопенії, що є нечастим ймовірним позапечінковим проявом ХГС. При цьому захворювання маніфестувало саме геморагічним синдромом при незначно виражених печінкових проявах гепатиту та за відсутності ознак цирозу печінки.

Таким чином, гематологічні ускладнення ХГС є нечастими можливими позапечінковими проявами захворюваннями, проте у всіх випадках були діагностовані за наявності ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС.

3.3.2 Клінічна характеристика хворих на хронічний гепатит С з ураженням нервової системи та легень

Аналіз ХГС у 305 хворих з метою виявлення ознак ураження нервової системи показав, що найчастіше мали місце функціональні порушення у вигляді антено-вегетативних проявів: хворі скаржилися на слабкість, яка у 55 (18,0 %) була помірно вираженою та виникала періодично; однак у 132 (43,3%) слабкість була значно вираженою та турбувала хворих практично постійно. Частина пацієнтів відзначали пітливість (18 – 7,5 %), емоційну

лабільність (11 – 3,6%), в окремих випадках були схильні до депресивних станів (2 – 0,7%).

Проте клінічні прояви органічних уражень нервової системи відзначалися тільки у 4 (1,3 %) пацієнтів і проявлялися ознаками дистальної симетричної нейропатії із сенсорними або сенсомоторними порушеннями. Ці прояви у всіх випадках поєднувалися зі змішаною кріоглобулінемією. У переважної більшості хворих на ХГС клінічні ознаки периферичної сенсорної полінейропатії відступали на другий план, порівняно з печінковою симптоматикою або іншими позапечінковими проявами. Однак в одному випадку прояви полінейропатії виявилися провідними в клінічній маніфестації хронічної HCV-інфекції та обумовили труднощі діагностики ХГС.

Наводимо клінічне спостереження. Хворій М., 54 років, діагноз ХГС вперше був встановлений в травні 2011 року. При первинному зверненні до гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР в листопаді 2011 року стало відомо, що раніше маніфестної форми вірусного гепатиту не було, в 2008-2009 роках мали місце часті стоматологічні втручання. З жовтня 2010 року з’явилися та поступово наростали загальна слабкість, артралгії, відчуття оніміння пальців рук, тягнучий біль, пастозність рук особливо у нічний час, обмеження руху в суглобах рук. Вперше звернулася до невролога в квітні 2011 року, виникла підозра на розвиток полінейропатії. В стаціонарі було проведено електроміографічне дослідження, за результатами якого відзначено наявність вогнищевого ураження серединного нерва з обох сторін, блок проведення зправа і зліва I ступеня та діагностовано “вторинну двобічну нейропатію серединних нервів, помірний больовий та нейротрофічний синдром”. Було виявлено підвищення активності АлАТ у сироватці крові в 1,2 разу, однак на той час обстеження на маркери вірусних гепатитів не проводилося. Пацієнтка отримала курс лікування α-ліпоєвою кислотою, вітаміни групи В, магнітотерапію на кісті та передпліччя, ультразвук з гідрокортизоном. Після курсу лікування була виписана без суттєвої позитивної динаміки. Через 3

місяці хвора почала відзначати оніміння та поколювання в ділянці носа й губ, періодичну осиплість голосу, а ще через місяць приєдналося оніміння в оромандибулярній зоні. При огляді неврологом виявлено зміну голосу, гіпомімію лиця, очні щілини S<D, опущення лівого кута рота, девіацію язика вправо, гіпоанальгезію шкіри носа та шкіри в зонах Зельцера, виражену "мраморність" пальців рук. Було діагностовано "вторинну полінейропатію з ураженням черепних нервів". В подальшому приєдналися виражена сухість шкірних покривів і слизових оболонок очей та рота, утруднення при ковтанні твердої їжі, наросла загальна слабкість. Часто, інколи декілька разів на день, стали виникати епізоди похолодіння пальців рук з відчуттям оніміння й парестезій, що супроводжувалися їх побілінням, що змінювалося на виражену синюшність. При обстеженні виявлено високий рівень антинуклеарних антитіл – 4,9 од. (референтний інтервал <0,9 од), збереження підвищеної активності АлАТ у сироватці крові в 1,5 рази, а також методом ІФА виявилися позитивними anti-HCV, у зв'язку з чим хвора була спрямована до гепатологічного центру.

При обстеженні в листопаді-грудні 2011 року в гепатологічному центрі КУ "ОІКЛ" ЗОР підтверджено виявлення сироваткових антитіл до вірусу гепатиту С, та HCV-RNA, 1b генотип. Активність АлАТ у сироватці крові склала 3,8 ммоль/год.л, лейкопенія – $3,2x10^9$/л, вміст змішаних кріоглобулінів – 3,54 опт. од., показники вмісту гормонів щитоподібної залози та органоспецифічних автоантитіл були в межах референтних інтервалів. За результатами УЗД органів гепатобіліарної системи відзначено підвищення ехогенності паренхіми печінки та помірне збільшення розмірів селезінки. Фібротест вказав на фіброз печінки F2 та запальну активність А3. Крім того, пацієнтка додатково була спрямована на проведення спектральної доплерографії артерій верхніх кінцівок. За результатами цього дослідження кровотік по артеріях верхніх кінцівок магістральний, по ліктьових артеріях у дистальних відділах з обох сторін значно знижений. Кровотік по пальцевих

артеріях практично не лоцированій (лоцировані лише 2-3 сегменти пальцевих артерій з 28 в нормі).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої було діагностовано “хронічний гепатит С (HCV-RNA 1b генотип), активності А 3, стадія фіброзу печінки F 2”, який супроводжувався такими позапечінковими проявами як змішана кріоглобулінемія, вторинна полінейропатія, синдром Рейно, сухий синдром. У зв’язку з превалюванням позапечінкових проявів ХГС, пов’язаних з ураженням нервової системи, для подальшого лікування хвора була переведена в неврологічне відділення.

Таким чином, клінічні прояви ураження нервової системи у хворих на хронічну HCV-інфекцію в більшості випадків мають функціональний характер. Органічні ураження нервової системи, а саме вторинна полінейропатія, реєструються лише у 1,3 % пацієнтів у поєднанні зі змішаною кріоглобулінемією.

За результатами власних спостережень ураження легень у вигляді фіброзного альвеоліту було діагностовано у 1 (0,3 %) хворого на ХГС з 305 обстежених в умовах гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР.

З урахуванням рідкості цього можливо позапечінкового прояву хронічної HCV-інфекції **наводимо клінічне спостереження.** Хворий Г., 1981 р. н. (амбулаторна картка № 4437) звернувся в гепатологічний центр КУ “ОІКЛ” ЗОР в січні 2013 р. зі скаргами на різко виражену слабкість, швидку втомлюваність, сонливість, задуху навіть при незначному фізичному навантаженні, наявність висипу на шкірі гомілок і передпліч, періодично носові кровотечі, зниження апетиту.

З анамнезу відомо, що пацієнт раніше не хворів на маніфестну форму вірусного гепатиту. У 1993 році було проведено апендектомію. В подальшому через рік хворий відзначав тяжкість у правому підребер’ї. На той час було виявлено помірне підвищення показників активності АлАТ у сироватці крові та показника тимолової проби. Хворий був консультований в

КУ “ОІКЛ ЗОР”, при обстеженні маркерів вірусного гепатиту В не знайдено. Однак тестування крові на маркери гепатиту С на той час не проводилися, тому в 1994 році діагностовано “хронічний персистуючий гепатит” й призначені гепатопротектори. Незважаючи на періодичний прийом гепатопротективних препаратів, у хворого в подальші роки зберігались вищезазначені скарги.

Вперше хворий був обстежений на маркери гепатиту С в 2002 році: методом ІФА виявлені сумарні anti-HCV, методом ПЛР – HCV-RNA, За генотип, активність АлАТ в сироватці крові – 1,55 ммоль/год.л. Хворому була запропонована противірусна терапія, однак він відмовився. В подальшому пацієнт був на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога за місцем проживання: на тлі патогенетичного лікування зберігалася тяжкість у правому підребер’ї, періодично стали виникати слабкість, зниження працездатності, з 2005 року в гемограмі періодично реєструвалися незначно виражені лейкопенія й тромбоцитопенія.

Наступного разу хворий звернувся до гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР у 2008 році та пройшов курс лікування в стаціонарі. При надходженні він скаржився на помірно виражену слабкість, швидку втомлюваність, часті носові кровотечі. При огляді відзначено субіктеричність склер, наявність поодиноких телеангіектазій. За даними УЗД виявлено збільшення розмірів печінки на 1 см та підвищення ехогенності її паренхіми, збільшення розмірів селезінки на 2,5 см і селезінкової вени до 8 мм. Лабораторне обстеження засвідчило підвищення активності АлАТ до 1,6 ммоль/год.л, показника тимолової проби до 7,5 од., у гемограмі лейкопенія $3{,}4x10^9$/л з лімфоцитозом 59 %, тромбоцитопенія до $125x10^9$/л. Методом ПЛР виявлено HCV-RNA в сироватці крові. Хворому знову була пояснена необхідність дообстеження з метою подальшого призначення противірусної терапії, проте пацієнт знову відмовився. Після курсу патогенетичного лікування був виписаний.

Наприкінці 2011 року хворий став відзначати періодично появу задухи при фізичному навантаженні. Проте суттєве погіршення стану хворого сталося з листопада 2012 року: з'явилася виражена задуха навіть при незначних фізичних навантаженнях, зокрема при ходьбі по кімнаті, значна загальна слабкість, носові кровотечі, елементи геморагічного висипу на шкірі гомілок та передпліч. Загальний аналіз крові вказав на панцитопенію, у зв'язку з чим пацієнт був госпіталізований в гематологічне відділення КУ "ОКЛ" ЗОР (карта стаціонарного хворого № 21519). При обстеженні в гематологічному відділенні в грудні 2012 року виявлено зниження кількості еритроцитів до 2,5х10^{12}/л, лейкоцитів до 1,5 х10^{9}/л, тромбоцитів до 41 х10^{9}/л. За результатами дослідження мієлограми відзначено, що еритропоез має змішаний тип (нормоцитарний та макроцитарний), кількість каріоцитів збільшено, проте визрівання порушено; гранулоцитопоез характеризувався незначним посиленням проліферації з порушенням визрівання; тромбоцитопоез – зниженням кількості мегакаріоцитів із зниженням ступеня відшнурування тромбоцитів (поодиноких гігантських тромбоцитів). При огляді хворого звернуто увагу на наявність вираженої задухи навіть при ходьбі по палаті, наявність аускультативно жорсткого дихання. У стані спокою частота дихання була 20 на хвилину, однак при вставанні й ходьбі по палаті швидко збільшувалася до 30-32 на хвилину. Сатурація кисню за даними пульсоксиметрії склала 90 %, на тлі оксигенотерапії збільшувалася лише до 91-92 % Рентгенографія органів грудної клітини показала значне підсилення та деформацію легеневого рисунку за рахунок інтерсиціального компоненту з наявністю дрібної сітки (рис. 3.7).

Проведення комп'ютерної томографії підтвердило наявність ознак інтерстиціальних змін у легенях: на тлі деформованого легеневого рисунку, переважно в базальних сегментах легень, рівномірно знижена повітряність за зразок "матового скла", потовщені міжчасткові перегородки, внутришньочастковий інтерстицій у вигляді тонкого сітчастого рисунку. Біопсія легень не проводилася, тому що в даній клінічній ситуації ризик

ускладнень при наркозі перевищував показання до проведення цієї маніпуляції. Хворий був консультований в пульмонологічному відділенні КУ “ОКЛ” ЗОР, було проведено бронхоскопію, за результатами якої виявлені атрофічні зміни; мікроскопія не виявила пневмоцист. Тестування крові на антитіла до вірусу імунодефіциту людини також показало негативний результат. Було встановлено діагноз “фіброзний альвеоліт, десквамативно-муральна форма, підгострий перебіг” та призначено лікування глюкокортикоїдами.

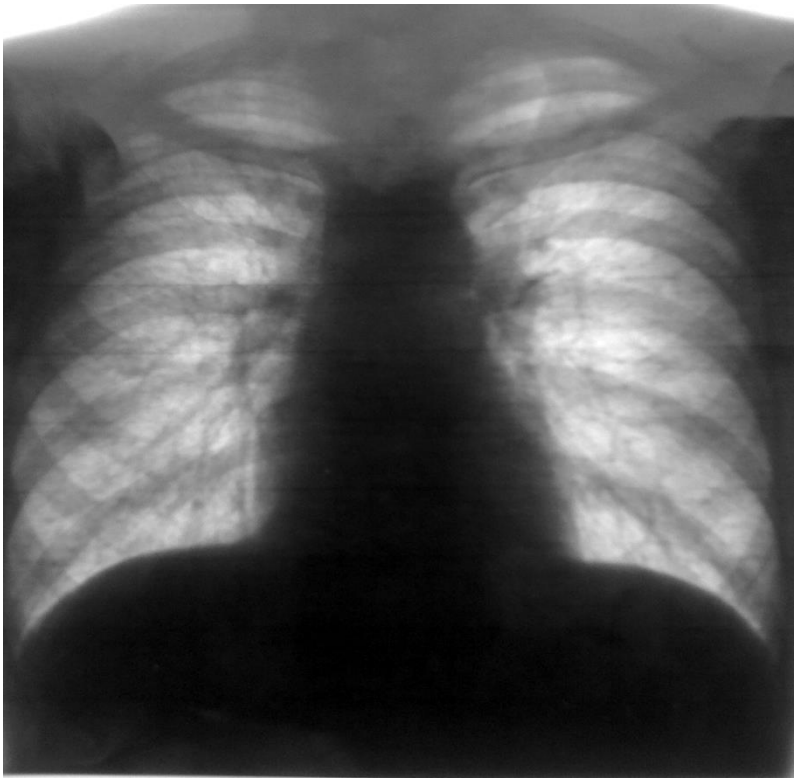


Рисунок 3.7 Рентгенограма легень хворого Г., 1981 р. н. з HCV-асоційованим фіброзним альвеолітом.

В січні 2013 року хворий був консультований в гепатологічному центрі КУ “ОІКЛ” ЗОР. При огляді пацієнта шкірні покриви бліді із сірим відтінком, на шкірі грудей множинні телеангіектазії, верхніх та нижніх кінцівок – елементи геморагічного васкуліту. При пальпації відзначено збільшення розмірів печінки на 4 см, яка мала щільну консистенцію,

збільшення розмірів селезінки на 3 см. Загальний білірубін у межах норми, активність АлАТ 0,64 ммоль/год.л, показник тимолової проби 12,6 од. Функціональні ниркові проби в межах норми. В протеїнограмі: загальний білок – 75 г/л, альбуміни – 41%, глобуліни α_1 – 5%, α_2 – 7%, β – 14%, γ – 33%. Концентрація змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склала 6,1 опт. од. (референтні значення нижче 2,5 опт. од.). За даними УЗД органів гепатобіліарної системи підтверджено збільшення розмірів печінки та селезінки, виявлено дифузні зміни в паренхімі печінки, збільшення ширини селезінкової вени до 16 мм, підвищення ехогенності підшлункової залози. Методом ПЛР знайдено HCV-RNA в сироватці крові, вірусне навантаження склало $5{,}13 \times 10^5$ копій/мл ($1{,}9 \times 10^5$ МЕ/мл).

За результатами комплексного обстеження пацієнта в гематологічному та пульмонологічному відділеннях КУ “ОКЛ” ЗОР, гепатологічному центрі КУ “ОІКЛ” ЗОР було встановлено діагноз: “Хронічний гепатит С (HCV-RNA, 3а генотип) з вираженими позапечінковими проявами імунокомплексного ґенезу: кріоглобулінемічний синдром, фіброзний альвеоліт десквамативно-муральна форма, підгострий перебіг, легенева недостатність ІІ ступеню. Вторинна аплазія кровотворення”.

Наведене клінічне спостереження демонструє рідкісний в клінічній практиці випадок фіброзного альвеоліту на тлі ХГС, який розвинувся за системних уражень, обумовлених кріоглобулінемією.

Таким чином, ураження легень, що характеризувалося як фіброзний альвеоліт, було зафіксовано в 1 (0,3 %) випадку у хворого на тлі тривалого перебігу ХГС, прогресуючого тяжкого фіброзу печінки та наявності інших системних проявів захворювання, насамперед виражених клініко-біохімічних ознак кріоглобулінемічного синдрому.

3.4 Клініко-біохімічна характеристика хворих на ХГС з ураженням щитоподібної залози

Лабораторні дослідження функціонального стану щитоподібної залози були проведені у 225 хворих на ХГС. Вік пацієнтів був від 19 до 60 років, в середньому склав (41,6±0,8) років. Чоловіків – 119, жінок – 106. Пацієнти були консультовані ендокринологом, за призначенням якого у разі необхідності проводилося УЗД щитоподібної залози.

У 44 (19,6 %) хворих на ХГС виявлено лабораторні зміни, що свідчили про ураження щитоподібної залози. Зміни в біохімічних показниках характеризувалися у 24 (10,7 %) пацієнтів відхиленням від референтних значень тільки вмісту гормонів, у 7 (3,1 %) – появою лише органоспецифічних автоантитіл без змін вмісту гормонів та у 13 (5,8 %) – поєднанням вищезгаданих змін (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Зміни показників функціонального стану щитоподібної залози та органоспецифічних автоантитіл у хворих на хронічний гепатит С, абс. (%)

Показник	Хворі на ХГС (n=225)		
	Підвищений вміст	Знижений вміст	Відсутність змін
Вільний трийодтиронін	8 (3,6)	29 (12,9)	188 (83,5)
Вільний тироксин	2 (0,9)	5 (2,2)	218 (96,9)
Тиреотропний гормон	16 (7,1)	1 (0,4)	208 (92,5)
Антитіла до тиреоглобуліну	16 (7,1)	–	209 (92,9)
Антитіла до тиреоїдної пероксидази	14 (6,2)	–	211 (93,8)

Слід зазначити, що серед здорових осіб контрольної групи у 1 (3,3 %) жінки 39 років було виявлено перевищення верхньої межі референтних значень вмісту антитіл до тіреоглобуліну в 2 рази та антитіл до тиреоїдної пероксидази на 47,9 % за відсутності змін вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину і вільного трийодтироніну в сироватці крові. Порівняльний аналіз показав, що у хворих на ХГС, порівняно зі здоровими особами, частота виявлення біохімічних ознак ураження щитоподібної залози вище (19,6 % проти 3,3 %, χ^2=4,23, p<0,05).

У 29 (12,9 %) пацієнтів відзначено зменшення вмісту вільного трийодтироніну в сироватці крові на 27,1 – 72,1 % від нижчої межі референтного інтервалу цього показника (референтні значення від 1,4 до 4,2 pg/ml). Рідше реєструвалося підвищення вмісту вільного трийодтироніну в сироватці крові на 16,7 – 56,7 % від верхнього значення референтного інтервалу (табл. 3.7).

У 5 (2,2 %) хворих зафіксовано зниження вмісту вільного тироксину в сироватці крові на 8,7 – 81,2 % від нижньої межі референтного інтервалу цього показника (референтні значення від 0,8 до 2,0 ng/ml). У двох пацієнтів відзначено підвищення вмісту вільного тироксину в сироватці крові в 2,5 та 4,7 разу, порівняно з верхнім значенням референтного інтервалу (табл. 3.7).

Зміни периферійних гормонів поєднувалися у 16 (7,1 %) пацієнтів з підвищенням вмісту в сироватці крові тиреотропного гормону від на 11,1 % до в 14,1 разу від верхнього рівня референтного інтервалу (референтні значення від 0,3 до 4,0 mIU/l). В одному випадку було зареєстровано зниження вмісту тиреотропного гормону в сироватці крові на 33,3 % від нижнього рівня референтного інтервалу (табл. 3.7).

Органоспецифічні автоантитіла виявлено в сироватці крові 20 (8,9 %) хворих на ХГС. У 16 (7,1 %) пацієнтів вміст антитіл до тіреоглобуліну перевищував референтне значення на 10,6 % і більше, максимально в 8 разів (референтні значення нижче за 125 IU/ml). У 14 (6,2 %) пацієнтів було виявлено підвищення вмісту антитіл до тиреоїдної пероксидази в сироватці

крові на 29,1 % і більше навіть у 15 разів (референтні значення нижче за 40 IU/ml). У 6 (2,7 %) хворих відзначено підвищення вмісту антитіл до тиреоглобуліну за відсутності змін антитіл до тиреоїдної пероксидази; а у 4 (1,8 %) пацієнтів було підвищення вмісту антитіл до тиреоїдної пероксидази за відсутності змін антитіл до тиреоглобуліну. У 10 (4,4 %) пацієнтів зафіксовано підвищення обох цих параметрів (табл. 3.7).

Аналіз функціонального стану щитоподібної залози у хворих на ХГС показав найчастіше наявність субклінічного гіпотиреозу (30 – 13,3 %), що встановлено виключно за результатами біохімічних досліджень, який у 20 (8,9 %) пацієнтів сформувався за відсутності органоспецифічних автоантитіл, а у 10 (4,4 %) пацієнтів – при наявності антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Лабораторні ознаки гіпертиреозу мали місце у 7 (3,1%) хворих на ХГС, при цьому у 4 (1,8 %) за відсутності автоантитіл, а у 3 (1,3 %) за наявності органоспецифічних автоантитіл. У 7 (3,1 %) хворих на ХГС антитіла до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в сироватці крові виявлялися без змін функціонального стану щитоподібної залози.

Проведений аналіз факторів, що можуть асоціюватися з розвитком ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС, показав чіткий взаємозв'язок зі статтю хворих. Серед хворих на ХГС ураження щитоподібної залози частіше (χ^2 = 19,96, p<0,001) діагностовано у жінок, ніж у чоловіків: у 32,1 % проти 8,4 % відповідно (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Частота ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС залежно від статі, абс. (%)

Стан залози	Хворі жінки (n=106)	Хворі чоловіки (n=119)
Ураженена	34 (32,1) *	10 (8,4)
Не уражена	72 (67,9)	109 (91,6)

Примітка. * - різниця достовірна (p<0,001) порівняно з хворими на ХГС чоловіками. Обчислено за критерієм χ^2.

Слід зазначити, що поява біохімічних ознак ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС не залежала від наявності змішаної кріоглобулінемії. Частота змін лабораторних параметрів тиреоїдного статусу у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією склала 21,4 %, а у пацієнтів без кріоглобулінемії – 14,0 % ($\chi^2 = 1,47$, $p>0,05$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Частота ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС залежно від наявності змішаної кріоглобулінемії, абс. (%)

Стан залози	Хворі на ХГС з кріоглобулінемією (n=168)	Хворі на ХГС без кріоглобулінемії (n=57)
Уражена	36 (21,4)	8 (14,0)
Не уражена	132 (78,6)	49 (86,0)

Примітка. Достовірності за критерієм χ^2 не встановлено.

Серед інших факторів, що були проаналізовані, не було виявлено взаємозв'язків з розвитком HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози. Зокрема, не виявлено зв'язку між тривалістю ХГС з моменту підтвердження діагнозу та розвитком тиреоїдних порушень.

Розвиток ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС не був пов'язаний зі ступенем виразності морфологічних змін в печінці ($p>0,05$). Так, серед 86 пацієнтів з морфологічно веріфікованим діагнозом, за наявності ступеня фіброзу печінки F 1-2, серед 34 пацієнтів ураження щитоподібної залози виявлено в 15 (44,1 %) випадках, а за наявності ступеня фіброзу печінки F 3-4 у 52 хворих лабораторні ознаки тиреопатії були виявлені у 29 (55,8 %) пацієнтів. Крім того, у хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак ураження щитоподібної залози (44 пацієнти) частота виявлення різного ступеня активності запального процесу в печінці була аналогічною ($p>0,05$) з пацієнтами (42 хворих), що не мали лабораторних ознак тиреопатії: ступінь активності А1 виявлявся у 15 (48,4 %) та 16 (51,6 %) відповідно, активність

А2 мала місце у 13 (46,4 %) та 15 (53,6 %), активність А3 – у 16 (59,3 %) та 11 (40,7 %) хворих відповідно.

Аналіз частоти розвитку ураження щитоподібної залози не виявив (p>0,05) вплив генотипу вірусу на розвиток HCV-асоційованої тиреопатії: серед 117 інфікованих 1-им генотипом вірусу – у 29 (24,8 %), серед 13 інфікованих 2-им генотипом вірусу – у 2 (15,2 %), серед 86 інфікованих 3-им генотипом вірусу – у 13 (15,1 %) хворих. Частота ураження щитоподібної залози була однаковою (p>0,05) у хворих на ХГС як з низьким, так і з високим вірусним навантаженням. Серед 39 пацієнтів з низьким вірусним навантаженням (< $6x10^5$ IU/ml) лабораторні ознаки ураження щитоподібної залози були в 14 (35,9 %), а серед хворих з високим вірусним навантаженням (> $6x10^5$ IU/ml) – у 5 (38,5 %) хворих.

Наводимо клінічне спостереження. Хвора І., 1969 р. н. (карта стаціонарного хворого № 3551), була госпіталізована у відділення гепатологічного центру КУ “ОІКЛ ЗОР” у листопаді 2011 р. зі скаргами на слабкість, швидку втомлюваність, тяжкість у правому підребер’ї. З анамнезу стало відомо, що в травні 2011 р. при оформленні санітарно-курортної карти лікар-терапевт помітила субіктеричність склер, у зв’язку з чим було призначено дообстеження, за результатами якого виявлено таке: загальний білірубін – 67,0 мкмоль/л, активність АлАТ – 2,09 ммоль/год.л, АсАТ – 1,2 ммоль/год.л, показник тимолової проби – 2,7 од., з маркерів вірусних гепатитів методом ІФА виявлено anti-HCV. В епідеміологічному анамнезі дані про часті стоматологічні втручання протягом останніх семи років.

При огляді у відділенні виявлено субіктеричність склер, капіляри на шкірі, помірно виражену пальмарну еритему, збільшення розмірів печінки на 1,5 см та селезінки на 1 см. За даними УЗД було підтверджено збільшення розмірів печінки та селезінки, наявність дифузних змін паренхіми печінки та розширення селезінкової вени. В результатах лабораторних досліджень: загальний білірубін – 21,1 мкмоль/л, активність АлАТ – 4,1 ммоль/год.л, показник тимолової проби – 5,7 од; в гемограмі лейкопенія – $2,1x10^9$/л,

лімфоцитоз – 45 %, тромбоцитопенія – $120x10^9$/л. Методом ПЛР у крові виявлено HCV-RNA, 1b генотип. Фібротест вказав на фіброз F4, активність А3. У крові виявлені кріоглобуліни – 3,89 опт. од.

Обстеження стану щитоподібної залози показало підвищення вмісту тиреотропного гормону до 56,7 mIU/l при зниженні вільного тироксину до 0,68 ng/ml та тенденції до зниження трийодтироніну до 1,4 pg/ml, наявні антитіла до тиреоглобуліну – 138,22 IU/ml та тиреоїдної пероксидази – 206,79 IU/ml. Результати УЗД: щитоподібна залоза не збільшена, контури рівні, капсула ущільнена й стовщена, ехогенність паренхіми помірно знижена, ехоструктура крупнозерниста з незначним фіброзом. Регіонарні лімфатичні вузли не візуалізуються. За даними консультації лікаря ендокринолога: Автоімунний тиреоїдит. Субклінічний гіпотиреоз.

Наведене клінічне спостереження демонструє наявність у хворої на ХГС HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози, а саме автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом, який підтверджено тільки лабораторними змінами. У даному випадку ХГС на стадії фіброзу печінки F4 та автоімунний тиреоїдит були діагностовано одночасно за відсутності інших факторів, що могли б спровокувати розвиток ураження щитоподібної залози.

Таким чином, частота ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС вище, ніж у здорових осіб контрольної групи (19,6 проти 3,3 %, χ^2=4,23, $p<0,05$). У кожного п’ятого хворого на ХГС відзначено утягнення в патологічний процес щитоподібної залози, що проявилося змінами вмісту тільки гормонів у крові (10,7 %), появою лише органоспецифічних автоантитіл (3,1 %) та поєднанням зазначених змін (5,7 %), при цьому функціональні порушення в більшості випадків (68,2 %) оцінено як гіпотиреоз. Розвиток ураження щитоподібної залози при ХГС відзначено частіше у жінок, ніж у чоловіків (32,1 проти 8,4 %, $p<0,001$). Частота змін тиреоїдного статусу у хворих на ХГС не залежала від наявності ознак змішаної кріоглобулінемії (χ^2 = 1,47, $p>0,05$).

3.5 Взаємозв'язки розвитку позапечінкових проявів з морфологічними змінами в печінці у хворих на хронічний гепатит С

У 86 хворих на ХГС проведено аналіз спектру та частоти виявлення позапечінкових проявів залежно від морфологічних змін у печінці. Вік хворих коливався від 20 до 60 років, в середньому склав (45,3±1,1) років. Чоловіків було 34, жінок – 52. Залежно від стадії фіброзу печінки хворі були розділені на групи: 34 пацієнти зі стадіями F 1-2 та 52 хворих зі стадіями F 3-4. Залежно від гістологічної активності запального процесу в печінці хворі були розділені на групи: 31 хворий з активністю А1, 28 пацієнтів з активністю А2 та 27 пацієнтів з гістологічною активністю А3.

Наявність у сироватці крові змішаних кріоглобулінів у пацієнтів зі стадіями F 3-4 відзначено частіше (χ^2=12,4; p<0,01), ніж зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Порівняння частоти виявлення клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС в різні стадії фіброзу печінки, абс. (%)

Критерій	Хворі на ХГС зі стадіями фіброзу печінки	
	F 1-2 (n=34)	F 3-4 (n=52)
Наявність змішаної кріоглобулінемії	22 (64,7)	49 (94,2) *
Виражена загальна слабкість	27 (79,4)	48 (92,3)
Артралгії	14 (41,2)	27 (51,9)
Геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт	1 (2,9)	10 (19,2) *
Тріада Мельтцера	1 (2,9)	10 (19,2) *
Ураження нирок	1 (2,9)	1 (1,9)

Примітка. * - різниця достовірна (p<0,05-0,01) порівняно з хворими зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Обчислено за критерієм χ^2.

Крім того, прогресування фіброзу печінки до стадій F 3-4 у хворих на ХГС супроводжувалося збільшенням (p=0,0004) концентрації змішаних кріоглобулінів у сироватці крові, порівняно з пацієнтами зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Порівняння кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу печінки, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=86)	
		F 1-2 (n=34)	F 3-4 (n=52)
Змішані кріоглобуліни, опт.од.	< 2,50	3,45 (2,19 – 4,30)	4,23 (3,90 – 4,85) *

Примітка. * - різниця достовірна (p=0,0004) порівняно з хворими на ХГС зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Збільшення частоти виявлення змішаних кріоглобулінів і підвищення їх вмісту в сироватці крові у хворих на ХГС при прогресуванні фіброзу печінки асоціювалося з маніфестацією клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому. Так, у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 частота виявлення геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера була вище (χ^2=4,90; p<0,05), ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Проте не було статистично значущої різниці (p>0,05) в частоті реєстрації таких клінічних проявів, як виражена загальна слабкість, артралгії та ураження нирок в рамках кріоглобулінемічного синдрому, залежно від стадії фіброзу печінки. (табл. 3.10).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів в сироватці крові та ступенем виразності фіброзу печінки ($r=+0,49$, $p<0,01$).

Аналіз даних лабораторних досліджень, що вказують на ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС, показав наявність змін як у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 – в 15 (44,1 %) випадках, так і у пацієнтів зі стадіями F 3-4 – в 29 (55,8 %) випадках ($\chi^2=1,51$; $p>0,05$). В поодиноких хворих у сироватці крові виявлено лише органоспецифічні автоантитіла без порушення функції щитоподібної залози: у 1 (2,9 %) хворого на ХГС з фіброзом печінки F 1-2 та у 3 (5,8 %) пацієнтів з F 3-4. Проте в більшості у пацієнтів обох груп зафіксовано наявність кількісних змін лише гормонів щитоподібної залози (табл. 3.12). Найчастіше у хворих обох груп реєструвалося зниження вмісту вільного трийодтироніну в сироватці крові: у кожного четвертого пацієнта зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 в широкому діапазоні: в межах від 14,3 % до майже в 2 рази нижче за мінімальне референтне значення та у кожного п'ятого хворого зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 на 21,4-54,3 % нижче за мінімальне референтне значення.

Таблиця 3.12

Частота змін показників функціонального стану щитоподібної залози та органоспецифічних автоантитіл у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу печінки, абс. (%)

Показник	Хворі зі стадіями F 1-2 (n=34)			Хворі зі стадіями F 3-4 (n=52)		
	Вміст гормону			Вміст гормону		
	підви-щений	знижe-ний	відсутні зміни	підви-щений	знижe-ний	відсутні зміни
Вільний трийодтиронін	4 (11,7)	9 (26,5)	21 (61,8)	15 (28,8)	10 (19,3)	27 (51,9)
Вільний тироксин	-	1 (2,9)	33 (97,1)	-	3 (5,8)	49 (94,2)

Продовження таблиці 3.12

Тиреотропний гормон	3 (8,8)	-	31 (91,2)	3 (6,3)	-	49 (94,2)
Антитіла до тиреоглобуліну	7 (20,6)	-	27 (79,4)	9 (17,3)	-	43 (82,7)
Антитіла до тиреоїдної пероксидази	7 (20,6)	-	27 (79,4)	6 (11,5)	-	46 (88,5)

Примітка. Достовірності між групами хворих з різними стадіями фіброзу печінки за критерієм χ^2 не встановлено.

Аналіз інших позапечінкових проявів, що виходять за межі кріоглобулінемічного синдрому, показав відсутність статистично значущої різниці в частоті їх виявлення ($p>0,05$) у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу печінки. Так, цукровий діабет 2-го типу було зареєстровано у 1 (2,9 %) хворого зі стадіями F 1-2 та 3 (5,8 %) пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 3-4, сухий синдром у 4 (11,8 %) та 13 (25,0 %), червоний плоский лишай у 1 (2,9 %) та 1 (1,9 %), периферичну сенсорну полінейропатію у 1 (2,9 %) та 2 (3,8 %) хворих відповідно. Окремі позапечінкові прояви, а саме пізню шкірну порфірію (1 – 1,9 %), В-клітинну НХЛ (1 – 1,9 %), було зареєстровано тільки у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4.

За результатами співставлення ступеня виразності фіброзу печінки та гістологічної активності було відзначено, що висока активність А3 частіше ($\chi^2=6,42$; $p<0,01$) асоціювалася зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 – у 22 (81,5 %), порівняно з пацієнтами, що мали стадії фіброзу F 1-2 – у 5 (19,2 %). При цьому, за наявності гістологічної активності як А2, так і А1, фіброз печінки F 1-2 та F 3-4 реєструвалися з однаковою частотою (рис. 3.8).

Кореляційний аналіз показав наявність прямого зв’язку між стадією фіброзу печінки та ступенем гістологічної активності ($r= +0,36$, $p<0,05$).

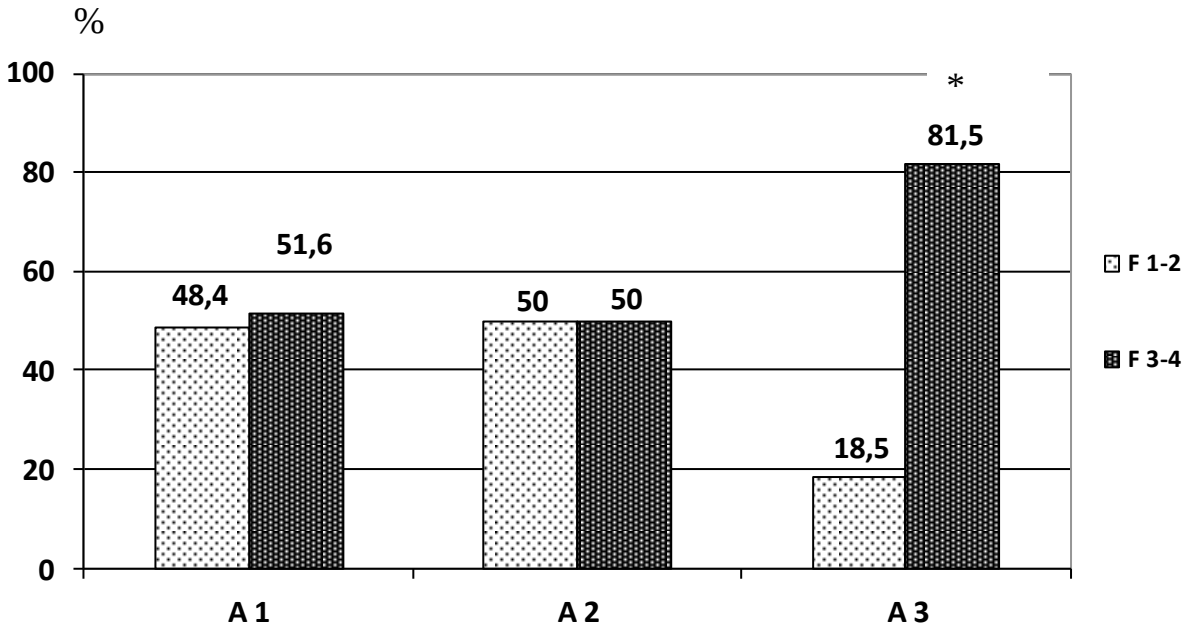


Рисунок 3.8 Частота виявлення різного ступеня гістологічної активності у хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу печінки (* - різниця достовірна ($p<0,01$) порівняно з хворими зі стадіями фіброзу печінки F 1-2). Обчислено за критерієм χ^2.

Подальший аналіз показав, що наростання гістологічної активності до ступеня виразності А3 поєднувалося найчастіше зі стадіями фіброзу печінки F 3-4, що обумовило найчастішу появу окремих ознак кріоглобулінемічного синдрому у пацієнтів з гістологічною активністю А3, порівняно з хворими, які мали гістологічну активність А1. Висока гістологічна активність А3 асоціювалося зі збільшенням частоти виявлення геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера ($\chi^2=4,90$; $p<0,05$), порівняно з пацієнтами з гістологічною активністю А1 запального процесу в печінці (табл. 3.13).

Наводимо клінічне спостереження. Хвора С., 1975 р. н. (карта стаціонарного хворого № 3307), надійшла у відділення гепатологічного центру ЗОІКЛ 26.05.2011 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, артралгії, періодичну тяжкість у правому підребер'ї.

Таблиця 3.13

Порівняння частоти виявлення позапечінкових проявів у хворих на ХГС з різною активністю запального процесу в печінці, абс. (%)

Критерій	Хворі на ХГС		
	активність А1 (n=31)	активність А2 (n=28)	активність А3 (n=27)
Наявність змішаної кріоглобулінемії	22 (71,0)	25 (89,3)	24 (88,9)
Загальна слабкість	24 (77,4)	26 (92,9)	25 (92,6)
Артралгії	12 (38,7)	13 (46,4)	16 (59,3)
Геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт	1 (3,2)	4 (14,3)	6 (22,2) *
Тріада Мельтцера	1 (3,2)	4 (14,3)	6 (22,2) *
Ураження нирок	1 (3,2)	1 (3,6)	-
Ураження щитоподібної залози	15 (48,4)	13 (46,4)	16 (59,3)
Цукровий діабет 2-го типу	2 (6,5)	-	2 (7,4)
Сухий синдром	6 (19,4)	2 (7,1)	9 (33,3)
В-клітинна НХЛ	1 (3,2)	-	-

Примітка. * - різниця достовірна ($p<0,05$) порівняно з хворими з активністю запального процесу в печінці А1. Обчислено за критерієм χ^2.

З анамнезу відомо, що в 1988 році перехворіла на тяжку форму гострого гепатиту В, з приводу чого отримувала стаціонарне лікування протягом 4-х місяців, проте в подальшому не перебувала на диспансерному обліку та не була обстежена. За даними епідеміологічного анамнезу, в 1987-1988 роках хвора отримувала хірургічне лікування, що супроводжувалося гемотрансфузіями.

У 2010 році звернулася до терапевта з приводу вираженої слабкості й болю в суглобах, які турбували хвору протягом року. При обстеженні було виявлено зміни в печінкових пробах: загальний білірубін 27,6 мкмоль/л, активність АлАТ 3,3 ммоль/год.л, у крові виявлено сумарні anti-HCV, у зв'язку з чим хвора була спрямована до гепатологічного центру КУ "ОІКЛ" ЗОР.

Вперше хвора звернулася в гепатологічний центр КУ "ОІКЛ" ЗОР в травні 2011 року та була госпіталізована. При огляді у відділенні відзначена субіктеричність склер, на шкірі верхнього плечового поясу множинні крупні телеангіектазії, пальмарна еритема, на шкірі рук псоріатичний висип. При пальпації відзначено збільшення розмірів печінки на 1,5 см та селезінки на 2 см. При УЗД підтверджено збільшення розмірів печінки та селезінки, виявлено розширення селезінкової вени до 8 мм.

У результатах лабораторних досліджень: загальний білірубін – 25,6 мкмоль/л, активність АлАТ – 4,3 ммоль/год.л, показник тимолової проби – 8,0 од.; у загальному аналізі крові еритр. $4{,}0x10^{12}$/л, гемоглобін 130 г/л, лейк. $2{,}6x10^{9}$/л, еозин. 3 %, пал. 2 %, сегм. 41 %, лімф. 51 %, мон. 3 %, тромб. $160x10^{9}$/л, ШОЕ 15 мм/год. У крові методом ІФА виявлено anti-HCVcor IgM, anti-HCV IgG; методом ПЛР – HCV-RNA. Показники тіреоїдного статусу без відхилень від референтних значень. У сироватці крові виявлені змішані кріоглобуліни – 3,80 опт. од.

За результатами морфологічного дослідження гепатобіоптату (№ 26945-49/2011) виявлено мікронодулярний цироз печінки (F 4) з наявністю імунноклітинних "східчастих некрозів" у псевдодольках (А 3) (рис. 3.9).

В умовах стаціонару хвора отримала курс базисного патогенетичного лікування. Від проведення противірусної терапії відмовилася. Було призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти тривалим курсом, надані рекомендації щодо диспансерного спостереження.

Наступного разу хвора звернулася до гепатологічного центру та була госпіталізована (карта стаціонарного хворого № 1209) у квітні 2012 року зі

скаргами на виражену загальну слабкість, наявність болю в суглобах верхніх та нижніх кінцівок, появу висипу на шкірі гомілок.

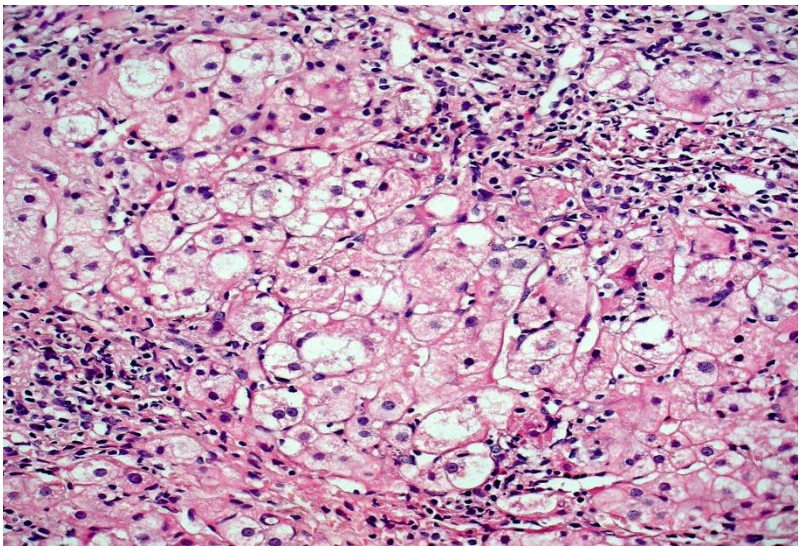


Рисунок 3.9 Морфологічна картина печінки хворої С., 1975 р. н., зі стадією фіброзу печінки F4 та гістологічною активністю А3. Забарвлення гематоксилін-еозином х1000.

При огляді на шкірі гомілок і стоп виявлено рясний дрібний геморагічний висип без зливання елементів і суб'єктивних відчуттів (рис. 3.10), що свідчило про маніфестацію геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. За даними УЗД підтверджено збереження збільшених розмірів печінки на 1,5 см, прогресування збільшення розмірів селезінки до + 4,0 см та ширини селезінкової вени до 10 мм.

Дані лабораторних досліджень: загальний білірубін – 22,6 мкмоль/л, активність АлАТ – 3,7 ммоль/год.л, показник тимолової проби – 11,5 од.; лейкопенія $3{,}2 \times 10^9$/л, лімфоцитоз 48 %, тромбоцитопенія 58×10^9/л; в протеїнограмі гіпоальбумінемія 40 %, гіпер-γ-глобулінемія 37 %; сечовина та креатинін крові в межах референтних значень; загальний аналіз сечі без патологічних змін. У крові "HCV-RNA+", генотипувати вірус не вдалося,

вірусне навантаження склало 2,09x10^5 МЕ/мл. У крові виявлено наростання рівня змішаних кріоглобулінів до 4,1 опт. од.

Рисунок 3.10 Геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт у хворої С. на ХГС.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої ХГС з високою активністю А3 було діагностовано на стадії цирозу печінки F4. В цей період у крові виявлено змішані кріоглобуліни та окремі клінічні ознаки кріоглобулінемічного синдрому. Протягом року спостереження на тлі базисного лікування було відзначено наростання рівня змішаних кріоглобулінів і маніфестацію геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера.

Таким чином, ХГС у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 характеризується частішою появою у сироватці крові змішаних кріоглобулінів, вищим їх кількісним вмістом і збільшенням частоти маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, порівняно з хворими на ХГС зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Наростання гістологічної

активності до ступеня виразності А3 поєднується у більшості хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4, що призводить до найчастішої маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера у пацієнтів з гістологічною активністю А3, порівняно з хворими з показником гістологічної активності запального процесу в печінці А1.

3.6 Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С з різними генотипами вірусу та вірусними навантаженнями

У хворих на ХГС проведено аналіз спектру та частоти виявлення позапечінкових проявів з врахуванням інфікування різними генотипами вірусу (216 пацієнтів) та вірусного навантаження (49 пацієнтів).

За результатами проведених досліджень виявлено, що серед хворих на ХГС переважало інфікування 1-им або 3-им генотипом вірусу, частота виявлення яких склала відповідно 54,2 та 39,8 %. Генотип 2 HCV виявлявся значно рідше і був діагностований лише у 6,0 % хворих. Незалежно від генотипу HCV, найчастіше виявлялася змішана кріоглобулінемія, поява якої супроводжувалася розвитком тих чи інших клінічних проявів, а саме вираженої загальної слабкості, артралгій, появою судинної пурпури у вигляді геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера.

Поява біохімічних ознак ураження щитоподібної залози не завжди поєднувалася з ознаками змішаної кріоглобулінемії. Такі позапечінкові прояви, як синдром Рейно, сенсорна полінейропатія, В-клітинна неходжкінська лімфома, фіброзний альвеоліт, реєструвалися в поодиноких випадках лише на тлі вираженого кріоглобулінемічного синдрому. Проте не було значущої різниці ($p>0,05$) між частотою розвитку позапечінкових проявів та інфікуванням тим чи іншим генотипом вірусу (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Частота позапечінкових проявів у хворих на ХГС, інфікованих різними генотипами HCV, абс. (%)

Ознака	Хворі на ХГС (n=216)		
	генотип 1 (n=117)	генотип 2 (n=13)	генотип 3 (n=86)
Відсутність позапечінкових проявів	16 (13,7)	1 (7,7)	14 (16,3)
Наявність позапечінкових проявів, в тому числі:	101 (86,3)	12 (92,3)	72 (83,7)
змішана кріоглобулінемія	86 (85,1)	11 (91,7)	61 (84,7)
виражена загальна слабкість	77 (65,8)	8 (61,5)	47 (54,7)
артралгії	47 (46,5)	4 (33,3)	26 (36,1)
геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт	9 (8,9)	-	7 (9,7)
тріада Мельтцера	9 (8,9)	-	7 (9,7)
ураження нирок	2 (2,0)	-	1 (1,4)
цукровий діабет 2-го типу	10 (9,9)	-	5 (6,9)
ураження щитоподібної залози	24 (20,5)	3 (23,1)	16 (18,6)
сухий синдром	15 (14,9)	1 (8,3)	11 (15,3)
червоний плоский лишай	2 (2,0)	-	4 (5,6)
імунна тромбоцитопенія	1 (0,9)	-	-
синдром Рейно	1 (1,0)	-	1 (1,4)
сенсорна полінейропатія	1 (1,0)	1 (8,3)	-
В-клітинна НХЛ	2 (2,0)	-	-
пізня шкірна порфірія	3 (3,0)	1 (8,3)	-
фіброзний альвеоліт	-	-	1 (1,4)

Примітка. Достовірності різниці між групами хворих за критерієм χ^2 не встановлено.

Показник вірусного навантаження коливався від $4{,}9x10^3$ IU/ml до $6{,}2x10^7$ IU/ml. Найчастіше реєструвалося низьке вірусне навантаження (36 – 73,5 %), а саме нижче за $6x10^5$ IU/ml. Високе вірусне навантаження, тобто понад $6x10^5$ IU/ml, відзначено у кожного четвертого хворого (13 – 26,5 %). Порівняння частоти формування позапечінкових проявів у хворих з різним вірусним навантаженням не виявило значущої різниці ($p>0{,}05$) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Частота позапечінкових проявів у хворих на ХГС з різним вірусним навантаженням, абс. (%)

Ознака	Хворі на ХГС (n=49)	
	Низьке вірусне навантаження, < $6x10^5$ IU/ml (n=36)	Високе вірусне навантаження, > $6x10^5$ IU/ml (n=13)
Відсутність позапечінкових проявів	6 (16,7)	1 (7,7)
Наявність позапечінкових проявів, в тому числі:	30 (83,3)	12 (92,3)
змішана кріоглобулінемія	25 (83,3)	12 (100)
виражена загальна слабкість	25 (83,3)	10 (83,3)
артралгії	14 (46,7)	5 (41,7)
геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт	1 (3,3)	2 (16,7)
тріада Мельтцера	1 (3,3)	2 (16,7)
ураження щитоподібної залози	14 (46,7)	5 (41,7)
сухий синдром	6 (20,0)	2 (16,7)

Продовження таблиці 3.15

синдром Рейно	2 (6,7)	-
цукровий діабет 2-го типу	1 (3,3)	-
вузлова еритема	1 (3,3)	-
фіброзуний альвеоліт	1 (3,3)	-

Примітка. Достовірності різниці між групами хворих за критерієм χ^2 не встановлено.

Таким чином, у хворих на ХГС переважає інфікування 1-им генотипом (54,2 %) і 3-им генотипом (39,8 %) вірусу з низьким вірусним навантаженням (73,5%). Незалежно від генотипу HCV та рівня вірусного навантаження найчастіше у пацієнтів з ХГС виявляється змішана кріоглобулінемія з появою відповідної клінічної симптоматики, а також ураження щитоподібної залози.

РЕЗЮМЕ

Серед позапечінкових проявів ХГС превалює змішана кріоглобулінемія з наявністю біохімічних її ознак у більшості пацієнтів (77,7 %) та маніфестацією кріоглобулінемічного синдрому з розвитком вираженої загальної слабкості (43,3 %), артралгій (36,4%,), ознак судинної пурпури у вигляді геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (9,2 %), формуванням тріади Мельтцера (8,9%) та ураженням нирок з розвитком гломерулонефриту в рамках кріоглобулінемічного синдрому (4,9 %). Рідше спостерігаються інші шкірні прояви, зокрема сухий синдром (14,1 %), червоний плоский лишай (2,6 %), пізня шкірна порфірія (2,0 %), в поодиноких випадках сітчасте ліведо (0,7 %) й вузлова еритема (0,7 %), що найчастіше виникають в умовах кріоглобулінемії. Такі позапечінкові прояви, як В-клітинна НХЛ (1,3 %), імунна тромбоцитопенія (0,3 %), сенсорна полінейропатія (1,3 %), синдром Рейно (1,6 %), ураження легень з розвитком

фіброзного альвеоліту (0,3 %), реєструються відносно рідко, проте у всіх випадках поєднуються зі змішаною кріоглобулінемією. Позапечінкові прояви ендокринного характеру виникають незалежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС та характеризуються розвитком ураження щитоподібної залози (19,6 %) та цукрового діабету 2-го типу (7,9 %).

У хворих на ХГС переважає інфікування 1-им генотипом (54,2 %) й 3-им генотипом (39,8 %) вірусу та низьке вірусне навантаження (73,5 %). Незалежно від генотипу HCV та рівня вірусного навантаження найчастіше у пацієнтів з ХГС виявляється змішана кріоглобулінемія з появою відповідної клінічної симптоматиці, а також ураження щитоподібної залози.

У хворих на ХГС збільшення вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові корелює з тривалістю захворювання ($r= +0,38$; $p=0,046$) та обумовлює розвиток клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому й ступінь їх виразності: при перевищенні вмісту кріоглобулінів в 2 рази за референтні значення збільшується частота артралгій (96,4 % проти 80,8 %, $\chi^2=4,04$, $p<0,05$), відбувається маніфестація геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера. Лише за умов маніфестації клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії відбувається ураження нирок, формування В-клітинної НХЛ, пізньої шкірної порфірії, сенсорної полінейропатії, синдрому Рейно. Прогресування змішаної кріоглобулінемії супроводжується більш вираженою мезенхімально-запальною реакцією ($r= +0,44$; $p=0,001$), внутрішньо-печінковим холестазом ($r= +0,45$; $p=0,032$), диспротеїнемією з підвищенням вмісту γ-глобулінів ($r= +0,47$; $p=0,001$) й зниженням альбумінів ($r= -0,41$; $p=0,001$), розвитком анемії та тромбоцитопенії ($p=0,0002$-$0,01$). За результатами УЗД органів гепатобіліарної системи у хворих з наявністю змішаної кріоглобулінемії частіше виявляються дифузні зміни паренхіми печінки ($p<0,01$), а за умов маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту частіше

реєструється збільшення розмірів селезінки та селезінкової вени, порівняно з хворими на ХГС без біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

Гломерулонефрит, ймовірно асоційований з HCV-інфекцією, розвивається у 4,9 % хворих на ХГС лише за наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Гломерулонефрит та ХГС виявляються одночасно при переважанні ренальної симптоматики над печінковою (3,9 %) або вказаний нефрит виникає на тлі тривалого перебігу ХГС після маніфестації тріади Мельтцера (0,7 %) і поєднується з широким спектром інших позапечінкових проявів, асоційованих зі змішаною кріоглобулінемією.

В-клітинна НХЛ розвивається у 1,3 % хворих на ХГС, а імунна тромбоцитопнія – у 0,3 % пацієнтів. Такі ускладнення ХГС виникають у хворих на ХГС лише за умов наявності ознак змішаної кріоглобулінемії.

Клінічні прояви органічного ураження нервової системи у хворих на хронічну HCV-інфекцію у вигляді полінейропатії реєструються у 1,3 % пацієнтів, у яких була змішана кріоглобулінемія.

Ураження легень у хворих на ХГС характеризується як фіброзний альвеоліт та реєструється в 0,3 % випадків на тлі тривалого перебігу ХГС, прогресуючого тяжкого фіброзу печінки та наявності інших системних проявів захворювання, насамперед виражених клініко-біохімічних ознак кріоглобулінемічного синдрому.

У 19,6 % хворих на ХГС розвивається ураження щитоподібної залози, що діагностується лише за результатами лабораторних досліджень та проявляється змінами вмісту тільки гормонів (10,7 %), появою лише органоспецифічних автоантитіл (3,1 %) або поєднанням зазначених змін (5,7 %). Серед хворих з наявністю біохімічних ознак ураження щитоподібної залози переважає розвиток гіпотиреозу (68,2 %). Ризик розвитку ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС залежить від статі пацієнтів, а саме вище у жінок, ніж у чоловіків (32,1 % проти 8,4 %, $\chi^2 = 19,96$, $p<0,001$), проте не має зв’язку зі змішаною кріоглобулінемією ($\chi^2= 1,47$, $p>0,05$).

ХГС у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 характеризується частішою появою в сироватці крові змішаних кріоглобулінів (94,2 % проти 64,7 %, χ^2=12,4, p<0,01), вищим їх кількісним вмістом (p=0,0004) та збільшенням частоти маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, порівняно з хворими на ХГС зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Наростання гістологічної активності до ступеня виразності А3 поєднується у більшості хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4, що пояснює частішу маніфестацію геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера у пацієнтів з гістологічною активністю А3, порівняно з хворими з показником гістологічної активності запального процесу в печінці А1 (22,2 % проти 3,2 %, χ^2=4,90, p<0,05).

Основні положення цього розділу висвітлені в опублікованих роботах [415-425].

РОЗДІЛ 4
АВТОІМУННІ РЕАКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

4.1 Показники органонеспецифічних автоантитіл і циркулюючих імунних комплексів у хворих на ХГС за наявності змішаної кріоглобулінемії різного ступеня виразності

За результатами проведеного аналізу частоти виявлення позитивного ревматоїдного фактора в сироватці хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії показано, що частота виявлення RF-IgG була достовірно нижче у пацієнтів I групи, які не мали біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, порівняно з хворими як лише з біохімічними ознаками змішаної кріоглобулінемії (χ^2=7,62, p=0,005), так і з пацієнтами, у яких виявлялися окремі клінічні ознаки цього позапечінкового прояву (χ^2=17,80, p=0,00001), та пацієнтів з клінічними проявами маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (χ^2=7,80, p=0,005). Слід зазначити, що за умов клінічної маніфестації ознак змішаної кріоглобулінемії частота виявлення RF-IgG становила 100 %. У хворих III та IV груп частота виявлення RF-IgM перевищувала аналогічний показник не лише у пацієнтів I групи, у яких не було ознак змішаної кріоглобулінемії (χ^2=16,70, p=0,00001 та χ^2=10,20, p=0,0014 відповідно), але й у хворих II групи, які мали біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії за відсутності клінічних її проявів (χ^2=7,04, p=0,008 та χ^2=5,20, p=0,02 відповідно) (табл. 4.1).

Аналіз частоти виявлення кардіоліпіну показав наявність як кардіоліпіну IgM, так і кардіоліпіну IgG у певної кількості хворих всіх досліджуваних груп, проте найвища частота виявлення цих автоантитіл зафіксована у хворих IV групи, які мали клінічну маніфестацію геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади

Мельтцера. Частота підвищення вмісту кардіоліпіну IgG у хворих IV групи виявилася достовірно вище, порівняно з аналогічним показником пацієнтів I групи (χ^2=10,20, p=0,0014), II групи (χ^2=6,77, p=0,009) та III групи (χ^2=4,26, p=0,04). Крім того, у хворих IV групи частота виявлення підвищеного вмісту кардіоліпіну IgM була вірогідно вище, порівняно з хворими на ХГС без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (χ^2=10,30, p=0,0013) і з пацієнтами, які мали лише біохімічні ознаки HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії (χ^2=5,90, p=0,015) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Частота виявлення органонеспецифічних автоантитіл у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, абс. (%)

Показник	Хворі на ХГС (n=214)			
	I група (n=51)	II група (n=67)	III група (n=68)	IV група (n=28)
RF-IgM	36 (70,6)	56 (83,6)	66 (97,1) * **	28 (100) * **
RF-IgG	39 (76,5)	63 (94,0) *	68 (100) * **	28 (100) *
Кардіоліпін IgM	19 (37,3)	32 (47,8)	37 (54,4)	21 (75,0) * **
Кардіоліпін IgG	23 (44,1)	36 (53,7)	41 (60,3)	23 (82,1) * ** ***
ANA	5 (9,8)	8 (11,9)	15 (22,1)	8 (28,6)

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС I групи (p=0,001-0,00001); 2. ** - порівняно з хворими на ХГС II групи (p=0,05-0,008); 3. *** - порівняно з хворими на ХГС III групи (p=0,04). Достовірність різниці обчислена за критерієм χ^2 з поправкою Йотса.

ANA виявлялися в сироватці крові пацієнтів всіх досліджуваних груп, проте порівняльний аналіз показав, що частота їх виявлення у хворих на ХГС не залежала ($p>0,05$) від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії (табл. 4.1).

Подальший порівняльний аналіз кількісного вмісту ревматоїдного фактора у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав, що маніфестація клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжувалася найвищим рівнем як RF-IgM, так й RF-IgG. У пацієнтів III та IV груп кількісний вміст RF-IgM і RF-IgG в сироватці крові виявився достовірно вище, порівняно з хворими I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, а також порівняно з хворими II групи, які мали лише біохімічні ознаки HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів (табл. 4.2). Слід зазначити, що прогресування клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому супроводжувалося наростанням кількісного вмісту ревматоїдного фактора в сироватці крові. Так, у хворих IV групи, які мали ознаки HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера кількісний вміст RF-IgM і RF-IgG в сироватці крові були достовірно вище за аналогічні показники пацієнтів III групи, які мали лише окремі клінічні прояви кріоглобулінемічного синдрому (табл. 4.2).

Порівняльний аналіз кількісного вмісту кардіоліпіну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав, що вміст кардіоліпіну IgM та IgG у хворих зі змішаною кріоглобулінемією достовірно вище, ніж у пацієнтів з відсутністю біохімічних ознак цього позапечінкового прояву. За умов маніфестації HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера вміст кардіоліпіну IgM та IgG перевищував й відповідні показники хворих II групи (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст органонеспецифічних автоантитіл у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Хворі на ХГС (n=214)				
	Рефе-рентні значення	I група (n=51)	II група (n=67)	III група (n=68)	IV група (n=28)
RF-IgM, IU/ml	< 20	121,7 (18,1 – 167,9)	134,8 (69,8 – 175,2)	180,8 (131,1 – 229,7) * **	263,1 (216,6 – 285,1) * ** ***
RF-IgG, IU/ml	< 20	127,5 (50,0 – 168,0)	132,7 (76,9 – 187,3)	199,9 (142,8 – 242,1) * **	247,6 (187,9 – 305,3) * ** ***
Кардіо-ліпін IgM, MPL	< 15	12,8 (7,4 – 17,1)	15,7 (11,6 – 22,4) *	18,4 (11,3 – 32,3) *	22,7 (16,3 – 29,5) * **
Кардіо-ліпін IgG, MPL	< 10	9,1 (7,2 – 18,9)	17,4 (7,8 – 27,4) *	18,4 (8,2 – 36,4) *	24,6 (12,8 – 29,5) * **

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС I групи (p=0,001-0,00001); 2. ** - порівняно з хворими на ХГС II групи (p=0,037-0,00001); 3. *** - порівняно з хворими на ХГС III групи (p=0,009-0,0001), обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Збільшення частоти виявлення органонеспецифічних автоантитіл і підвищення їх кількісного вмісту у хворих на ХГС при появі та прогресуванні клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалося з наростанням кількісного вмісту ЦІК в сироватці крові. У пацієнтів I групи, які не мали ознак змішаної кріоглобулінемії, вміст ЦІК у сироватці крові склав 218,6 (184,1 – 281,5) mAU/ml й виявився достовірно

вище, ніж у здорових осіб контрольної групи – 184,8 (156,8 – 197,3) mAU/ml. У пацієнтів II групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії без маніфестації її клінічних проявів, вміст ЦІК у сироватці крові склав 349,2 (258,3 – 485,6) mAU/ml й вірогідно перевищував аналогічний показник як здорових осіб, так й хворих I групи. Найвищий вміст ЦІК в сироватці крові був зафіксований у пацієнтів з наявністю клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, й склав у хворих III групи – 592,1 (426,9 – 691,4) mAU/ml та у пацієнтів IV групи - 637,9 (579,6 – 829,1) mAU/ml. Вміст ЦІК у хворих III та IV груп достовірно перевищував цей показник як у здорових осіб, так й у хворих I та II груп (рис. 4.1).

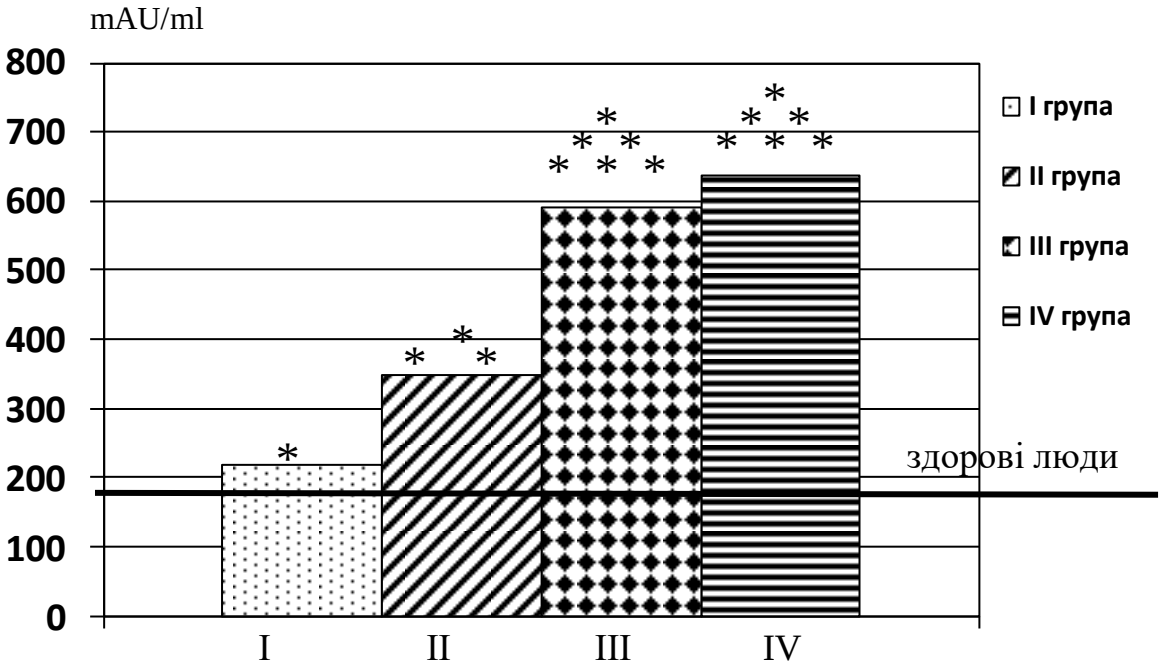


Рисунок 4.1 Вміст ЦІК у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії.

Примітки: * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,0002-0,00001); ** - порівняно з хворими I групи (p=0,00001); *** - порівняно з хворими II групи (p=0,0001-0,0002); обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Роль автоімунних порушень у розвитку та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС підтверджують прямі корелятивні зв'язки середнього ступеня між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів і кількісним вмістом RF-IgM і RF-IgG, кардіоліпіну IgM й IgG, ЦІК в сироватці крові. Наявні також достовірні середнього ступеня корелятивні взаємозв'язки між кількісним вмістом RF-IgM й RF-IgG з вмістом кардіоліпіну IgM в сироватці крові. Виявлені сильні корелятивні зв'язки між вмістом RF-IgM та RF-IgG, між вмістом кардіоліпіну IgM та кардіоліпіну IgG. Роль виявлених органонеспецифічних автоантитіл в розвитку імунокомплексного механізму позапечінкових уражень підтверджують достовірні прямі середнього ступеня корелятивні зв'язки між кількісним вмістом ЦІК та ревматоїдним фактором IgM й IgG, кардіоліпіном IgM й IgG (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Корелятивні взаємозв'язки між показниками автоімунних реакцій у хворих на хронічний гепатит С (r)

Показник	Кріогло-буліни	RF-IgM	RF-IgG	Кардіо-ліпін IgM	Кардіо-ліпін IgG	ЦІК
Змішані кріоглобуліни	-	+ 0,46 *	+ 0,48 *	+ 0,54 *	+ 0,48 *	+ 0,68 *
RF-IgM	+ 0,46 *	-	+ 0,81 *	+ 0,42 *	+ 0,14	+ 0,36 *
RF-IgG	+ 0,48 *	+ 0,81 *	-	+ 0,37 *	+ 0,11	+ 0,32 *
Кардіоліпін IgM	+ 0,54 *	+ 0,42 *	+ 0,37 *	-	+ 0,85 *	+ 0,38 *
Кардіоліпін IgG	+ 0,48 *	+ 0,14	+ 0,11	+ 0,85 *	-	+ 0,45 *
ЦІК	+ 0,68 *	+ 0,36 *	+ 0,32 *	+ 0,38 *	+ 0,45 *	-

Примітка. * - кореляція розрахована методом Спірмена ($p<0,05$-$0,01$).

Наводимо клінічне спостереження. Хвора Т., 1958 р. н. (карта стаціонарного хворого № 4266), була госпіталізована до гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР 20.01.2011 року зі скаргами на виражену слабкість, біль у суглобах, множинні елементи висипу на шкірі гомілок.

З анамнезу відомо, що діагноз ХГС був встановлений лікарем-терапевтом в 2005 році після обстеження з приводу тяжкості в правому підребер’ї та слабкості, яка виникала періодично; на той час були призначені гепатопротектори. За даними епідеміологічного анамнезу відомо, що в 1989 році було оперативне втручання, яке супроводжувалося гемотрансфузіями.

Вперше хвора звернулася до гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР в 2006 році зі скаргами на слабкість, біль в суглобах та тяжкість у правому підребер’ї. При обстеженні на маркери вірусних гепатитів у крові підтверджено позитивні anti-HCV методом ІФА та виявлено HCV-RNA, 3а генотип методом ПЛР. В печінкових пробах: активність АлАТ склала 1,6 ммоль/год.л, тимолова проба – 4,2 од. В 2006 році хвора отримала курс лікування інтерфероном-α протягом 24 тижнів, на момент завершення противірусної терапії HCV-RNA в крові була негативною, нормалізувалася активність АлАТ, однак вже через півроку розвинувся рецидив з появою HCV-RNA в крові. В подальшому хвора періодично отримувала курси лікування гепатопротекторами, активність АлАТ коливалася в межах від нормального рівня до 1,4 ммоль/год.л.

З 2010 року хвора відзначила збільшення артралгій, наросла слабкість, на холоді стали з’являтися нападоподібні спазми пальців кистей рук, які супроводжувалися появою ціанозу. В 2011 році, за 3-4 місяців до госпіталізації, на шкірі гомілок з’явився рясний висип геморагічного характеру, який зберігався й на момент госпіталізації пацієнтки.

При обстеженні хворої в гемограмі виявлено лейкопенію до $3,8x10^9$/л та зміни в печінкових пробах: загальний білірубін 15,0 мкмоль/л, активність АлАТ 2,0 ммоль/год.л, тимолова проба 4,5 од. При УЗД було відзначено збільшення розмірів печінки на 2,0 см, дифузні зміни паренхіми печінки,

збільшення розмірів селезінки на 1 см. Проведений фібротест дав змогу зареєструвати стадію ХГС F3 та активність запального процесу в печінці A2.

У сироватці крові вміст змішаних кріоглобулінів склав 5,7 опт. од. Подальше обстеження хворої показало наявність в сироватці крові хворої широкого спектру органонеспецифічниї автоантитіл та ЦІК (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники органонеспецифічних автоантитіл і ЦІК у хворої Т., 1958 р. н.

Показник	Референтні значення	Показник хворої
RF-IgM, IU/ml	< 20	282,78
RF-IgG, IU/ml	< 20	364,02
Кардіоліпін IgM, MPL	< 15	21,5
Кардіоліпін IgG, MPL	< 10	22,4
ANA, од.	< 0,9	0,4
ЦІК, mAU/ml	184,8 (156,8 – 197,3)	607,20

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої на тлі тривалого перебігу ХГС розвинувся кріоглобулінемічний васкуліт з формуванням тріади Мельтцера. При цьому HCV-асоційована змішана кріоглобулінемія поєднувалася з іншим позапечінковим проявом імунокомплексного генезу, а саме з появою ознак синдрома Рейно. Зазначені позапечінкові прояви маніфестували у хворої на ХГС за наявності виражених автоімунних порушень, про що свідчив широкий спектр й високий кількісний вміст органонеспецифічних автоантитіл, значна концентрація змішаних кріоглобулінів і ЦІК в сироватці крові.

Таким чином, у хворих на ХГС частота виявлення органонеспецифічних автоантитіл RF-IgM і RF-IgG, кардіоліпіну IgM й кардіоліпіну IgG збільшується за умов появи та прогресування ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. Частота виявлення RF-IgM і RF-IgG та їх кількісний вміст у сироватці крові є найвищими у хворих з наявністю

маніфестації клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, порівняно з пацієнтами, які не мають клініко-біохімічних проявів або мають лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії. Проте частота виявлення та кількісний вміст кардіоліпіну IgM й кардіоліпіну IgG є найвищими за умов маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Збільшення частоти виявлення органонеспецифічних автоантитіл та підвищення їх кількісного вмісту у хворих на ХГС при появі та прогресуванні клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднується з наростанням кількісного вмісту ЦІК у сироватці крові, що корелює з RF-IgM та RF-IgG, кардіоліпіном IgM й кардіоліпіном IgG.

4.2 Показники органонеспецифічних автоантитіл і циркулюючих імунних комплексів у хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози

Аналіз частоти виявлення органонеспецифічних автоантитіл в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози показав відсутність статистично значущої різниці між досліджуваними групами в частоті позитивного ревматоїдного фактора, як RF-IgM, так й RF-IgG. Проте частота виявлення позитивних кардіоліпіну IgM (χ^2=4,15, p<0,05), кардіоліпіну IgG (χ^2=5,84, p<0,05) та антинуклеарних антитіл (χ^2=6,17, p<0,01) виявилася достовірно вище у хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак ураження щитоподібної залози, порівняно з пацієнтами без ураження цієї залози (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Частота виявлення органонеспецифічних автоантитіл у хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози, абс. (%)

Показник	Хворі на ХГС (n=224)	
	без ураження щитовидної залози (n=180)	з ураженням щитовидної залози (n=44)
RF-IgM	151 (83,9)	39 (88,6)
RF-IgG	164 (91,1)	42 (95,5)
Кардіоліпін IgM	92 (51,1)	30 (68,2) *
Кардіоліпін IgG	99 (55,0)	33 (75,0) *
ANA	31 (17,2)	15 (34,1) *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС без ураження щитоподібної залози (p<0,05-0,01), обчислено за критерієм χ^2 з поправкою Йотса.

Порівняння кількісного вмісту ревматоїдного фактора в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози показав відсутність статистично значущої різниці між досліджуваними

групами як показника RF-IgM, так й RF-IgG. Проте кількісний вміст кардіоліпіну IgM й кардіоліпіну RF-IgG виявилися достовірно вищими у хворих на ХГС з наявністю ознак ураження щитоподібної залози (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Кількісний вміст органонеспецифічних автоантитіл у хворих на ХГС за наявності ураження щитоподібної залози, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Референтні значення	Хворі на ХГС (n=214)	
		без ураження щитоподібної залози (n=180)	з ураженням щитоподібної залози (n=44)
RF-IgM, IU/ml	< 20	147,6 (79,4 – 215,7)	153,7 (89,4 – 241,4)
RF-IgG, IU/ml	< 20	157,8 (96,1 – 230,5)	167,9 (97,9 – 227,4)
Кардіоліпін IgM, MPL	< 15	14,7 (9,7 – 21,4)	23,4 (13,5 – 37,4) *
Кардіоліпін IgG, MPL	< 10	15,8 (8,2 – 26,6)	25,7 (9,7 – 37,1) *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС без ураження щитоподібної залози (p=0,003-0,01), обчислено за критерієм Манна-Уітні.

У хворих на ХГС як з наявністю HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози, так й без цього позапечінкового прояву кількісний вміст ЦІК у сироватці крові був достовірно вище за аналогічний у здорових осіб контрольної групи. Однак порівняння показника вмісту ЦІК у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози не зареєструвало статистично значущих відмінностей (табл. 4.7).

Проведений кореляційний аналіз дав змогу зареєструвати наявність прямого кореляційного зв’язку середнього ступеня між кількісним вмістом антитіл до тиреоїдної пероксидази та вмістом ревматоїдного фактора RF-IgM (r= +0,66; p<0,01) й вмістом кардіоліпіну IgM (r= +0,39; p<0,05).

Таблиця 4.7

Кількісний вміст органонеспецифічних автоантитіл у хворих на ХГС за наявності ураження щитоподібної залози, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=214)	
		без ураження щитоподібної залози (n=180)	з ураженням щитоподібної залози (n=44)
ЦІК, mAU/ml	184,8 (156,8 – 197,3)	345,6 (214,2 – 597,5) *	517,7 (317,5 – 670,7) *

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,00001); 2. ** - порівняно з хворими на ХГС без ураження щитоподібної залози, обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Таким чином, у хворих на ХГС з ураженням щитоподібної залози частота виявлення кардіоліпіну IgM й IgG, антинуклеарних антитіл вище, ніж у пацієнтів без ураження щитоподібної залози. Ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС супроводжується вищим кількісним вмістом кардіоліпіну IgM й IgG, ніж у хворих на ХГС без ураження щитовидної залози.

РЕЗЮМЕ

У хворих на ХГС частота виявлення органонеспецифічних антитіл, їх кількісний вміст та ЦІК є найвищими за умов маніфестації клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії. Частота виявлення ревматоїдного фактора IgM й IgG та їх кількісний вміст у сироватці крові є найвищими у хворих з наявністю клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, порівняно з пацієнтами, які не мають клініко-біохімічних проявів або мають лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії. Проте частота виявлення та кількісний вміст кардіоліпіну IgM й кардіоліпіну IgG є найвищими за умов

маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера у хворих на ХГС. Збільшення частоти виявлення органонеспецифічних автоантитіл та підвищення їх кількісного вмісту у хворих на ХГС при появі та прогресуванні клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднується з наростанням кількісного вмісту ЦІК в сироватці крові, що корелює з ревматоїдним фактором IgM й IgG, кардіоліпіном IgM й кардіоліпіном IgG. Роль автоімунних порушень у розвитку та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС підтверджують прямі корелятивні зв'язки середнього ступеня між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів і кількісним вмістом RF-IgM й RF-IgG, кардіоліпіну IgM й кардіоліпіну IgG, ЦІК в сироватці крові.

Наявність у хворих на ХГС ураження щитоподібної залози супроводжується збільшенням частоти виявлення кардіоліпіну IgM й кардіоліпіну IgG, антинуклеарних антитіл, а також збільшенням кількісного вмісту кардіоліпіну IgM й IgG, порівняно з хворими на ХГС без ураження щитоподібної залози. Між кількісним вмістом антитіл до тиреоїдної пероксидази та вмістом ревматоїдного фактора RF-IgM ($r=+0,66$; $p<0,01$) й вмістом кардіоліпіну IgM ($r= +0,39$; $p<0,05$) наявні прямі корелятивні зв'язки середнього ступеня.

Основні положення цього розділу висвітлені в роботах [426-430].

РОЗДІЛ 5
ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

5.1 Показники функції ендотелію, С-реактивного протеїну та L-аргініну у хворих на ХГС у зв'язку з наявністю та різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії

Аналіз результатів дослідження ультразвукових ознак ендотелійзалежної функції ендотелію, а саме реактивної гіперемії плечової артерії, у хворих на ХГС у зв'язку з наявністю та різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії показав, що у пацієнтів І групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, діаметр плечової артерії після тимчасової оклюзії збільшувався більш ніж на 10 %, що свідчило про відсутність ультразвукових ознак дисфункції ендотелію (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Реактивна гіперемія плечової артерії у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Референтні значення	Хворі на ХГС (n=214)			
		І група (n=51)	ІІ група (n=67)	ІІІ група (n=68)	IV група (n=28)
Діаметр плечової артерії до оклюзії, мм	_	3,7 (3,5 – 4,3)	3,7 (3,3 – 4,2)	3,6 (3,2 – 4,2)	4,1 (3,9 – 4,2)
Діаметр плечової артерії після оклюзії, мм	_	4,3 (4,1 – 4,8)	4,2 (3,5 – 4,5)	3,9 (3,5 – 4,4)	4,3 (4,2 – 4,3)

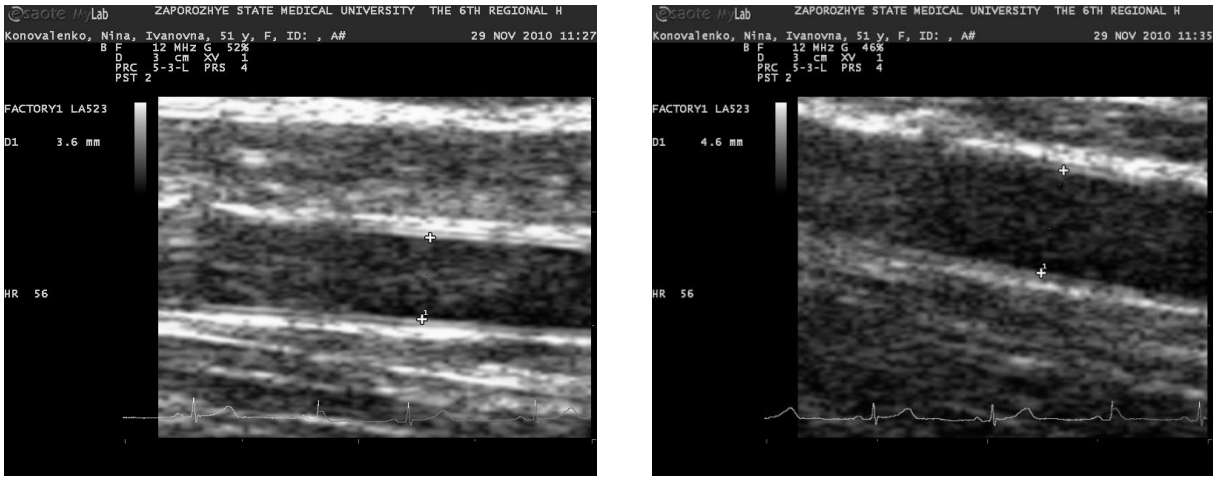
Продовження таблиці 5.1

Реактивна гіперемія, %	> 10	15,4 (10,8 – 22,3)	9,4 (4,4 – 12,9) *	5,7 (0 – 10,9) *	2,4 (0 – 4,9) *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС I групи (p=0,006-0,04). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Проте за умов появи біохімічних і клініко-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії, зафіксовано зменшення реактивної гіперемії плечової артерії, при цьому цей показник у хворих II-IV груп виявився достовірно нижчим, порівняно з хворими I групи (табл. 5.1).

На рисунках 5.1-5.3 продемонстровано різні реакції плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією. Так, у хворої К., 1959 р.н. за відсутності клініко-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії відзначено збільшення діаметру плечової артерії після тимчасової оклюзії на 27,7 %, що свідчило про відсутність ендотеліальної дисфункції (рис. 5.1).



A B

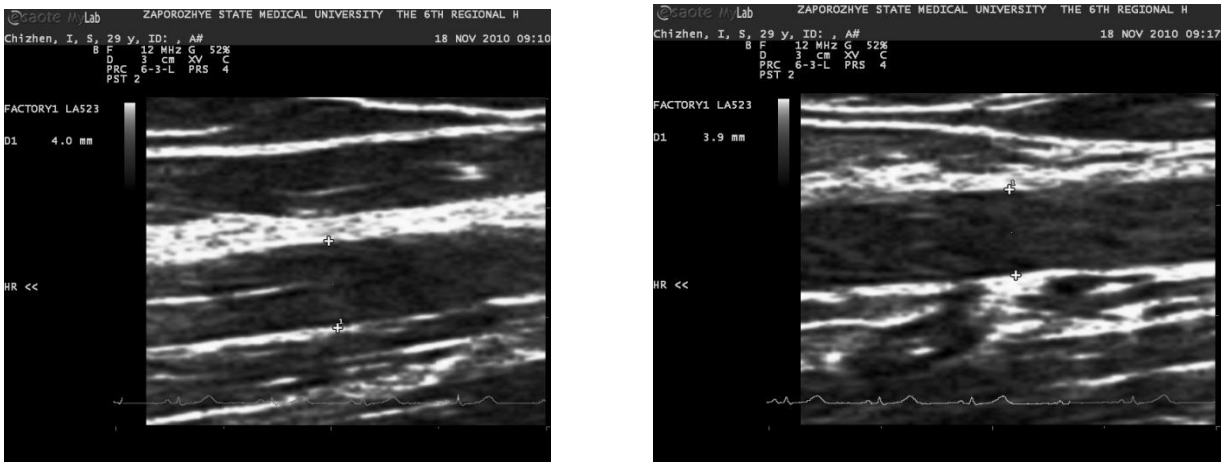
Рисунок 5.1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) хворої К., 1959 р. н., з ХГС без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

На відміну від зазначеного випадку, у хворого Д., 1971 р. н. з наявністю таких позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції, як клініко-біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії, а саме тріада Мельтцера, HCV-асоційовані геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт та хронічний гломерулонефрит, реактивної гіперемії плечової артерії не було, а саме діаметр плечової артерії після тимчасової оклюзії не змінився, що свідчило про наявність ендотеліальної дисфункції (рис. 5.2).

A B

Рисунок 5.2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворого Д., 1971 р. н., на ХГС з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому: тріади Мельтцера, HCV-асоційованих геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту та гломерулонефриту.

У пацієнтки Ч., 1981 р. н., з хронічною HCV-інфекцією з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, окремих клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, В-клітинної НХЛ відзначено патологічну вазоконстрикцію плечової артерії, а саме зменшення її діаметру після тимчасової оклюзії на 2,5 %, що продемонструвало наявність вираженої дисфункції ендотелію (рис. 5.3).



A B

Рисунок 5.3. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворої Ч., 1981 р. н., на ХГС з наявністю клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (вираженої слабкості, артралгій), В-клітинної НХЛ.

Результати дослідження біохімічних ознак ендотелійзалежної функції ендотелію показали, що у хворих на ХГС без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (I група) вміст ендотеліну-1 в сироватці крові статистично не відрізнявся від аналогічного показника здорових людей. При появі ознак змішаної кріоглобулінемії (II-IV групи) вміст ендотеліну-1 виявився вищим, порівняно як зі здоровими людьми контрольної групи, так і з пацієнтами I групи. Найвищий вміст ендотеліну-1 зафіксовано у хворих з клінічними проявами HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. У пацієнтів IV групи цей показник перевищував аналогічний як у пацієнтів II групи (p=0,003), які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії, так й у хворих III групи (p=0,02), які мали окремі клінічні прояви кріоглобулінемічного синдрому (виражена загальна слабкість, артралгії) (табл. 5.2).

Роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні змішаної кріоглобулінемії підтверджують також результати корелятивного аналізу, які дозволили продемонструвати наявність прямої кореляції середнього ступеня

між кількісним вмістом ендотеліну-1 та змішаних кріоглобулінів у сироватці крові (r=+0,39, p<0,05).

Таблиця 5.2

Біохімічні показники функції ендотелію у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=214)			
		I група (n=51)	II група (n=67)	III група (n=68)	IV група (n=28)
Ендотелін-1, ng/ml	0,81 (0,17 – 0,95)	0,83 (0,42 – 0,96)	0,95 (0,78 – 1,13) * **	0,98 (0,69 - 1,15) * **	1,13 (0,92 – 1,33) * ** # ##
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34 – 13,12)	9,32 (8,29 – 12,46)	9,29 (6,97 – 11,27)	7,63 (5,63 - 11,28) * **	7,61 (5,64 – 8,29) * ** #

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,001-0,03); 2. ** - порівняно з хворими на ХГС I групи (p=0,001-0,03); 3. # - порівняно з хворими на ХГС II групи (p=0,003); 4. ## - порівняно з хворими на ХГС III групи (p=0,02). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Поступове підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС при появі та прогресуванні біохімічних й клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалося зі зниженням вмісту в сироватці крові стабільних метаболітів NO у хворих з наявністю клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому. Вміст нітритів у пацієнтів III та IV груп виявився достовірно нижчим, порівняно як зі здоровими людьми, так й з хворими I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Найнижчим виявився вміст нітритів у сироватці крові пацієнтів з клінічними ознаками HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, який був нижче за відповідний показник хворих II групи, що мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів (табл. 5.2).

Аналіз вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав підвищення його рівня, порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів всіх досліджуваних груп. Так, у хворих I групи вміст С-реактивного протеїну склав 0,7 (0,4 – 1,25) mg/l (p=0,0003), у пацієнтів II групи – 0,8 (0,4 – 1,6) mg/l (p=0,0006), у хворих III групи – 0,9 (0,4 – 2,4) mg/l (p=0,0005), у пацієнтів IV групи – 1,7 (0,9 – 4,2) mg/l (p=0,002) проти 0,1 (0,09 – 0,11) mg/l здорових людей контрольної групи (рис. 5.4).

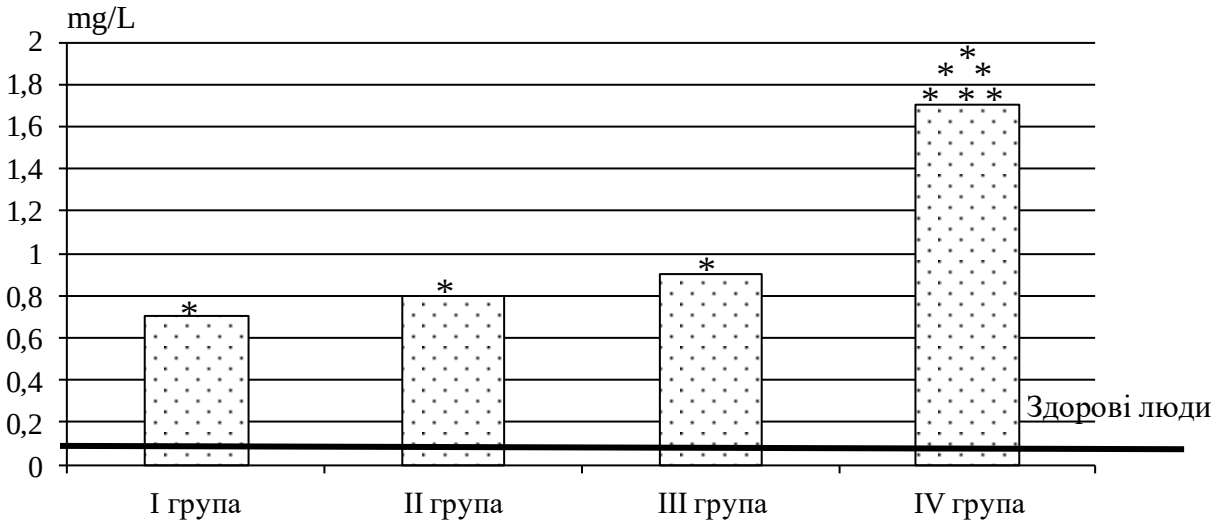


Рисунок 5.4 Порівняння вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії.

Примітки: * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,0003-0,0006); ** - порівняно з хворими I групи (p=0,02); *** - порівняно з хворими II групи (p=0,02). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

При цьому у хворих на ХГС за умов маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (IV група) вміст С-реактивного протеїну виявився найвищим та

перевищував аналогічний показник у пацієнтів I групи (p=0,02), які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, та II групи (p=0,02), які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії (рис. 5.4).

Розвиток і поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС при появі та прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалися зі зниженням вмісту в сироватці крові основного субстрату для синтезу NO, а саме L-аргініну. Аналіз вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав достовірне зниження його рівня, порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів з наявністю ознак змішаної кріоглобулінемії. Так, у хворих II групи вміст L-аргініну в сироватці крові склав 133,3 (116,2 – 217,2) мкмоль/л (p=0,004), пацієнтів III групи – 131,3 (90,9 – 191,9) мкмоль/л (p=0,001), хворих IV групи – 132,3 (92,7 – 151,5) мкмоль/л (p=0,003) проти 255,1 (156,6 – 303,0) мкмоль/л у здорових осіб контрольної групи (рис. 5.5).

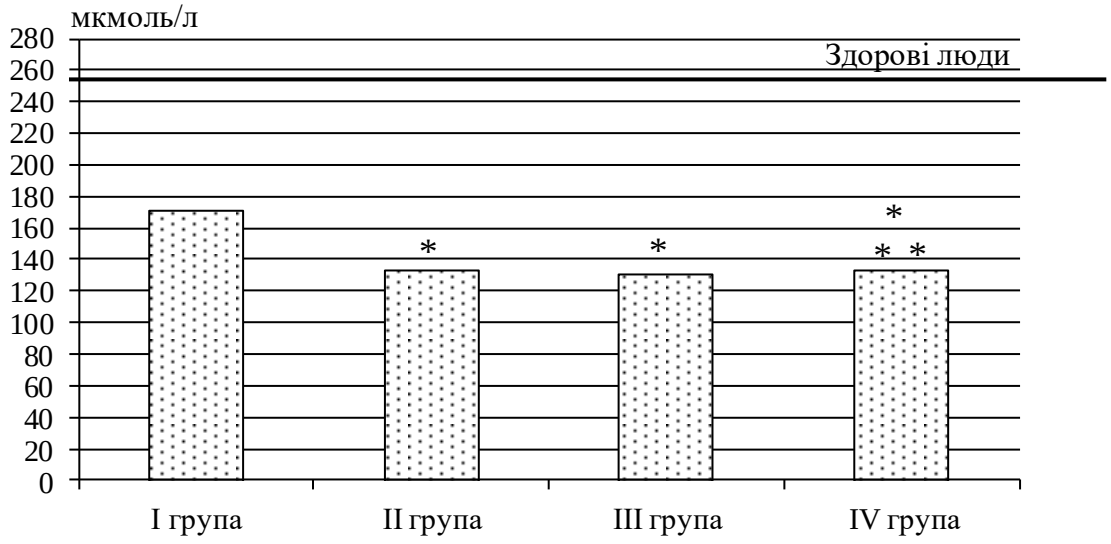


Рисунок 5.5 Порівняння вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії.

Примітки: * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,001-0,004); ** - порівняно з хворими I групи (p=0,01). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Крім того, у хворих з наявністю клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (III та IV групи) вміст L-аргініну в сироватці крові виявився нижче аналогічного у хворих I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Слід зазначити, що у хворих на ХГС за відсутності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (I група) вміст L-аргініну в сироватці крові статистично не відрізнявся від показника здорових осіб (рис. 5.5).

Корелятивні взаємозв'язки між вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та показниками ендотелійзалежної функції ендотелію, а саме реактивною гіперемією плечової артерії, вмістом ендотеліну-1 й нітритів підтверджують роль ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні ознак HCV-індукованої змішаної кріоглобулінемії. Крім того, наявність достовірної зворотної кореляції середнього ступеня між вмістом у сироватці крові змішаних кріоглобулінів і L-аргініну підтверджує роль дефіциту субстрату для синтезу NO в розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Корелятивні взаємозв'язки між показниками функції ендотелію та автоімунними змінами у хворих на хронічний гепатит С (r)

Показник	Реактивна гіперемія	Нітрити	Ендо-телін-1	С-реактивний протеїн	L-аргінін
Кріо-глобуліни	-0,52 *	-0,38 *	+0,39 *	+0,11	-0,44 *
RF-IgM	-0,19	-0,15	+0,21	+0,46 *	-0,18
Кардіоліпін IgM	-0,08	-0,10	+0,22	+0,54 *	-0,24
Кардіоліпін IgG	-0,18	-0,06	+0,18	+0,44 *	-0,16

Примітка. * - кореляція розрахована методом Спірмена ($p<0,05$-$0,01$).

Інші статистично достовірні кореляції дозволили продемонструвати наявність взаємозв'язків між автоімунними порушеннями та розвитком ендотеліальної дисфункції, насамперед наявність позитивних середнього ступеня кореляцій між вмістом С-реактивного протеїну в сироватці крові та кількісним вмістом кардіоліпіну IgM й IgG, RF-IgM й RF-IgG (табл. 5.3).

Таким чином, біохімічні та ультразвукові ознаки ендотеліальної дисфункції з'являються у хворих на ХГС за умов наявності змішаної кріоглобулінемії. Прогресування клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднується з розвитком і поглибленням як ендотелійзалежної дисфункції ендотелію, так й зі зниженням вмісту в сироватці крові основного субстрату для синтезу NO, а саме L-аргініну, та зростанням вмісту С-реактивного протеїну. Виявлені корелятивні зв'язки між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів і показниками ендотелійзалежної функції ендотелію й вмістом L-аргініну підтверджують роль ендотеліальної дисфункції в формуванні та прогресуванні HCV-індукованої змішаної кріоглобулінемії з розвитком кріоглобулінемічного синдрому.

5.2 Показники функції ендотелію, С-реактивного протеїну та L-аргініну у хворих на ХГС за наявності ураження щитоподібної залози

Проведений аналіз показників ендотелійзалежної функції ендотелію у хворих на ХГС за наявності ураження щитоподібної залози показав відсутність статистично значущої різниці між відповідними параметрами пацієнтів. Проте у хворих на ХГС як з наявністю, так й без ураження щитоподібної залози показники реактивної гіперемії плечової артерії (p=0,006-0,01) та вмісту в сироватці крові нітритів (p=0,002-0,01) були нижчими, а кількісний вміст ендотеліну-1 (p=0,03-0,04) вищим, порівняно з відповідними показниками здорових людей (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники ендотелійзалежної функції ендотелію у хворих на ХГС за наявністю ураження щитоподібної залози, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=214)	
		без ураження щитоподібної залози (n=170)	з ураженням щитоподібної залози (n=44)
Реактивна гіперемія плечової артерії, %	> 10	6,6 (3,3 – 13,0)	9,0 (3,9 – 12,9)
Ендотелін-1, ng/ml	0,81 (0,17 – 0,95)	0,95 (0,69 – 1,12) *	0,95 (0,81 – 1,31) *
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34 – 13,12)	8,96 (6,97 – 11,28) *	7,96 (6,64 – 10,29) *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,001-0,04). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Проведений аналіз вмісту С-реактивного протеїну та L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС у зв'язку з наявністю біохімічних ознак ураження щитоподібної залози показав відсутність статистично значущої різниці цих параметрів між досліджуваними групами пацієнтів. Проте слід зазначити, що у хворих на ХГС незалежно від наявності ураження щитоподібної залози вміст С-реактивного протеїну був достовірно вищим, а кількісний вміст L-аргініну в сироватці крові вірогідно нижчим, порівняно з відповідними показниками здорових людей (табл. 5.5).

Роль ендотеліальної дисфункції в формуванні ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС підтверджують виявлені статистично значущі зв'язки, а саме наявність прямої кореляції середнього ступеня між кількісним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові та антитіл до тиреоїдної пероксидази (r= +0,46, p<0,01); а також зворотної кореляції середнього ступеня між

вмістом С-реактивного протеїну та вмістом вільного тироксину в сироватці крові (r= -0,48, p<0,01).

Таблиця 5.5

Показники С-реактивного протеїну та L-аргініну у хворих на ХГС за наявності ураження щитоподібної залози, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=214)	
		без ураження щитоподібної залози (n=170)	з ураженням щитоподібної залози (n=44)
С-реактивний протеїн, mg/l	0,1 (0,09 – 0,11)	1,05 (0,50 – 2,4) *	0,95 (0,71 – 1,90) *
L-аргінін, мкмоль/л	255,1 (156,6 – 303,0)	131,3 (101,0 – 191,9) *	128,9 (106,1 – 207,5) *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,001-0,04). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Таким чином, у хворих на ХГС на тлі ураження щитоподібної залози не виявлено статистично значущої різниці між показниками ендотелійзалежної функції ендотелію, вмістом С-реактивного протеїну та L-аргініну в сироватці крові.

5.3 Математичне моделювання зв'язку змін лабораторних параметрів з маніфестацією клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС на основі багатофакторного дискримінантного аналізу

Для проведення багатофакторного дискримінантного аналізу були застосовані дані лабораторних досліджень 305 хворих на ХГС, з яких 173 пацієнти не мали клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, а у 132 хворих були виявлені клінічні ознаки HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому.

Для визначення найбільш інформативних лабораторних показників у хворих на ХГС, що пов'язані з появою клінічної маніфестації ознак кріоглобулінемічного синдрому, було проведено аналіз біохімічних даних функціонального стану печінки, параметрів імунної й ендотеліальної функції. З метою підвищення валідності статистичного аналізу були виключені лабораторні дані з низькою частотою реєстрації змін (< 50 %) та низькою варіабельністю (<10 %). В кінцевому підсумку при створенні математичної моделі зв'язку появи клінічної маніфестації ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС (дискримінантної функції) з певними змінами лабораторних показників прямим покроковим методом були застосовані 11 основних лабораторних параметрів. Проте за результатами статистичного аналізу встановлено, що лише 7 з них достовірно асоціюються з появою клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Результати аналізу дискримінантної функції розрахунку зв'язку змін лабораторних показників з маніфестацією клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС

Найменування параметру	Параметр	Лямбда Уілкса	F-критерій Фішера	P достовірність
Змішані кріоглобуліни	X_1	0,709	68,91	0,00001

Продовження таблиці 5.6

Тромбоцити	X_2	0,583	4,00	0,046
Ендотелін-1	X_3	0,583	4,09	0,044
ANA	X_4	0,583	3,70	0,055
RF-IgM	X_5	0,576	0,82	0,367
RF-IgG	X_6	0,598	10,65	0,001
Кардіоліпін IgM	X_7	0,583	4,19	0,042
Кардіоліпін IgG	X_8	0,577	1,32	0,247
CRP	X_9	0,588	6,57	0,011
Нітрити	X_{10}	0,579	2,03	0,155
Тимолова проба	X_{11}	0,584	4,89	0,028

Примітка. Лямбда Уілкса 0,57; F-критерій (11,29) – 19,71, $p<0,000001$.

Проведений аналіз дав змогу виділити достовірно інформативні параметри, які асоціюються з розвитком клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС, а саме кількісний вміст змішаних кріоглобулінів, тромбоцитів, ендотеліну-1, RF-IgG, кардіоліпіну IgM, С-реактивного протеїну в сироватці крові, показник тимолової проби. Зазначені параметри разом з відповідними коефіцієнтами, що необхідні для формування лінійної дискримінантної функції (ЛДФ), наведені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Функції класифікації для моделі зв'язку розвитку клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому зі змінами лабораторних показників у хворих на ХГС

Найменування параметру	Параметр	Коефіцієнт $ЛДФ_0$	Коефіцієнт $ЛДФ_1$
Змішані кріоглобуліни	X_1	4,6612	5,9991
Тромбоцити	X_2	0,1053	0,0981

Продовження таблиці 5.7

Ендотелін-1	X_3	0,3322	0,0919
RF-IgG	X_6	0,0333	0,0447
Кардіоліпін IgM	X_7	0,1395	0,2045
CRP	X_9	0,9443	1,2604
Тимолова проба	X_{11}	0,1981	0,3258
Константа	-	- 33,3244	- 38,7752

Примітка. $ЛДФ_0$ – перше дискримінантне рівняння; $ЛДФ_1$ – друге дискримінантне рівняння.

Структура класифікаційної матриці, значення лямбди Уілкса 0,57; F-критерію (11,29) – 19,71, при $p<0,000001$, а також висока загальна якість розпізнавання (80,0 %) дають змогу стверджувати про коректність багатофакторної математичної моделі, що запропонована (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Матриця класифікації зв'язку розвитку клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому зі змінами лабораторних параметрів у хворих на ХГС як результат застосування ЛДФ

Параметр	Точність діагностики, %	Низький ризик клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, $ЛДФ_0$	Високий ризик клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, $ЛДФ_1$
Коефіцієнт $ЛДФ_0$	83,2	144	29
Коефіцієнт $ЛДФ_1$	75,8	32	100
Всього	80,0	176	129

Кінцевим результатом проведеного дискримінантного аналізу стало формування ЛДФ для оцінки низької ($ЛДФ_0$) та високої ($ЛДФ_1$) асоціації маніфестації клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС зі змінами найбільш інформативних лабораторних показників:

$$ЛДФ_0 = - 33,32 + 4,66X_1 + 0,11X_2 + 0,33X_3 + 0,03X_6 + 0,14X_7 + 0,94X_9 + 0,19X_{11}$$

$$ЛДФ_1 = - 38,78 + 5,99X_1 + 0,99X_2 + 0,09X_3 + 0,04X_6 + 0,2X_7 + 1,26X_9 + 0,33X_{11}$$

В цих формулах такі перемінні:

X_1 – кількісний вміст змішаних кріоглобулінів в сироватці крові, в опт.од.

X_2 – кількість тромбоцитів крові, кількість клітин $x10^9$/л.

X_3 – кількісний вміст ендотеліну-1 в сироватці крові, в ng/ml.

X_6 – кількісний вміст RF-IgG в сироватці крові, в IU/ml.

X_7 – кількісний вміст кардіоліпіну IgM в сироватці крові, в MPL.

X_9 – кількісний вміст CRP в сироватці крові, в mg/l.

X_{11} – показник тимолової проби, в од.

Диференційна оцінка ступеня зв’язку клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС зі змінами зазначених вище лабораторних показників проводиться за результатами порівняння отриманих при розрахунку цих двох формул показників. Якщо $ЛДФ_0 > ЛДФ_1$ – хворий на ХГС має низьку ймовірність маніфестації кріоглобулінемічного синдрому (діагностична точність – 83,2 %), а якщо $ЛДФ_0 < ЛДФ_1$ – пацієнт має високу ймовірність маніфестації клінічних ознак HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому (діагностична точність – 75,8 %).

Наводимо клінічне спостереження. Хворий Б., 1956 р. н. (карта стаціонарного хворого № 6950), був спрямований до гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР в грудні 2010 року лікарем-ендокринологом, у якого проходив обстеження з приводу вперше виявленого підвищеного рівня глюкози крові до 7,0 ммоль/л та діагностованого цукрового діабету 2-го типу. При обстеженні в ендокринологічному диспансері було виявлено також збільшення розмірів печінки на 1,5 см й селезінки на 1,0 см, підвищення вмісту загального білірубіну до 30,1 мкмоль/л, активності АлАТ до 4,4 ммоль/год.л, тимолової проби до 7,6 од, з приводу чого пацієнт й був відправлений до гепатологічного центру для уточнення діагнозу.

При огляді в гепатологічному центрі КУ “ОІКЛ” ЗОР хворий скаржився на тяжкість у правому підребер’ї, що виникала періодично. Об’єктивно було відзначено субіктеричність склер, наявність поодиноких телеангіектазій на шкірі грудей, збільшення розмірів печінки й селезінки, що підтверджено результатами УЗД, та виявлено розширення селезінкової вени до 11 мм. У печінкових пробах: загальний білірубін – 21,0 мкмоль/л, активність АлАТ – 6,7 ммоль/год.л, тимолова проба – 7,6 од.; в гемограмі: еритроцити $4{,}1 \times 10^{12}$/л, гемоглобін 140 г/л, лейкоцити $3{,}5 \times 10^{9}$/л, тромбоцити $132{,}0 \times 10^{9}$/л; в протеїнограмі: загальний білок 69 г/л, альбуміни 49 %, глобуліни α1 5 %, α2 7 %, β 10 %, γ 29 %. Дослідженням маркерів вірусних гепатитів виявлено anti-HCVcor IgM, anti-HCV IgG, HCV-RNA, 1b генотип і тим самим підтверджено діагноз ХГС. У сироватці крові були виявлені змішані кріоглобуліни – 3,8 опт. од.

Для оцінки перебігу ХГС, зокрема ймовірності появи клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, у даного хворого на ХГС було застосовано створену математичну модель. У таблиці 5.9 наведено лабораторні дані хворого, які необхідні для розрахунків.

Таблиця 5.9

Лабораторні показники хворого Б., 1956 р. н., які застосовані для розрахунку математичної моделі

Найменування параметра	Параметр	Показник хворого
Кріоглобуліни, опт. од.	X_1	3,8
Тромбоцити, $x10^9$/л	X_2	132
Ендотелін-1, ng/ml	X_3	1,325
RF-IgG, IU/ml	X_6	369,1
Кардіоліпін IgM, MPL	X_7	114,14
CRP, mg/l	X_9	2,7
Тимолова проба, од.	X_{11}	7,6

Розрахунок дискримінантних рівнянь:

$ЛДФ_0$ = -33,32 + 4,66 x 3,8 + 0,11 x 132 + 0,33 x 1,325 + 0,03 x 369,1 + 0,14 x 114,14 + 0,94 x 2,7 + 0,19 x 7,6 = 30,38

$ЛДФ_1$ = -38,78 + 5,99 x 3,8 + 0,99 x 132 + 0,09 x 1,325 + 0,04 x 369,1 + 0,2 x 114,14 + 1,26 x 2,7 + 0,33 x 7,6 = 158,28

За результатами розрахунків $ЛДФ_0$ = 30,38, $ЛДФ_1$ = 158,28, тобто $ЛДФ_0 < ЛДФ_1$, що свідчило про високу ймовірність маніфестації клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому у даного хворого на ХГС, який на момент обстеження мав лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії.

Динамічне спостереження за хворим, який протягом декількох місяців періодично лікувався базисними засобами, підтвердило результати наших розрахунків. У вересні 2011 року хворий сам звернувся до гепатологічного центру зі скаргами на виражену загальну слабкість, артралгії переважно в крупних суглобах нижніх кінцівок, свербіж шкіри, наявність нерясного геморагічного висипу на нижніх кінцівках. Його було госпіталізовано з

діагнозом “Хронічний гепатит С, HCV 1b генотип, помірної активності з переходом у цироз печінки з позапечінковими проявами: кріоглобулінемічний синдром (наявність тріади Мельтцера)” (карта стаціонарного хворого № 6461). При проведенні обстеження виявлено зміни в загальному аналізі сечі: поява білка – 0,033 г/л, еритроцитів – 35-40 в полі зору; при УЗД нирок – наявність дифузних змін їх паренхіми. Хворого консультував нефролог КУ “ОКЛ” ЗОР, який констатував наявність геморагічного васкуліту з ураженням нирок, хронічної хвороби нирок I ступеня, гломерулонефриту, пов’язаних з хронічним гепатитом С.

Таким чином, запропонована багатофакторна математична модель розрахунку зв'язку маніфестації клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому зі зміною найбільш інформативних параметрів у хворих на ХГС із застосуванням дискримінантного аналізу дає змогу прогнозувати (загальна точність методу 80,0 %) ймовірність появи зазначених вище позапечінкових проявів ХГС.

5.4 Прогностична значимість генотипу вірусу, порушень імунної та ендотеліальної функцій щодо ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС

Для оцінки прогностичної значущості окремих лабораторних параметрів у ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту було застосовано статистичний аналіз Каплана-Майєра. Для здійснення цього аналізу проводилось динамічне спостереження за 57 хворими на ХГС: чоловіків було 24, жінок – 33. Строк спостереження коливався від 3 до 75 тижнів, середній період спостереження за хворими на ХГС склав 31,4 тижні.

Статистичній оцінці прогностичної значущості в ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС піддано такі лабораторні параметри на момент включення хворих в динамічне спостереження:

- генотип вірусу HCV, при цьому враховано 1 генотип або не 1 генотип вірусу HCV;
- змішані кріоглобуліни, при цьому враховано наявність або відсутність змішаних кріоглобулінів у сироватці крові;
- RF-IgM, при цьому враховано позитивний або негативний RF-IgM у сироватці крові;
- кардіоліпін IgM, при цьому враховано позитивний або негативний кардіоліпін IgM у сироватці крові;
- ендотелін-1, при цьому враховано підвищений або незмінений вміст ендотеліну-1 у сироватці крові.

При аналізі прогностичної значимості 1 або не 1 генотипу вірусу HCV не було виявлено статистично значущої різниці (long-rank = 0,45) в термінах появи клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту між досліджуваними групами хворих на ХГС. Розподіл пацієнтів у групі інфікованих 1 генотипом вірусу HCV виявився таким: 15 (55,6 %) – нецензуровані та 12 (44,4 %) – цензуровані, а розподіл хворих на ХГС в групі інфікованих не 1 генотипом вірусу HCV був представлений так: 14 (46,7 %) – нецензуровані та 16 (53,3 %) – цензуровані (рис. 5.6).

За результатами проведеної оцінки прогностичної значимості лабораторних параметрів, що відображають автоімунні порушення у хворих на ХГС, не виявлено впливу цих змін на строки маніфестації клінічних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Результати оцінки прогностичної значущості окремих параметрів автоімунних порушень наведено нижче.

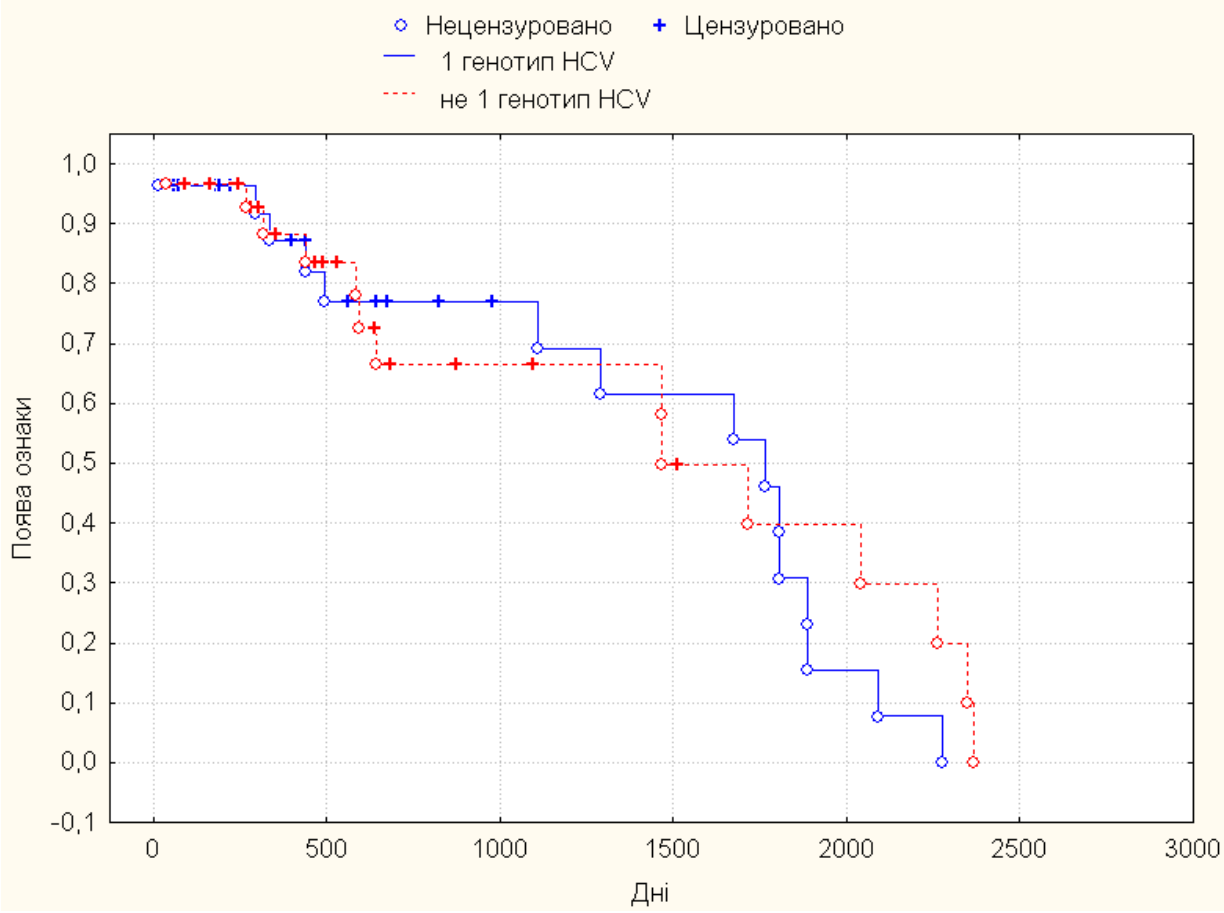


Рисунок 5.6 Криві Каплана-Майєра появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС при інфікуванні 1-им та не 1-им генотипом вірусу HCV (long-rank = 0,45).

Аналіз прогностичної значимості факту наявності або відсутності біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС на момент включення в дослідження не зареєстрував статистично значущої різниці (long-rank = 0,19) в термінах появи клінічних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту між досліджуваними групами пацієнтів. Розподіл пацієнтів у групі з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії виявився таким: 29 (60,4 %) – нецензуровані та 19 (39,6 %) – цензуровані, а розподіл хворих на ХГС у групі пацієнтів за відсутності змішаних кріоглобулінів у сироватці крові був представлений таким чином: нецензуровані – не було та 9 (100 %) – цензуровані (рис. 5.7).

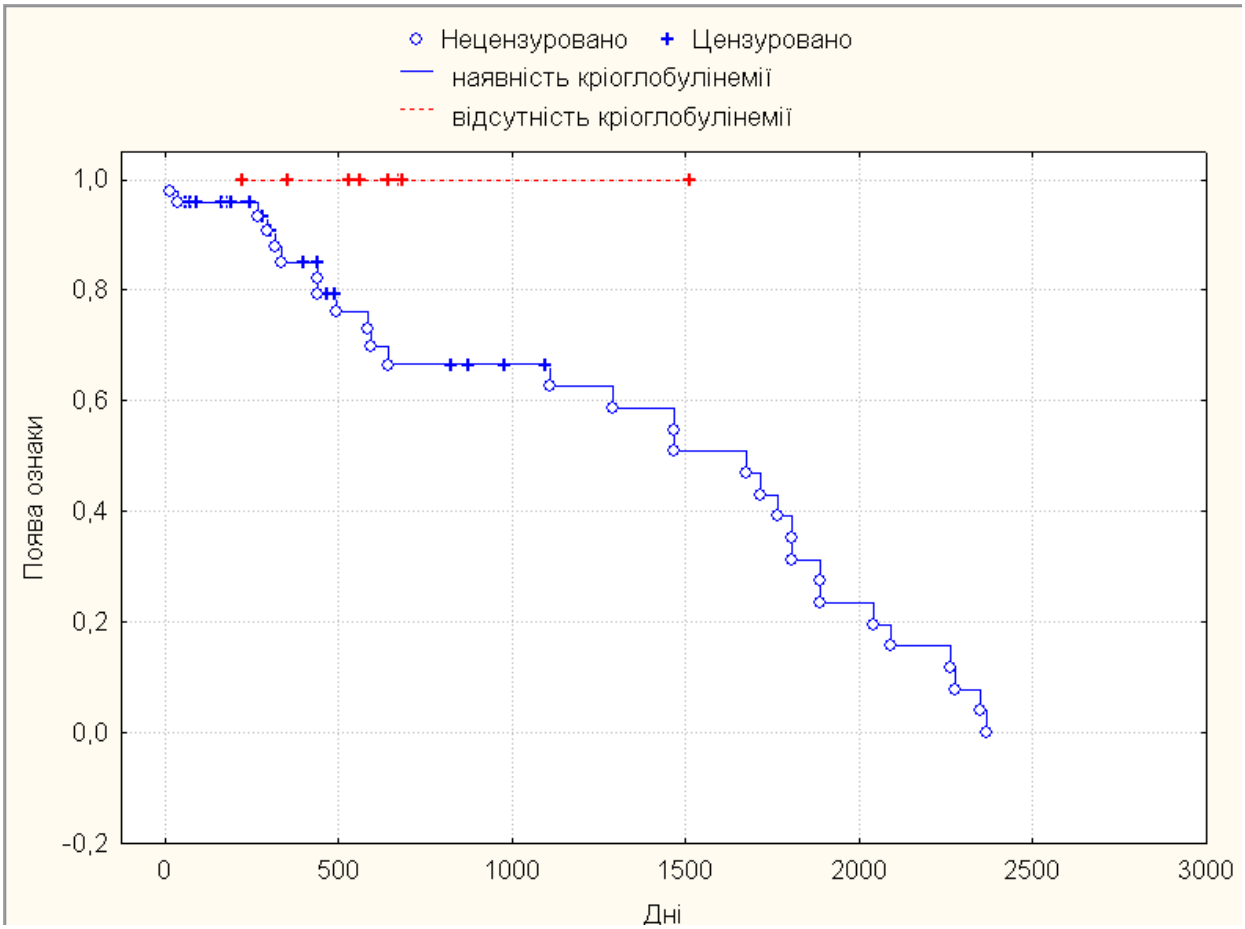


Рисунок 5.7 Криві Каплана-Майєра появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС у зв'язку з наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (long-rank = 0,19).

Проведений аналіз прогностичної значимості результатів дослідження RF-IgM у сироватці крові хворих на ХГС на момент включення в дослідження не виявив статистично значущої різниці (long-rank = 0,96) в термінах появи клінічних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту між досліджуваними групами пацієнтів. Розподіл пацієнтів у групі з наявним RF-IgM в сироватці крові виявився таким: 28 (56,0 %) – нецензуровані та 22 (44,0 %) – цензуровані, а розподіл хворих на ХГС у групі пацієнтів з негативним результатом дослідження RF-IgM у сироватці крові був таким: нецензуровані – 1 (14,3 %) та 6 (85,7 %) – цензуровані (рис. 5.8).

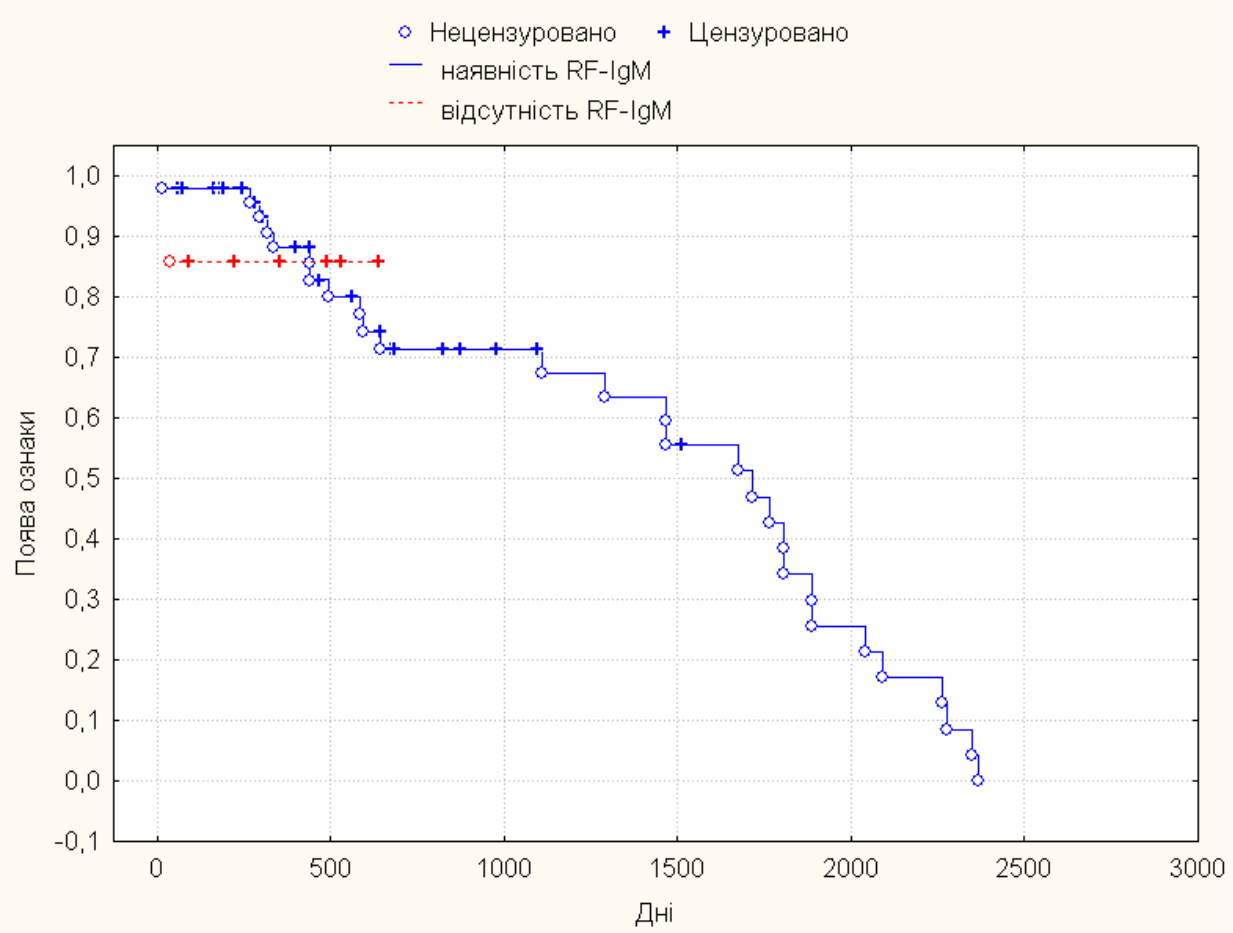


Рисунок 5.8 Криві Каплана-Майєра появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС у зв'язку з наявністю RF-IgM у сироватці крові (long-rank = 0,96).

Було оцінено прогностичну значущість результатів дослідження кардіоліпіну IgM у сироватці крові хворих на ХГС на момент включення в дослідження, проте не було виявлено статистично значущої різниці (long-rank = 0,90) в термінах появи клінічних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту в досліджуваних групах пацієнтів. Розподіл пацієнтів у групі з наявністю кардіоліпіному IgM в сироватці крові виявився таким: 24 (58,5 %) – нецензуровані та 17 (41,5 %) – цензуровані, а розподіл хворих на ХГС в групі пацієнтів з негативним результатом дослідження кардіоліпіну IgM в сироватці крові був представлений так: нецензуровані – 5 (31,3 %) і 11 (68,7 %) – цензуровані (рис. 5.9).

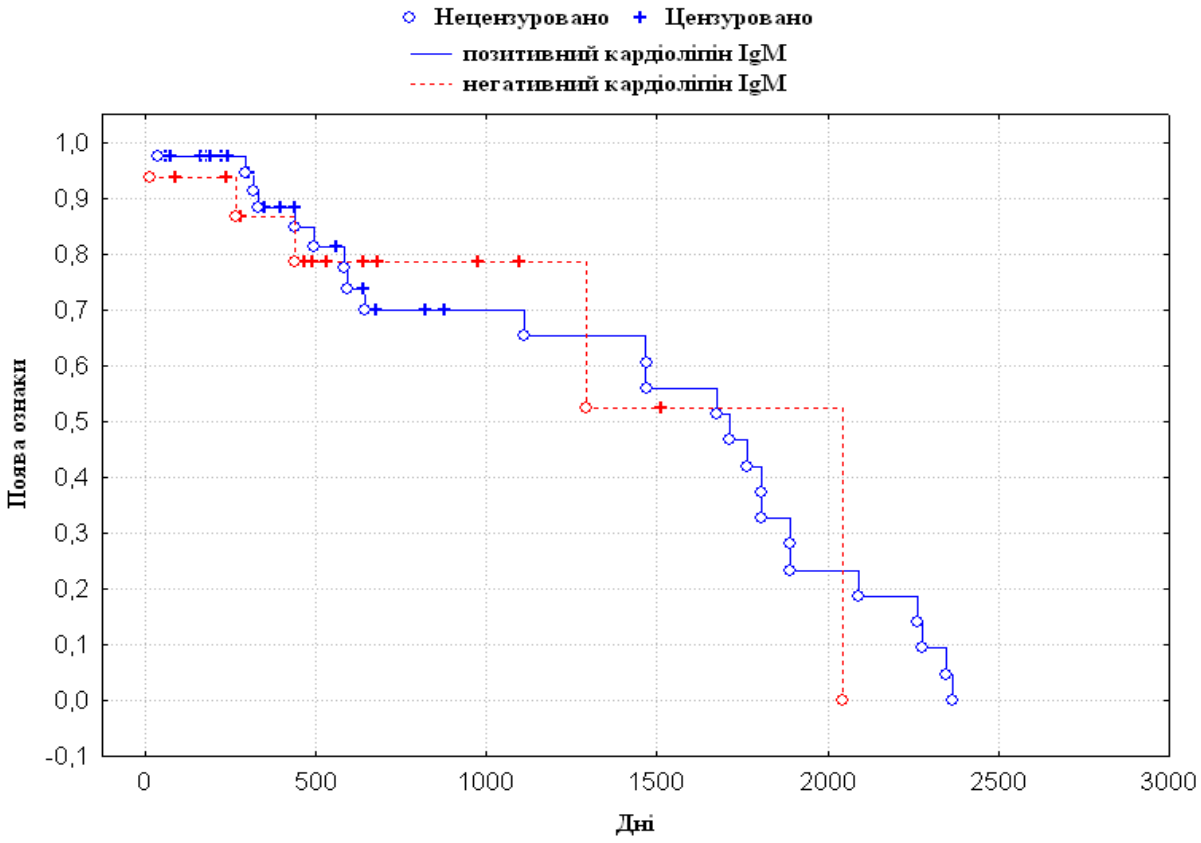


Рисунок 5.9 Криві Каплана-Майєра появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС у зв'язку з результатами дослідження кардіоліпіну IgM у сироватці крові (long-rank = 0,90).

Статистично достовірними виявилися результати щодо оцінки прогностичної значущості результатів дослідження ендотелійзалежної функції ендотелію, а саме вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС (long-rank = 0,007), в термінах появи клінічних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Розподіл пацієнтів у групі з підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові виявився таким: 24 (64,9%) – нецензуровані та 13 (35,1 %) – цензуровані, а розподіл у групі пацієнтів з нормальним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові був представлений так: нецензуровані – 5 (25,0 %) та 15 (75,0 %) – цензуровані. Тобто у хворих на ХГС за умов наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджена підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці

крові, розвиток клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту збільшувався на 39,9 % (рис. 5.10).

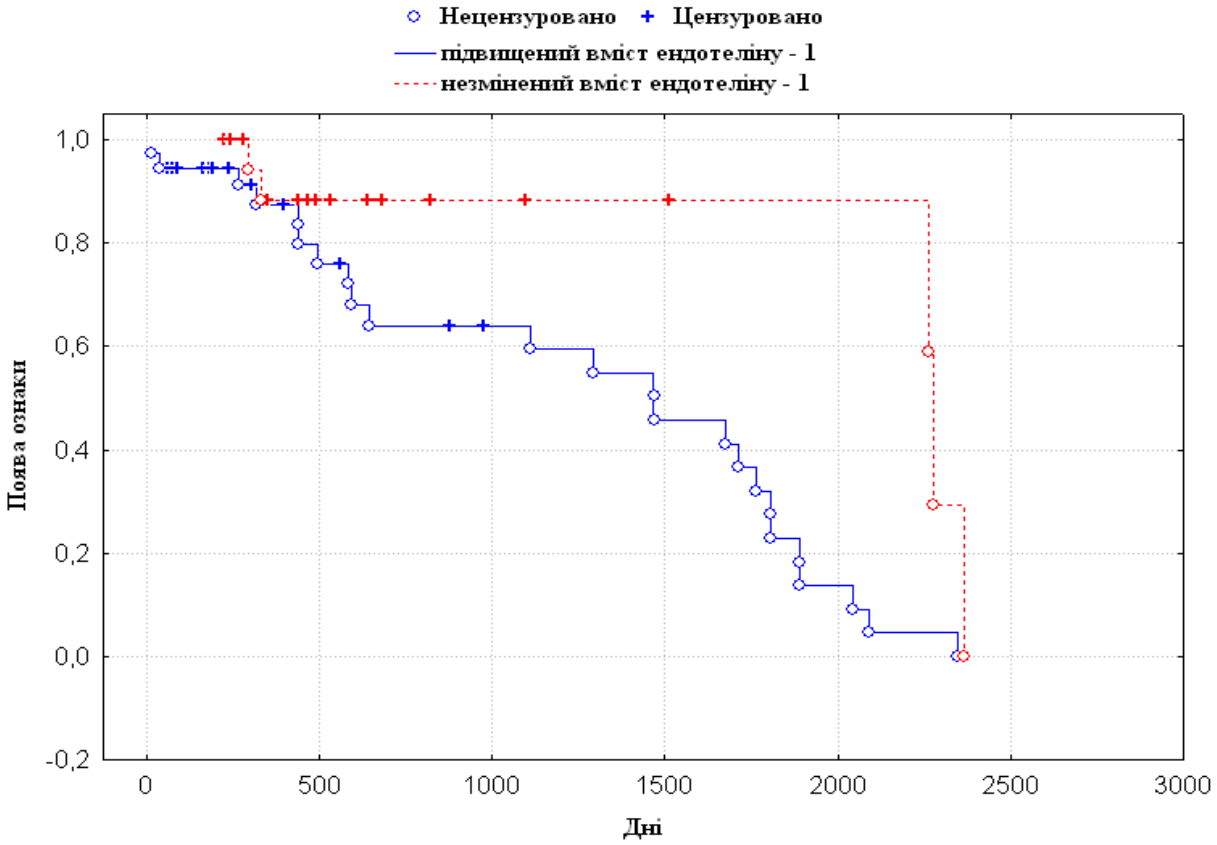


Рисунок 5.10 Криві Каплана-Майєра появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС залежно від результатів дослідження вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові (long-rank = 0,007).

Таким чином, інформативним у прогнозуванні ризику появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту є визначення кількісного вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові у хворих на ХГС. За наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджена підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові, ймовірність розвитку геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС збільшується на 39,9 %.

РЕЗЮМЕ

У хворих на ХГС ультразвукові та біохімічні ознаки ендотелійзалежної дисфункції ендотелію виникають лише при появі біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Прогресуюче підвищення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові в поєднанні зі зниженням вмісту нітритів у сироватці крові та зниженням реактивної гіперемії плечової артерії супроводжується появою та прогресуванням клініко-біохімічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому. Прогресування дисфункції ендотелію, клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС поєднується зі зниженням вмісту в сироватці крові основного субстрату для синтезу NO, а саме L-аргініну, та зростанням вмісту С-реактивного протеїну. Виявлені кореляції між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів і показниками ендотелійзалежної дисфункції ендотелію й вмістом L-аргініну підтверджують роль ендотеліальної дисфункції в формуванні та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії з розвитком кріоглобулінемічного синдрому.

Ознаки ендотеліальної дисфункції реєструються у хворих на ХГС незалежно від наявності чи відсутності ураження щитоподібної залози, проте виявлено статистично достовірні окремі кореляції між параметрами функції ендотелію та показниками тиреоїдного статусу, що підтверджує взаємозв’язок ендотеліальної дисфункції з формуванням ураження щитоподібної залози.

На основі багатофакторного дискримінантного аналізу визначені найбільш інформативні біохімічні показники функції печінки (тимолова проба), імунної (змішані кріоглобуліни, RF-IgG, кардіоліпін IgM, CRP) й ендотеліальної (ендотелін-1, тромбоцити) функцій для оцінки перебігу ХГС щодо появи у хворих клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, обраховані відповідні коефіцієнти для зазначених вище параметрів, сформована ЛДФ, що в підсумку дало змогу представити відповідну математичну модель.

При визначенні прогностичної значущості окремих лабораторних параметрів (генотип вірусу HCV, змішані кріоглобуліни, RF-IgM, кардіоліпін IgM, ендотелін-1) в ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС із застосуванням статистичного аналізу Каплана-Майєра виявлено, що інформативним є визначення кількісного вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові. За умов наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджена підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові, розвиток геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС збільшується на 39,9 %.

Основні положення цього розділу висвітлені в роботах [431-438].

РОЗДІЛ 6
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

6.1 Показники варіабельності ритму серця у хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів

Аналіз спектральних показників ВРС у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав, що у пацієнтів, у яких не було біохімічних і клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії (I група) на тлі незмінених, порівняно зі здоровими людьми, показників загальної потужності вегетативної регуляції (Total power), параметру гуморальних впливів (VLF) та відносної частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції (LF norm), виявлені зміни ряду параметрів, що свідчать про тенденцію зрушення вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії. Так, у хворих I групи на тлі знижених, порівняно зі здоровими людьми, показників потужності як симпатичної (LF), так і парасимпатичної активності (HF), відзначено зниження й показника відносної частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, проте індекс вегетативного балансу (LF/HF) у хворих цієї групи залишався незміненим, порівняно зі здоровими людьми (табл. 6.1).

У хворих на ХГС при появі біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії за відсутності клінічних її проявів (II група) встановлено більш виражені зміни вегетативного дисбалансу. Так, у пацієнтів II групи показник загальної потужності вегетативної регуляції, параметри потужності гуморальних впливів, симпатичної й парасимпатичної активності виявилися достовірно нижче, ніж у здорових осіб. На тлі зниження показників основних ланок вегетативної регуляції зафіксовано наявність вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії за рахунок тенденції до підвищення показника частки

симпатичних впливів (LF norm) та статистично достовірного зниження параметру частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, що призвело до підвищення індексу вегетативного балансу LF/HF (p=0,04), порівняно зі здоровими людьми. Подальший порівняльний аналіз спектральних показників ВРС у хворих I та II груп показав, що поява біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжувалася більш вираженими змінами функціонального стану вегетативної нервової системи за рахунок нижчої потужності загального спектру вегетативної регуляції (Total power) та нижчої потужності парасимпатичних впливів (HF), порівняно з хворими на ХГС, які не мали біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Спектральні показники ВРС хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me ($Q_{25} – Q_{75}$)

Показ-ник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=305)			
		I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Total power, мс^2	2672,0 (1602,9 –3437,3)	1892,4 (1348,7 – 3338,9)	1797,7 (980,8 – 2552,8) * **	1628,6 (1077,4 – 2354,4) * **	1071,8 (722,9 – 1981,4) * **
VLF, мс^2	881,2 (543,6 – 1250,1)	719,4 (440,6 – 1136,5)	679,5 (351,1 – 972,7) *	623,3 (389,4 – 919,0) *	456,7 (296,0 – 652,9) * **
LF, мс^2	865,5 (582,9 – 1358,3)	545,3 (315,6 – 1095,2) *	437,3 (268,8 – 752,5) *	414,5 (263,5 – 644,4) *	363,4 (232,4 – 595,2) *
LF norm, %	50,4 (35,2 – 59,4)	54,5 (44,5 – 65,6)	55,6 (44,7 – 68,1)	59,0 (48,1 – 68,8) *	64,3 (50,6 – 77,4) * **

Продовження таблиці 6.1

HF, мс^2	986,5 (524,9 – 1574,8)	540,4 (271,3 – 1248,9) *	429,2 (163,0 – 789,6) * **	255,0 (172,5 – 531,7) * **	236,0 (160,3 – 404,6) * ** ***
HF norm, %	50,6 (40,8 – 64,8)	45,5 (34,0 – 56,1) *	45,0 (34,1 – 58,3) *	41,0 (31,4 – 51,9) *	34,2 (22,6 – 49,8) * ** ***
LF/HF	1,0 (0,7 – 1,6)	1,19 (0,8 – 2,0)	1,25 (0,7 – 2,0) *	1,4 (0,9 – 2,2) *	1,45 (0,8 – 2,6) *

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,04-0,00001); 2. ** - порівняно з хворими на ХГС I групи (p=0,04-0,0001); 3. *** - порівняно з хворими на ХГС II групи (p=0,006-0,047). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Маніфестація клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжувалася найбільш вираженими функціональними змінами вегетативної регуляції. У хворих на ХГС як III групи, які мали окремі ознаки маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, так й у пацієнтів IV групи, які мали клінічні прояви геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера, всі досліджувані спектральні параметри ВРС статистично достовірно відрізнялися від відповідних показників здорових людей (p=0,04-0,00001) та характеризувалися зниженням потужності всіх ланок вегетативної регуляції з порушенням вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії (табл. 6.1).

Порівняння спектральних параметрів ВРС хворих на ХГС III групи з відповідними показниками пацієнтів I групи показало достовірно нижчу потужність загального спектру вегетативної регуляції (Total power) (p=0,03) та показника потужності парасимпатичних впливів (HF) (p=0,0001) за умов наявності маніфестації клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії (табл. 6.1).

Найбільш виражені зміни функціонального стану вегетативної нервової системи виявлені у хворих на ХГС при маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера. У хворих IV групи показник загальної потужності (p=0,017), параметри потужності спектрів гуморальних (p=0,019) й парасимпатичних (p=0,0005) впливів виявилися нижче, ніж у хворих I групи, крім того, дисбаланс у бік симпатикотонії також виявився значнішим за рахунок достовірно вищого показника частки симпатичних впливів (LF norm) (p=0,019) та нижчої частки параметру парасимпатичних впливів (HF norm) (p=0,011) в загальному спектрі вегетативної регуляції, порівняно з пацієнтами I групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії без її клінічних проявів. Слід зазначити, що у хворих IV групи, порівняно з пацієнтами III групи, достовірно нижчими виявилися як параметр потужності спектру парасимпатичних впливів (HF) (p=0,047), так і показник відносної частки парасимпатичних впливів (HF norm) (p=0,006) в загальному спектрі вегетативної регуляції (табл. 6.1).

Кореляційний аналіз показав наявність достовірних середнього ступеня зворотних кореляцій між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та показником потужності симпатичного спектра (r= -0,45, p<0,05) ВРС, що дозволило продемонструвати роль прогресування змішаної кріоглобулінемії в розвитку функціональних порушень вегетативної нервової системи. До того ж, у хворих на ХГС виявлено ряд кореляцій, що показали взаємозв’язки між різними спектральними показниками ВРС (табл. 6.2).

Роль появи та прогресування ознак змішаної кріоглобулінемії в розвитку не лише зниження потужності в основних ланках вегетативної регуляції й розвитку вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії, а й в прогресуванні фіброзу печінки у хворих на ХГС дозволило продемонструвати наявність зворотних кореляційних зв’язків середнього ступеня виразності між стадією фіброзу печінки та показниками потужності

симпатичних (r= - 0,46, p<0,05) та парасимпатичних (r= - 0,42, p<0,05) впливів.

Таблиця 6.2

Корелятивні взаємозв'язки між спектральними показниками ВРС і вмістом змішаних кріоглобулінів (r)

ознака	Кріо-глобу-ліни	Total power	VLF	LF	LF norm	HF	HF norm	LF/HF
Кріогло-буліни	-	-0,34 *	-0,04	-0,15	-0,03	-0,40 *	+0,03	-0,02
Total power	-0,09	-	+0,86*	+0,83*	-0,02	+0,76*	+0,22	-0,21
VLF	-0,04	+0,86*	-	+0,67*	-0,02	+0,52*	+0,02	-0,03
LF	-0,45*	+0,83*	+0,67*	-	-0,03	+0,69*	+0,03	-0,02
LF norm	-0,03	-0,22	-0,02	-0,03	-	-0,64*	-0,99*	+0,98*
HF	-0,07	+0,76*	+0,52*	+0,69*	-0,64*	-	+0,64*	-0,63*
HF norm	+0,03	+0,22	+0,02	+0,03	-0,99*	+0,64*	-	-0,98*
LF/HF	-0,02	-0,21	-0,01	-0,02	+0,98*	-0,63*	-0,98*	-

Примітка. * - кореляція розрахована методом Спірмена (p<0,05-0,01).

Як було наведено в розділі 3, у хворих на ХГС III та IV груп маніфестація клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому поєднувалася з появою інших позапечінкових проявів, зокрема HCV-асоційованим ураженням нирок, сенсорною полінейропатією, синдромом Рейно, В-клітинною НХЛ, фіброзним альвеолітом. Крім того, у хворих на ХГС III та IV груп достовірно частіше, ніж у пацієнтів II групи, реєструвався сухий синдром (26,9 % проти 6,7 %, χ^2=15,38, p<0,01 та 21,4 % проти 6,7 %, χ^2=5,46, p<0,05 відповідно). Тому слід зазначити, що найбільш виражені функціональні зміни вегетативної нервової системи відбувалися на тлі

маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому та приєднання інших позапечінкових проявів.

При подальшому аналізі змін спектральних показників ВРС було проведено порівняння їх у хворих на ХГС залежно від наявності HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози. Таке порівняння проведено з урахуванням даних, що наведені в розділі 3 щодо відсутності взаємозв'язку між ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії та частотою розвитку HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози. Виявлено, що ступінь виразності функціональних змін вегетативної нервової системи у хворих на ХГС не залежала від наявності HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Спектральні показники ВРС хворих на ХГС у зв'язку з наявністю ураження щитоподібної залози, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=305)	
		без ураження щитоподібної залози (n=181)	з ураженням щитоподібної залози (n=44)
Total power, мс^2	2672,0 (1602,9 – 3437,3)	1506,6 (993,0 – 2705,8) *	1456,7 (862,4 – 2600,6) *
VLF, мс^2	881,2 (543,6 – 1250,1)	691,4 (387,3 – 1285,2) *	710,3 (403,2 – 1301,4) *
LF, мс^2	865,5 (582,9 – 1358,3)	396,2 (228,0 – 736,7) *	356,6 (258,4 – 595,5) *
LF norm, %	50,4 (35,2 – 59,4)	54,8 (42,5 – 68,4) *	55,7 (42,9 – 66,7) *
HF, мс^2	986,5 (524,9 – 1574,8)	305,5 (137,1 – 599,0) *	264,6 (160,3 – 853,7) *

Продовження таблиці 6.3

HF norm, %	50,6 (40,8 – 64,8)	45,2 (31,5 – 57,5) *	44,5 (34,2 – 55,3) *
LF/HF	1,0 (0,7 – 1,6)	1,24 (0,7 – 2,2) *	1,25 (0,8 – 2,1) *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,04-0,00001). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Проведений кореляційний аналіз зареєстрував статистично значущі кореляції, які дозволили підтвердити взаємозв'язки між функціональним станом вегетативної нервової системи та автоімунними порушеннями у хворих на ХГС. Показано, що наростання кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів асоційовано зі зниженням загальної потужності (Total power) ВРС та потужності парасимпатичних (HF) впливів; наростання вмісту ревматоїдного фактора IgM й IgG асоційоване з прогресуючим зниженням частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції; наростання рівня ЦІК в сироватці крові асоціюється зі зниженням потужності спектрів гуморальних (VLF) й парасимпатичних (HF) впливів; а наростання вмісту в сироватці крові С-реактивного протеїну сприяє розвитку вегетативного дисбалансу (LF/HF) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Корелятивні взаємозв'язки між спектральними параметрами ВРС та показниками автоімунних реакцій у хворих на ХГС (r)

Показ-ник	Кріо-глобуліни	RF-IgM	RF-IgG	Кардіо-ліпін IgG	ЦІК	С-реак-тивний протеїн
Total power	-0,34 *	-0,11	-0,14	-0,07	-0,21	-0,18
VLF	-0,12	-0,09	-0,16	-0,04	-0,46 *	-0,22
LF	-0,14	-0,08	-0,17	-0,38 *	-0,24	-0,20

Продовження таблиці 6.4

LF norm	-0,09	-0,14	-0,18	-0,14	-0,16	+ 0,34 *
HF	-0,40 *	-0,22	-0,16	-0,08	-0,18	-0,16
HF norm	-0,12	-0,38 *	-0,36 *	-0,24	-0,38 *	-0,40 *
LF/HF	-0,09	-0,11	-0,16	-0,18	-0,26	+ 0,36 *

Примітка. * - кореляція розрахована методом Спірмена ($p<0,05$-$0,01$).

Таким чином, поява та прогресування клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжується розвитком і поглибленням зрушень функціонального стану вегетативної нервової системи за рахунок не лише зниження потужності основних ланок вегетативної регуляції, а й розвитку вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії. Зазначені зміни найбільш виражені у хворих на ХГС за умов появи геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з маніфестацією тріади Мельтцера та приєднання інших позапечінкових проявів. Роль змін вегетативної регуляції в прогресуванні ХГС підтверджують достовірні кореляційні зв'язки між спектральними параметрами ВРС та показниками автоімунних реакцій.

6.2 Якість життя хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами

За результатами проведеного аналізу змін показників якості життя залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії виявлено, що у хворих на ХГС як за відсутності змішаної кріоглобулінемії (I група), так і при наявності лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (II група) параметри, що відображають вплив фізичного (RP) та емоційного (RE) стану на рольове функціонування, не відрізнялися від аналогічних показників ($p>0,05$) здорових людей контрольної групи, що свідчило про збереження здатності цих пацієнтів до виконання щоденної звичайної та

професійної діяльності, включаючи витрату часу, об'єм виконаної роботи та її якість (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Показники якості життя хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q_{25} – Q_{75})

По-каз-ник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=305)			
		I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
GH	80,0 (75,0 – 85,0)	55,0 (46,0 – 67,0) *	60,0 (45,0 – 67,0) *	53,5 (40,0 – 60,0) * ** ***	45,0 (27,5 – 58,5) * ** ***
PF	95,0 (95,0 – 100,0)	95,0 (85,0 – 100,0) *	90,0 (75,0 – 100,0) *	80,0 (60,0 – 90,0) * ** ***	72,5 (60,0 – 90,0) * ** ***
RP	95,0 (90,0 – 95,0)	75,0 (25,0 – 100,0)	100 (25,0 – 100,0)	25,0 (0 – 75,0) * ** ***	25,0 (0 – 87,5) * ** ***
RE	75,0 (75,0 – 80,0)	67,0 (34,0 – 100,0)	100,0 (34,0 – 100,0)	67,0 (0 – 100) *	67,0 (0 – 67,0) * ***
SF	85,0 (85,0 – 90,0)	50,0 (38,0 – 50,0) *	50,0 (38,0 – 50,0) *	50,0 (38,0 – 50,0) *	50,0 (38,0 – 50,0) *
BP	95,0 (90,0 – 95,0)	74,0 (62,0 – 100,0) *	80,0 (52,0 – 100,0) *	57,0 (41,0 – 84,0) * ** ***	53,0 (41,0 – 84,0) * ** ***
VT	85,0 (80,0 – 90,0)	58,0 (45,0 – 70,0) *	60,0 (50,0 – 75,0) *	50,0 (30,0 – 65,0) * ** ***	57,5 (45,0 – 65,0) *
MH	80,0 (80,0 – 85,0)	66,0 (54,0 – 72,0) *	64,0 (48,0 – 76,0) *	56,0 (44,0 – 68,0) *	68 (50,0 – 76,0) *

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,00001 – 0,04); 2. ** - порівняно з хворими на ХГС II групи (p=0,0009 – 0,049); 3. *** - порівняно з хворими на ХГС III групи (p=0,049). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Проте у хворих I і II груп показники соціального функціонування (SF) (p=0,00001), життєздатності (VT) (p=0,00001), наявності болю (BP) (p=0,03-0,01), фізичного функціонування (PF) (p=0,002-0,04), а також самооцінка психічного здоров'я, що характеризує настрій (MH) (p=0,00001), виявилися достовірно нижче, ніж у здорових людей, що в кінцевому підсумку відобразилося на зниженні оцінки пацієнтами I та II груп загального стану їх здоров'я (GH) (p=0,00001) (табл. 6.5).

Найбільш значуще зниження показників якості життя у хворих на ХГС відзначено при маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, а саме як окремих його проявів (III група), так і наявності геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (IV група). У пацієнтів цих груп параметр, що відображає інтенсивність болю та його вплив на здатність займатися звичайною щоденною діяльністю, включаючи побутову діяльність (BP); показник впливу фізичного стану на рольове функціонування (RP); параметр фізичного функціонування, що відображає ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень, зокрема ходьбу, підйом по сходинках, перенос важкості (PF), та відповідно показник оцінки загального стану здоров'я (GH) на момент обстеження були достовірно нижче (p=0,04-0,00001) не тільки порівняно зі здоровими людьми, але й порівняно з хворими на ХГС I та II груп. Слід відзначити, що у хворих IV групи за наявності у всіх пацієнтів геморагічного HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера, показник RE, що відображає вплив емоційного стану на рольове функціонування, тобто оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає пацієнтам виконанню роботи або звичайної щоденної діяльності був достовірно нижче не лише порівняно зі здоровими людьми (p=0,0004), але й порівняно з хворими II групи (p=0,049), що мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії (табл. 6.5).

Погіршення якості життя у хворих на ХГС III та IV груп відбулося не лише на тлі клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, але й поєднувалося з появою інших позапечінкових проявів, зокрема з ураженням нирок, розвитком сенсорної полінейропатії, синдрому Рейно, В-клітинної НХЛ, фіброзного альвеоліту. Слід зазначити, що, у хворих на ХГС III та IV груп достовірно частіше, ніж у пацієнтів II групи, реєструвався сухий синдром (26,9 % проти 6,7 %, χ^2=15,38, p<0,01 та 21,4 % проти 6,7 %, χ^2=5,46, p<0,05 відповідно).

Взаємозв'язки ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії та якості життя хворих на ХГС підтверджує той факт, що клінічні прояви кріоглобулінемічного синдрому, які супроводжувалися найбільш значним зниженням показників якості життя, виникали на тлі високого вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові.

Вміст змішаних кріоглобулінів у хворих III групи склав 4,1 (3,7 – 4,7) опт. од., у пацієнтів IV групи – 5,0 (4,1 – 5,3) опт. од. та відповідно був вищим, ніж у хворих II групи – 3,8 (3,2 – 4,1) опт. од. (p=0,0001–0,0003). Крім того, у хворих IV групи, що мали клінічні прояви HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові виявився вищим (p=0,0003), ніж у пацієнтів III групи.

Виявлену закономірність підтвердила також наявність зворотних корелятивних зв'язків середнього ступеня між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та показниками якості життя GH (r= - 0,37, p<0,05), PF (r= - 0,45, p<0,05) та RP (r= - 0,36, p<0,05).

Крім того, у хворих на ХГС виявлено ряд кореляцій, що дозволили продемонструвати взаємозв'язки між різними показниками якості життя (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Корелятивні взаємозв'язки між показниками якості життя і вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові (r)

Ознака	Кріоглобуліни	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
Кріоглобуліни	-	-0,37*	-0,45*	-0,36*	-0,09	+0,09	-0,12	-0,08	-0,05
GH	-0,37*	-	+0,42*	+0,30*	+0,26*	+0,16	+0,32*	+0,45*	+0,43*
PF	-0,45*	+0,42*	-	+0,54*	+0,41*	+0,12	+0,48*	+0,52*	+0,37*
RP	-0,36*	+0,30*	0,54*	-	+0,62*	+0,14	+0,56*	+0,54*	+0,39*
RE	-0,09	+0,26*	+0,41*	+0,62*	-	+0,09	+0,40*	+0,50*	+0,49*
SF	+0,09	+0,13	+0,12	+0,14	+0,09	-	+0,14	+0,32*	+0,37*
BP	-0,12	+0,32*	+0,48*	+0,56*	+0,40*	+0,14	-	+0,48*	+0,36*
VT	-0,08	+0,45*	+0,52*	+0,54*	+0,50*	+0,32*	+0,48*	-	+0,74*
MH	-0,05	+0,43*	+0,37*	+0,39*	+0,49*	+0,37*	+0,36*	+0,74*	-

Примітка. * - кореляція розрахована методом Спірмена ($p<0,05$-$0,01$).

З урахуванням наведених у розділі 3 клініко-біохімічних даних про відсутність взаємозв'язку між ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії та частотою розвитку HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози було проведено співставлення показників якості життя у хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози.

За результатами порівняння цих показників у хворих на ХГС з наявністю HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози, з пацієнтами без лабораторних ознак ураження щитоподібної залози, якість життя виявилася нижче за рахунок нижчого показника впливу фізичного стану на рольове функціонування (RP) ($p=0,005$), зокрема на виконання професійної роботи та щоденної звичайної діяльності (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Показники якості життя хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показ-ник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС (n=305)	
		без ураження щитоподібної залози (n=181)	з ураженням щитоподібної залози (n=44)
GH	80,0 (75,0 – 85,0)	55,0 (45,0 – 60,0) *	55,0 (45,0 – 67,0) *
PF	95,0 (95,0 – 100,0)	90,0 (70,0 – 95,0) *	82,5 (65,0 – 90,0) *
RP	95,0 (90,0 – 95,0)	75,0 (25,0 – 100,0)	25,0 (0,0 – 75,0) * **
RE	75,0 (75,0 – 80,0)	67,0 (34,0 – 100,0)	67,0 (0,0 – 100,0) *
SF	85,0 (85,0 – 90,0)	50,0 (38,0 – 50,0) *	50,0 (38,0 – 50,0) *
BP	95,0 (90,0 – 95,0)	74,0 (51,0 – 100,0) *	52,0 (41,0 – 74,0) *
VT	85,0 (80,0 – 90,0)	55,0 (45,0 – 70,0) *	47,5 (35,0 – 65,0) *
MH	80,0 (80,0 – 85,0)	64,0 (48,0 – 74,0) *	60,0 (44,0 – 72,0) *

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p=0,00001 – 0,04); 2. ** - порівняно з хворими на ХГС без ураження щитовидної залози (p=0,005). Обчислено за критерієм Манна-Уітні.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність прямих середнього ступеня зв'язків між основними показниками функціонального стану вегетативної нервової системи і деякими параметрами якості життя. Так, відзначено наявність достовірних кореляційних зв'язків між параметрами загальної потужності ВРС (Total power), показниками потужності симпатичних (LF) та парасимпатичних (HF) впливів з показниками якості життя, що характеризують загальний стан здоров'я (GH), фізичне функціонування (PF), вплив фізичного (RP) й емоціонального (RE) стану на рольове функціонування, а також з показником ментального здоров'я (MH), який характеризує самооцінку психічного здоров'я пацієнта (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Корелятивні взаємозв'язки між показниками якості життя та спектральними параметрами ВРС (r)

Показник	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
Total power	+0,36*	+0,39*	+0,34*	+0,39*	-0,02	+0,07	+0,07	+0,34*
VLF	+0,11	+0,10	+0,02	+0,09	-0,09	-0,07	-0,02	+0,09
LF	+0,35*	+0,42*	+0,11	-0,13	-0,01	+0,07	+0,08	+0,36*
LF norm	-0,11	-0,02	-0,05	-0,08	-0,01	-0,03	-0,04	-0,06
HF	+0,45*	+0,37*	+0,12	+0,36*	-0,04	+0,07	+0,12	+0,38*
HF norm	+0,11	+0,02	+0,04	+0,08	+0,01	+0,03	+0,03	+0,06
LF/HF	-0,10	+0,06	-0,05	-0,06	-0,02	-0,06	-0,04	-0,05

Примітка. * - кореляція розрахована методом Спірмена ($p<0,05$-$0,01$).

Виявлено також взаємозв'язки ряду параметрів якості життя з показниками, що вказують на автоімунні порушення. Так, підвищення вмісту ревматоїдного фактора RF-IgG у сироватці крові асоціювалося зі зниженням загального здоров'я (GH) ($r= -0,36$; $p<0,05$), наявністю болю (BP) ($r= -0,36$; $p<0,05$) та зниженням життєздатності (VT) ($r= -0,38$; $p<0,05$). Підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові асоціювалося зі зниженням фізичного функціонування (PF) ($r= -0,44$; $p<0,05$).

Слід зазначити, що прогресування біохімічних ознак ендотеліальної дисфункції поєднувалося зі зниженням рівня загального здоров'я (GH), а саме вміст ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС мав зворотний корелятивний зв'язок середнього ступеня з показником загального здоровья GH ($r= -0,58$; $p<0,01$).

Таким чином, прогресування біохімічних і клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС та приєднання інших позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції супроводжуються зниженням оцінки пацієнтами свого загального стану здоров'я ($p=0,02$-$0,03$) за рахунок

погіршення впливу фізичного стану на рольове функціонування (p=0,049), а також зниження рівня емоційного стану (p=0,049), що заважає виконанню їх професійної роботи й щоденної звичайної діяльності. У хворих на ХГС з наявністю HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози, порівняно з пацієнтами без лабораторних ознак ураження щитоподібної залози, якість життя нижче (p=0,005) за рахунок впливу фізичного стану на рольове функціонування. Наявність корелятивних зв'язків між показниками якості життя хворих на ХГС і параметрами автоімунітету та ендотеліальної дисфункції підтверджують роль цих змін у прогресуванні захворювання та погіршенні якості життя пацієнтів.

РЕЗЮМЕ

Поява та прогресування клініко-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії супроводжуються розвитком і поглибленням зрушень функціонального стану вегетативної нервової системи за рахунок не лише зниження потужності основних ланок вегетативної регуляції, а й розвитку вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії. Зазначені зміни найбільш виражені у хворих на ХГС за умов появи клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, особливо геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з маніфестацією тріади Мельтцера та приєднанням інших позапечінкових проявів. Роль змін вегетативної регуляції в прогресуванні ХГС підтверджують середнього ступеня кореляційні зв'язки між потужністю симпатичного спектра вегетативної регуляції та кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів ($r= -0,45$, $p<0,05$) й стадією фіброзу печінки ($r= -0,46$, $p<0,05$).

У хворих на ХГС за відсутності змішаної кріоглобулінемії та наявності лише її біохімічних ознак параметри, які відображають вплив фізичного й емоційного стану на рольове функціонування не відрізняються ($p>0,05$) від показників здорових людей, що свідчить про збереження

здатності до виконання щоденної звичайної та професійної діяльності, включаючи витрати часу, об’єм виконаної роботи та її якість. Однак показники соціального функціонування, самооцінка психічного здоров’я, яка характеризує настрій, та оцінка пацієнтами загального стану свого здоров’я достовірно нижче, ніж у здорових людей.

Прогресування біохімічних й клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС призводить до приєднання інших позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції та супроводжується зниженням оцінки пацієнтами свого загального стану здоров’я (p=0,02-0,03) за рахунок погіршення впливу фізичного стану на рольове функціонування (p=0,049) до ступеня за якого брак здоров’я обмежує виконання звичайних фізичних навантажень, а також зниження емоційного стану (p=0,049) до рівня, за якого емоційний стан заважає виконанню професійної та щоденної звичайної діяльності.

У хворих на ХГС з наявністю HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози, порівняно з пацієнтами без лабораторних ознак ураження цього органа, якість життя нижча за рахунок впливу фізичного стану на рольове функціонування (p=0,005).

Зміни функціонального стану вегетативної нервової системи і якість життя хворих на ХГС тісно пов’язані з розвитком автоімунних порушень та ендотеліальної дисфункції, що підтверджено статистично значущими корелятивними зв’язками.

Основні положення цього розділу висвітлені в роботах [439-443].

РОЗДІЛ 7
ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ, ВІРУСОЛОГІЧНИХ ДАНИХ, ПАРАМЕТРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗІ ЗМІШАНОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ ПРИ РІЗНОМУ ЛІКУВАННІ

7.1 Динаміка клініко-біохімічних і вірусологічних параметрів у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією на тлі комбінованої противірусної терапії та зміни показників функції ендотелію й вегетативної нервової системи у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді

Для оцінки впливу комбінованої противірусної терапії на динаміку ознак змішаної кріоглобулінемії, функціональний стан ендотелію та спектральні параметри варіабельності ритму серця у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді було проаналізовано результати відповідного лікування 19 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією (пацієнти II-IV груп). Вік хворих був від 28 до 56 років. Чоловіків – 12, жінок – 7. Комбінована противірусна терапія проводилася різними препаратами інтерферону з препаратами рибавірину за загальноприйнятими схемами. Доза пегільованого інтерферону-α2a становила 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, доза пегільованого інтерферону-α2b була від 80 мкг до 120 мкг підшкірно 1 раз на тиждень. Стандартні інтерферони призначалися по 3 млн ОД внутрішньом'язово через день. Доза рибавірину становила від 800 до 1200 мг на добу щоденно залежно від маси тіла хворого та генотипу вірусу. Серед хворих, лікованих противірусними засобами, більшість (16 пацієнтів) лікувалися пегільованими інтерферонами, 3 пацієнти отримали терапію стандартними інтерферонами.

На 12-му тижні лікування оцінювали формування ранньої вірусологічної відповіді, про яку свідчило авіремія або зниження рівня віремії більш ніж на $2lg_{10}$ IU/ml, порівняно зі стартовим рівнем.

Залежно від формування ранньої вірусологічної відповіді хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією були розділені на групи:

- 11 хворих, у яких сформувалася рання вірусологічна відповідь;
- 8 пацієнтів з ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які не відповіли на противірусне лікування ранньою вірусологічною відповіддю.

У всіх хворих, які лікувалися противірусними засобами, були наявні змішані кріоглобуліни в сироватці крові. Клінічні прояви змішаної кріоглобулінемії відзначено у більшості пацієнтів (15 – 78,9 %), а саме виражену загальну слабкість – у 15 (78,9 %), артралгії – у 9 (47,4 %), геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт – у 6 (31,6 %), ураження нирок з розвитком гломерулонефриту – у 1 (5,3 %). Змішана кріоглобулінемія поєднувалася з HCV-асоційованим ураженням щитоподібної залози – у 3 (15,8 %) хворих, сенсорною полінейропатією – у 1 (5,3 %), цукровим діабетом 2-го типу – у 1 (5,3 %) хворого. У всіх хворих маніфестація зазначених вище позапечінкових проявів відбулася за наявності стадій фіброзу печінки F 3-4 та активності запального процесу А 2-3.

ХГС у хворих зі змішаною кріоглобулінемією був обумовлений інфікуванням 1-им генотипом HCV – у 14 (73,7 %) хворих і 3-ім генотипом HCV – у 5 (26,3%). Вірусне навантаження до призначення комбінованого противірусного лікування у більшості хворих (15 – 78,9 %) було низьким – від $4,9x10^3$ IU/ml до $4,9\ x10^5$ IU/ml. Високе вірусне навантаження було у 4 (21,1 %) хворих у межах від $1,03x10^6$ IU/ml до $4,9\ x10^6$ IU/ml.

До призначення противірусного лікування у всіх хворих була підвищена активність АлАТ в сироватці крові від 1,3 до 5,3 ммоль/год.л, яка в середньому склала (2,4±0,2) ммоль/год.л. Рівень загального білірубіну виявився підвищеним у 2-х пацієнтів до 28,0 мкмоль/л та 35,4 мкмоль/л.

Проведення комбінованого противірусного лікування супроводжувалося у всіх хворих грипоподібним синдромом на перші ін'єкції інтерферону, у одного хворого підйоми температури тіла до субфебрильного рівня зберігалися весь подальший період лікування. В більшості хворих комбіноване противірусне лікування супроводжувалося збереженням вираженої загальної слабкості (15 – 78,9 %), артралгій (3 – 15,8 %), зниженням маси тіла на 5-8 кг (4 – 21,1 %). У 2 (10,5%) пацієнтів комбіноване противірусне лікування проводилося на тлі замісної терапії L-тироксином в добовій дозі 50 мг з приводу HCV-асоційованого субклінічного гіпотиреозу. У 1 (5,3 %) пацієнтки 36 років на тлі лікування виникло загострення геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

Комбіноване противірусне лікування призвело до формування швидкої вірусологічної відповіді лише у кожного четвертого пацієнта (5 – 26,3 %). Активність АлАТ в сироватці крові нормалізувалася протягом перших 12 тижнів лікування у 16 (84,2 %) хворих, в середньому на (6,9±0,6) тижні терапії. У 1 (5,3 %) пацієнта активність АлАТ залишалася підвищеною без змін, у 2 (10,5 %) хворих відзначено зменшення активності цього ферменту в сироватці крові без нормалізації.

Протягом 12-ти тижнів комбінованого противірусного лікування майже у всіх хворих виникла інтерфероніндукована лейкопенія (18 – 94,7 %), яка у кожного п'ятого була нижче за $0{,}75x10^9$/л та обумовила застосування препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (нейпогену, філстиму) – у 4 (21,1 %) та зниження дози інтерферону – у 2 (10,5 %) пацієнтів. Рибавіриніндукована анемія розвинулася у 8 (42,1 %) хворих та потребувала медикаментозної корекції із застосуванням еритропоетинів (епобіокрин) – у 4 (21,1 %) пацієнтів. Тромбоцитопенія в межах від $63x10^9$/л до $130x10^9$/л була наявною у 7 (36,8%) пацієнтів.

Через 12 тижнів противірусного лікування не було ранньої вірусологічної відповіді у 8 (42,1 %) пацієнтів, з яких у 7 мало місце зниження вірусного навантаження на $1\log_{10}$ IU/ml, а у 1 хворого рівень

віремії навпаки збільшився на $1\log_{10}$ IU/ml. Серед хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемію, які не відповіли на противірусне лікування, до початку терапії ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 2 пацієнтів. У однієї хворої віком 36 років відбулося загострення шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. В іншої пацієнтки, у віці 54 років, незважаючи на відсутність ранньої вірусологічної відповіді на противірусне лікування, відбувся певний регрес шкірних ознак кріоглобулінемічного васкуліту зі зменшенням кількості геморагічних елементів висипу (рис. 7.1).

А

Б

Рисунок 7.1. Динаміка шкірних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту до лікування (А) та через 12 тижнів противірусної терапії (Б) у хворої К. 1960 р.н., яка не відповіла формуванням ранньої вірусологічної відповіді.

У 11 (57,9 %) хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією було відзначено формування ранньої вірусологічної відповіді при проведенні комбінованого противірусного лікування: у 4 хворих відбулося зниження рівня віремії більш, ніж на $2lg_{10}$ IU/ml, а у 7 пацієнтів зареєстровано авіремію. Серед хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемію, які відповіли на комбіноване противірусне лікування, до початку терапії ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 4 пацієнтів. У всіх цих хворих було відзначено чіткий регрес шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту протягом перших тижнів лікування із зникненням геморагічних елементів висипу до 4-5-го тижня лікування та залишенням лише пігментних плям.

Наводимо клінічне спостереження. Хворий Б., 1966 р. н. (карта стаціонарного хворого № 1048), був госпіталізований у відділення гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР 11.02.2013 року з діагнозом “Хронічний гепатит С, HCV 1b генотип, активність А3, стадія F4, з позапечінковими проявами: геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт, тріада Мельтцера. HCV-асоційована тиреопатія, субклінічний гіпотиреоз”, для проведення противірусного лікування.

З анамнезу відомо, що в 2009 році вперше на шкірі гомілок з’явилася незначна кількість елементів висипу, помірно виражена слабкість. Звернувся до терапевта, при обстеженні було виявлено ревматоїдний фактор, підвищення АлАТ у сироватці крові та показника тимолової проби, проте обстеження на маркери вірусних гепатитів не було проведено. В 2012 році кількість елементів висипу різко збільшилося, висип з’явився на шкірі стегон і тулуба, постійно турбувала виражена загальна слабкість, швидка втомлюваність, з’явилися артралгії, хворий відзначив зменшення маси тіла на 7 кг. У жовтні 2012 року був вперше обстежений на маркери вірусних гепатитів, що дало змогу діагностувати ХГС.

До призначення противірусного лікування хворий скаржився на виражену загальну слабкість, біль у суглобах, висип на шкірі тулуба та ніг,

іноді тяжкість в правому підребер'ї. При огляді хворого виявлені множинні елементи геморагічного висипу на шкірі ніг та тулуба діаметром від 1 до 5 мм й множинні пігментні плями, збільшення розмірів печінки на 1,5 см та селезінки на 1 см. Результати УЗД підтвердили збільшення розмірів печінки й селезінки, а також показали наявність дифузних змін паренхіми печінки та розширення селезінкової вени до 9 мм. У печінкових пробах відзначено підвищення активності АлАТ до 2,7 ммоль/год.л, лужної фосфатази до 3054,1 нмоль/с.л. і тимолової проби до 5,0 од. Дослідження загального аналізу сечі, вмісту кретиніну й сечовини в сироватці крові показало відсутність патологічних змін. Вірусне навантаження склало $2{,}08x10^5$/IU/ml. Вміст змішаних кріоглобулінів до начала противірусного лікування склав 4,12 опт.од., нітритів – 5,31 мкмоль/л, L-аргініну – 144,79 мкмоль/л. При дослідженні показників щитоподібної залози виявлені ознаки субклінічного гіпотиреозу, що підтверджував підвищений вміст тиреотропного гормону до 5,31 mIU/l, знижений вміст вільного трийодтироніну до 1,87 pg/ml при незміненому вмісті вільного тироксину та відсутності антитіл до тиреоглобуліну й тиреоїдної пероксидази. Хворий був консультований лікарем-ендокринологом: рекомендовано L-тироксин в добовій дозі 50 мг під контролем відповідних показників на тлі противірусного лікування.

Хворому була призначена комбінована противірусна терапія стандартним інтерфероном-α2b по 3 млн ОД внутрішньом'язово 3 рази на тиждень і рибавірином в добовій дозі 1000 мг. На перші дві ін'єкції відзначено підвищення температури тіла до 37,8 °С. Протягом перших 4-х тижнів лікування відбувся виражений регрес шкірних проявів геморагічного васкуліту, а саме зникнення геморагічних елементів із залишенням лише пігментних плям. На 4-му тижні лікування відзначено зниження активності АлАТ у сироватці крові до 1,1 ммоль/год.л, швидкої вірусологічної відповіді не було досягнене – в крові залишалася позитивною HCV-RNA. В гемограмі з'явилася помірно виражена лейкопенія до $2{,}9x10^9$/л з абсолютним числом

лімфоцитів 1,57х10^9/л та анемія зі зниженням еритроцитів до 3,5х10^{12}/л та гемоглобіну до 105 г/л. До лікування добавлено нуклеїнат.

Через 12 тижнів лікування відзначено формування ранньої вірусологічної відповіді з негативацією HCV-RNA та біохімічної відповіді з нормалізацією активності АлАТ в сироватці крові. На шкірі гомілок та тулуба залишалися слабко виражені пігментні плями, нових елементів висипу не було (рис. 7.2).

А Б

Рисунок 7.2. Динаміка шкірних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту до лікування (А) та після 12 тижнів противірусного лікування (Б) у хворого Б., 1966 р.н., якій відповів формуванням ранньої вірусологічної відповіді.

На 12-му тижні противірусного лікування хворий скаржився на помірно виражену постійну слабкість, періодичні артралгії, міальгії, зниження маси тіла на 5 кг. В гемограмі зберігалася лейкопенія до 3,1х10^9/л з абсолютним числом лімфоцитів 1,44х10^9/л та анемія зі зниженням еритроцитів до 3,4х10^{12}/л та гемоглобіну до 102 г/л. В показниках тиреоїдного статусу без відхилень від референтних значень на тлі терапії

супроводу L-тироксином. Продовжена противірусна терапія. Вміст змішаних кріоглобулінів на 12-му тижні лікування склав 3,6 опт.од., нітритів – 7,16 мкмоль/л, L-аргініну – 243,62 мкмоль/л.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, противірусна терапія у хворого на ХГС з клінічними проявами змішаної кріоглобулінемії дозволила досягти не лише ранньої вірусологічної й біохімічної відповіді, а й ремісії геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

Зменшення клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії у хворих на тлі комбінованого противірусного лікування поєднувалося зі зниженням кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові на 18,4 % (p=0,0007) через 12 тижнів лікування, однак цей показник залишався вищим в 1,7 разу, порівняно зі здоровими людьми (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Динаміка вмісту змішаних кріоглобулінів, нітритів і L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі комбінованого противірусного лікування, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією (n=19)	
		до лікування	через 12 тижнів лікування
Кріоглобуліни, опт.од.	< 2,5	5,10 (4,89 – 6,56)	4,16 (4,02 – 4,32) **
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34 – 13,12)	5,97 (5,64 – 7,63) *	6,97 (5,97 – 8,62) *
L-аргінін, мкмоль/л	255,1 (156,6 – 303,0)	127,27 (96,97 – 158,59) *	249,49 (214,9 – 290,91) **

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p<0,01). Обчислено за критерієм Манна-Уитні; 2. ** - різниця достовірна порівняно з хворими до лікування (p=0,0007-0,001). Обчислено за критерієм Вілкоксона.

На тлі противірусного лікування відзначено збільшення (p=0,001) вмісту L-аргініну в сироватці крові майже в 2 рази, який через 12 тижнів лікування статистично не відрізнявся (p>0,05) від показника здорових людей. Проте вміст нітритів у сироватці крові в цей термін лікування мав лише тенденцію (p=0,48) до підвищення та залишався нижчим (p<0,01) за відповідний показник здорових людей (табл. 7.1).

Порівняння зазначених вище параметрів у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією через 12 тижнів комбінованого противірусного лікування показало, що у пацієнтів з ранньою вірусологічною відповіддю на лікування в сироватці крові вміст кріоглобулінів виявився нижче на 6,3 % (p=0,013), а вміст L-аргініну вище на 56,0 % (p=0,005) за відповідні показники пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Порівняння вмісту змішаних кріоглобулінів, нітритів і L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС з кріоглобулінемією через 12 тижнів лікування (n=19)	
		з ранньою вірусологічною відповіддю (n=11)	без ранньої вірусологічної відповіді (n=8)
Кріоглобуліни, опт.од.	< 2,5	4,13 (3,90 – 4,19)	4,41 (4,27 – 4,50) **
Нітрити, мкмоль/л	9,51 (8,34 – 13,12)	7,30 (6,30 – 9,95) *	6,47 (5,31 – 7,14) *
L-аргінін, мкмоль/л	255,1 (156,6 – 303,0)	261,62 (240,40 – 301,51)	167,68 (142,42 – 214,9) * **

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p<0,01); 2. ** - порівняно з хворими з ранньою вірусологічною відповіддю (p=0,005-0,013). Обчислено за критерієм Манна-Уитні.

При цьому вміст нітритів у сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією через 12 тижнів противірусного лікування не мав зв'язку з досягненням ранньої вірусологічної відповіді (табл. 7.2).

Проведення комбінованої противірусної терапії супроводжувалося змінами функціонального стану вегетативної нервової системи за рахунок зниження показників потужності загального спектру (p=0,015), гуморальних VLF (p=0,027), симпатичних LF (p=0,023) і парасимпатичних HF (p=0,015) впливів через 12 тижнів лікування (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Спектральні показники варіабельності серцевого ритму хворих на ХГС з кріоглобулінемією на тлі противірусного лікування, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Здорові люди (n=30)	Хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією (n=19)	
		до лікування	через 12 тижнів лікування
Total power, мс^2	2672,0 (1602,9 – 3437,3)	881,6 (537,4 – 1504,3) *	510,4 (309,4 – 1017,6) * **
VLF, мс^2	881,2 (543,6 – 1250,1)	424,3 (303,5 – 565,1) *	235,2 (174,6 – 440,3) * **
LF, мс^2	865,5 (582,9 – 1358,3)	201,0 (137,7 – 583,1) *	189,9 (66,1 – 234,0) * **
LF norm, %	50,4 (35,2 – 59,4)	69,2 (58,3 – 88,3) *	78,2 (60,0 – 83,3) *
HF, мс^2	986,5 (524,9 – 1574,8)	61,2 (27,8 – 162,7) *	41,8 (27,7 – 129,7) * **
HF norm, %	50,6 (40,8 – 64,8)	30,8 (11,7 – 41,7) *	21,8 (16,7 – 40,0) *
LF/HF	1,0 (0,7 – 1,6)	2,3 (1,4 – 7,5) *	3,6 (1,5 – 5,0) *

Примітки: 1. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p<0,01-0,001). Обчислено за критерієм Манна-Уитні; 2. ** - різниця достовірна порівняно з хворими до лікування (p=0,015-0,027). Обчислено за критерієм Вілкоксона.

Не було відзначено змін (p>0,05) параметрів, що відображають стан вегетативного балансу, а саме відносної частки симпатичних (LF norm) і парасимпатичних (HF norm) впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції, а також індексу вегетативного балансу LF/HF (табл. 7.3).

Зв'язку змін функціонального стану вегетативної нервової системи за формування чи відсутності ранньої вірусологічної відповіді на лікування не було виявлено. На 12-му тижні лікування досліджувані спектральні параметри варіабельності серцевого ритму статистично (p>0,05) не відрізнялися у хворих з наявністю та відсутністю ранньої вірусологічної відповіді на проведене комбіноване противірусне лікування.

Таким чином, у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією комбінована противірусна терапія супроводжувалася формуванням ранньої вірусологічної відповіді у 57,9 % та нормалізацією активності АлАТ у сироватці крові на 12-му тижні лікування у 84,2 % хворих. На тлі лікування небажані гематологічні прояви мали місце у всіх хворих, у зв'язку з чим призначалася терапія супроводу 42,1 % пацієнтів із застосуванням препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору та/або еритропоетинів. У 5 із 6 хворих з HCV-асоційованим геморагічним кріоглобулінемічним васкулітом противірусна терапія супроводжувалася регресом шкірних проявів васкуліту.

У динаміці лікування у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією відзначено зменшення вмісту змішаних кріоглобулінів на 18,4 % (p=0,0007), підвищенням вмісту L-аргініну в 2 рази у сироватці крові без змін вмісту нітритів в сироватці крові в термін до 12-го тижня комбінованої противірусної терапії. У хворих з ранньою вірусологічною відповіддю вміст змішаних кріоглобулінів був нижче (p=0,013), а вміст L-аргініну вище (p=0,005), ніж пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді на противірусне лікування.

Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією в динаміці комбінованої противірусної терапії характеризувався зниженням показників потужності загального спектру (p=0,015), гуморальних VLF (p=0,027), симпатичних LF (p=0,023) і парасимпатичних HF (p=0,015) впливів без змін параметрів, що відображають стан вегетативного балансу. Зв'язку змін функціонального стану вегетативної нервової системи з формуванням чи відсутністю ранньої вірусологічної відповіді на лікування не було.

7.2 Динаміка клініко-біохімічних даних, параметрів функції ендотелію та нейрогуморальної регуляції у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією у зв'язку з додатковим включенням до патогенетичного лікування L-аргініну

З урахуванням виявлених ознак дисфункції ендотелію в поєднанні з низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС за наявності змішаної кріоглобулінемії; відсутності позитивної динаміки кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів, нітритів і L-аргініну у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які не відповіли на комбіновану противірусну терапію формуванням ранньої вірусологічної відповіді; для підвищення ефективності патогенетичного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією було застосовано призначення L-аргініну додатково до базисного лікування. Вибір цього засобу було обумовлено його фармакологічними властивостями. L-аргінін є донатором NO, а також здатний здійснювати гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізаційній активності.

Під спостереженням було 67 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які лікувалися у стаціонарі гепатологічного центру КУ "ОІКЛ" ЗОР. Базисне лікування отримували всі хворі (дієту № 5, інфузійну терапію за необхідністю, ентеросорбенти на основі діоксину кремнію,

ферментні препарати, лактулозу, гепатопротектор – урсодезоксихолеву кислоту).

Залежно від проведеного лікування хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією були поділені на групи:

- 30 пацієнтів, які додатково до базисного лікування отримали L-аргініну гідрохлорид та L-аргініну аспартат (основна група). L-аргініну гідрохлорид призначався пацієнтам внутрішньовенно крапельне у 4,2% розчині по 100,0 мл щоденно протягом 10 днів, потім перорально L-аргініну аспартат по 5,0 мл 4 рази на добу протягом 2-х тижнів;
- 37 хворих, які лікувалися тільки базисними засобами (група порівняння).

Досліджувані групи хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які отримували лікування, були репрезентативні за статтю, віком, тривалістю ХГС з моменту підтвердження діагнозу. Серед 30 хворих на ХГС, які отримали лікування L-аргініном, було 14 (46,6 %) жінок і 16 (53,2 %) чоловіків, вік пацієнтів склав (48,8±2,7) років, тривалість захворювання – (4,6±0,4) років. Серед 37 хворих на ХГС, які лікувалися лише базисними засобами, було 16 (43,2 %) жінок і 21 (56,8 %) чоловіків, вік пацієнтів склав (44,1±2,1) років, тривалість захворювання склала (4,0±0,5) років. У всіх хворих обох досліджуваних груп у сироватці крові виявлено змішані кріоглобуліни, кількість яких становилав 4,1 (3,8 – 4,8) од. у пацієнтів до призначення L-аргініну та 3,9 (3,5 – 4,4) од. у хворих до проведення базисного патогенетичного лікування. Крім того, клінічні симптоми, які є характерними для змішаної кріоглобулінемії, виявлялися у хворих обох досліджуваних груп з однаковою частотою до призначення лікування (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Частота виявлення біохімічних і клінічних проявів кріоглобулінемії у хворих на ХГС до призначення патогенетичного лікування, абс. (%)

Прояви	Хворі на ХГС з кріоглобулінемією	
	до призначення базисного лікування і L-аргініну (n=30)	до призначення базисного лікування (n=37)
Наявність змішаних кріоглобулінів	30 (100)	37 (100)
Виражена загальна слабкість	23 (76,7)	30 (81,1)
Артралгії	18 (60,0)	19 (51,4)
Геморагічний васкуліт	4 (13,3)	4 (10,8)
Тріада Мельтцера	4 (13,3)	4 (10,8)
Ураження нирок	1 (3,3)	-

Примітка. Достовірної різниці між групами за критерієм χ^2 не виявлено.

Аналіз динаміки клінічних проявів показав, що додаткове включення L-аргініну до базисного патогенетичного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією супроводжувалося пришвидшенням регресу основних клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, порівняно з пацієнтами, які лікувалися тільки базисними засобами.

На тлі базисного патогенетичного лікування з додатковим включенням L-аргініну у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією відзначено зменшення астеновегетативних ознак. Так, якщо до призначення зазначеного вище лікування виражену загальну слабкість відзначали 23 (76,7 %) пацієнти, то на завершенні курсу терапії частота цієї клінічної ознаки зменшилася (χ^2=8,28, p<0,01) й реєструвалася тільки у 12 (40,0 %) хворих. У групі хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які отримували тільки базисну терапію, виражену загальну слабкість до

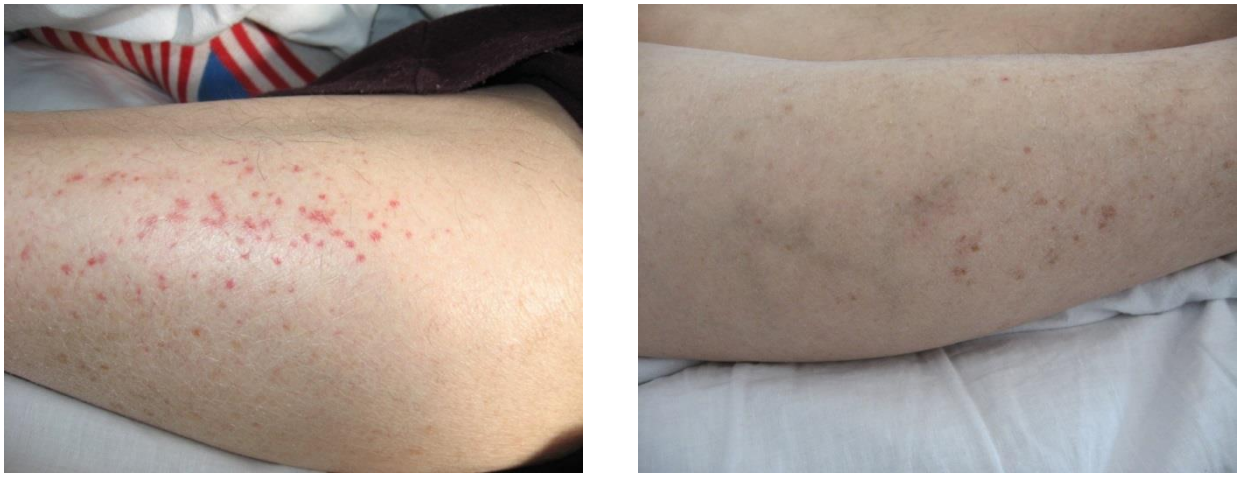
лікування мали 30 (81,1 %) пацієнтів, у процесі лікування відбулась тенденція до зниження її частоти ($p>0,05$) й при завершенні базисного курсу терапії вона реєструвалася у 24 (64,9 %) хворих.

Аналіз динаміки виразності артралгічного синдрому показав, що лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією базисними патогенетичними засобами з додатковим включенням L-аргініну призводило до зменшення ($\chi^2=4,29$, $p<0,05$) числа хворих із цією ознакою з 18 (60,0 %) на початку лікування до 10 (33,3 %) наприкінці. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі базисного курсу патогенетичного лікування відзначена певна тенденція ($p>0,05$) до зменшення частоти реєстрації артралгій, які мали місце у 19 (51,4%) пацієнтів до початку лікування й у 15 (40,5 %) хворих на момент завершення базисної терапії.

На тлі додаткового включення до базисного патогенетичного лікування L-аргініну у хворих на ХГС із клінічними ознаками геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту зафіксовано зменшення ($p<0,05$) тривалості відповідних шкірних проявів до (8,3±1,5) діб проти (12,8±1,6) діб у хворих на тлі базисної патогенетичної терапії.

Слід зазначити, що регрес клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому на тлі патогенетичного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією із застосуванням L-аргініну відбувався при зниженні ($p=0,002$) кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів з 4,1 (3,8 – 4,8) од. до 3,9 (3,4 – 4,3) од. наприкінці лікування, на відміну від групи пацієнтів, що отримали терапію тільки базисними засобами, у яких вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові не мав статистично значущого зниження ($p=0,08$) й склав до лікування 3,9 (3,5 – 4,4) од. та після лікування 3,8 (3,4 – 4,2) од. відповідно.

На рисунку 7.3 наведено динаміку клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту до лікування та після проведення базисної патогенетичної терапії з включенням L-аргініну у хворої Т., 58 років.



А Б

Рисунок 7.3. Динаміка шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворої на ХГС, 58 років, до початку лікування (А) та після завершення (Б) базисного патогенетичного лікування з додатковим включенням L-аргініну.

Додаткове включення до патогенетичного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією L-аргініну сприяло також зменшенню ступеня виразності цитолітичного синдрому. Так, у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією після завершення лікування L-аргініном активність АлАТ у сироватці крові знизилася на 43,5 %, порівняно з відповідним показником до початку лікування. На відміну від цих хворих, у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які лікувалися лише базисними патогенетичними засобами, активність даного ферменту мала тільки тенденцію ($p>0,05$) до зниження (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Динаміка активності АлАТ у сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією при різному патогенетичному лікуванні Me (Q_{25} – Q_{75})

Показник	Хворі на ХГС з позапечінковими проявами			
	Базисні засоби і L-аргінін (n=30)		Базисні засоби (n=37)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Активність АлАТ, ммоль/год.л	2,3 (1,3 – 4,0)	1,3 (1,0 – 2,3) *	2,3 (1,6 – 3,2)	2,1 (1,3 – 3,1)

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС відповідної групи до лікування (p=0,03). Обчислено за критерієм Вілкоксона.

Зменшення виразності клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому та поліпшення показника цитолізу печінкових клітин у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі застосування в комплексному патогенетичному лікуванні цих хворих L-аргініну, що має не тільки цитопротективні властивості, а й є донатором NO, дозволило зменшити ступінь виразності ознак дисфункції ендотелійзалежної функції ендотелію, як біохімічних, так й ультразвукових її ознак. Так, після лікування базисними засобами і L-аргініном у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією збільшився кількісний вміст нітритів у сироватці крові на 38,2 % (p=0,04), зменшився вміст ендотеліну-1 на 37,9 % (p=0,02), а також збільшився показник реактивної гіперемії плечової артерії в 2,8 разу (p=0,04) (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Динаміка біохімічних і ультразвукових параметрів функції ендотелію, вмісту CRP та L-аргініну в сироватці крові у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі різного лікування Me ($Q_{25} – Q_{75}$)

Показник	Хворі на ХГС з позапечінковими проявами			
	Базисні засоби і L-аргінін (n=30)		Базисні засоби (n=37)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендотелін-1, ng/ml	0,95 (0,76 – 1,16)	0,59 (0,20 – 0,76) *	0,93 (0,49 – 1,24)	0,64 (0,22 – 0,96)
Нітрити, мкмоль/л	7,6 (5,60 – 10,60)	10,50 (7,96 – 12,30) *	9,1 (6,97 – 10,62)	10,62 (8,96 – 12,60)
Реактивна гіперемія, %	4,7 (0,0 – 10,0)	13,2 (10,8 – 17,6) *	4,7 (0,0 – 7,3)	5,6 (2,6 – 7,3)
CRP, mg/l	1,30 (0,80 – 1,95)	0,65 (0,30 – 1,20) *	1,45 (0,75 – 2,10)	0,85 (0,30 – 1,75) *
L-аргінін, мкмоль/л	123,7 (97,7 – 136,4)	178,0 (113,0 – 232,3) *	115,9 (86,7 – 151,5)	151,5 (95,9 – 210,2)

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС відповідної групи до лікування (p=0,006-0,009). Обчислено за критерієм Вілкоксона.

При застосуванні тільки загальноприйнятої базисної патогенетичної терапії вищезазначені параметри у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією мали тільки тенденцію (p>0,05) до відновлення (табл. 7.6).

Слід зазначити, що поліпшення показників ендотелійзалежної функції ендотелію відбувалося за умов насичення сироватки крові хворих L-аргініном, вміст якого збільшувався (p=0,009) лише при проведенні відповідного лікування. Проте гострофазовий показник, а саме вміст CRP

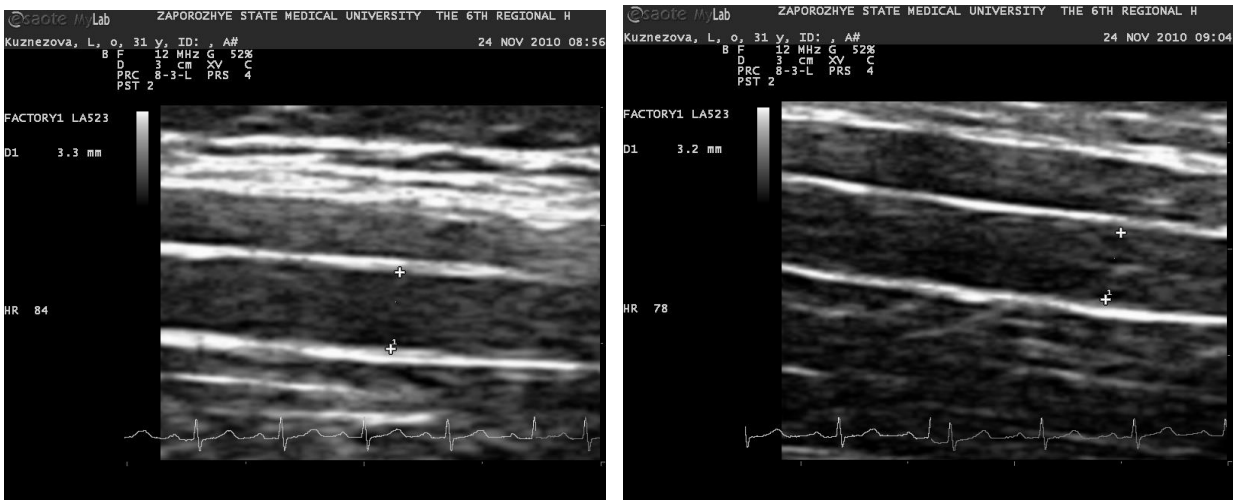
знижувався (p=0,006-0,009) при проведенні як базисної терапії, так й додаткового включення до патогенетичного лікування L-аргініну (табл. 7.6).

Наводимо клінічне спостереження. Хворій К., 1971 р. н., діагноз ХГС вперше був встановлений в травні 2009 року (карта стаціонарного хворого № 4985). При первинному зверненні до гепатологічного центру стало відомим, що протягом останнього року пацієнтка відзначала слабкість, зниження працездатності, швидку втомлюваність, зниження апетиту, появу псоріатичних елементів на шкірі гомілок. При огляді було відзначено крайову субіктеричність склер, збільшення розмірів печінки на 1 см по середньо-ключичній лінії, що було підтверджено результатами УЗД органів гепатобіліарної системи. Показники білірубіну та тимолової проби крові були незмінені, активність АлАТ в сироватці крові склала 2,0 ммоль/год.л. У гемограмі відзначено лейкопенію до $3,7x10^9$/л, лімфоцитоз 44 %. При обстежені на маркери вірусних гепатитів методом ІФА виявлено anti-HCV+, методом ПЛР – HCV-RNA, 2а генотип, вірусне навантаження $1,9x10^7$ IU/ml. Хворій були призначені гепатопротектори та запропоновано дообстеження для вирішення питання щодо проведення противірусної терапії.

В 2010 році при обстеженні щитоподібної залози було діагностовано автоімунний тиреоїдит. Вміст у сироватці крові тіреотропного гормону склав 7,9 mIU/l (референтні значення 0,3-4,0 mIU/l), вільного трийодтироніну – 3,48 pg/ml (референтні значення 1,4-4,2 pg/ml), вільного тироксину – 1,08 ng/ml (референтні значення 0,8-2,0 ng/ml), антитіл до тиреоїдної пероксидази – 51,62 IU/ml (в нормі <40 IU/ml), антитіл до тиреоглобуліну – 884,02 IU/ml (в нормі <125 IU/ml). При УЗД щитоподібної залози відзначено ознаки, що характерні для автоімунного тиреоїдиту. З цього приводу в подальшому хвора лікувалася у ендокринолога.

При обстеженні в жовтні 2011 року активність АлАТ у сироватці крові склала 2,3 ммоль/год.л., за результатами фібротесту виявлено стадію фіброзу печінки F1, активність А1.

При додатковому обстеженні в тому ж році було виявлено біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії, вміст змішаних кріоглобулінів в сироватці крові склав 3,4 од. Визначення біохімічних показників функції ендотелію показало наявність ендотеліальної дисфункції: збільшення в сироватці крові вмісту ендотеліну-1 до 1,302 ng/ml та зниження вмісту нітритів до 7,8 мкмоль/л. Вміст L-аргініну склав лише 95,95 мкмоль/л. За результатами УЗД плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією підтверджено порушення ендотелійзалежної функції ендотелію. Порушення вазомоторної функції ендотелію розцінено як патологічну вазоконстрикцію, коли замість реактивного збільшення діаметра артерії після декомпресії відбувалася вазоконстрикція до -3 % від діаметра артерії до проведення тимчасової оклюзії (рис. 7.4).



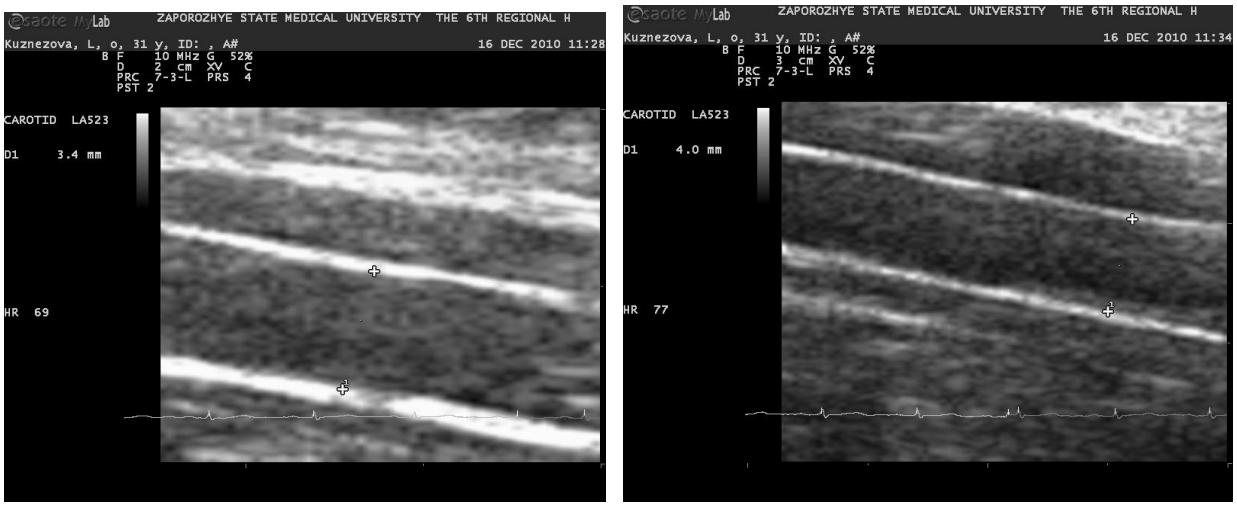
А В

Рисунок 7.4. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворої К., 1979 р. н., до лікування.

З метою корекції ендотеліальної дисфункції хвора отримала курс лікування L-аргініном гідрохлоридом, який був призначений по 100 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів, потім L-аргінін аспартат перорально по 5 мл 4 рази на добу протягом 2-х тижнів. Зазначена медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції проводилася на тлі

базисного лікування (ентеросорбенти, лактулоза, ферментні препарати, гепатопротектор – урсодезоксихолева кислота).

Після лікування відзначено насичення сироватки крові L-аргініном до 187,39 мкмоль/л і покращення біохімічних та ультразвукових показників ендотеліальної функції, а саме зменшення вмісту ендотеліну-1 до 0,835 ng/ml та підвищення вмісту нітритів до 11,2 мкмоль/л. УЗД плечової артерії показало відновлення вазомоторної функції ендотелію – реактивне збільшення діаметра артерії після декомпресії склало 17,6 % (рис. 7.5).



A B

Рисунок 7.5. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворої К., 1979 р. н., після лікування L-аргініном.

Позитивні зміни функціонального стану ендотелію судин супроводжувалися й позитивною динамікою активності АлАТ у сироватці крові (від 2,3 до 1,4 ммоль/год.л.) і зменшенням вмісту змішаних кріоглобулінів до 2,9 од.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої на ХГС з наявністю таких позапечінкових проявів, як змішана кріоглобулінемія та HCV-асоційоване ураження щитоподібної залози, було відзначено наявність

біохімічних і ультразвукових ознак дисфункції ендотелійзалежної функції ендотелію. На тлі додаткового включення до базисної патогенетичної терапії L-аргініну відбулося насичення сироватки крові субстратом для синтезу оксиду азоту та відновлення ендотелійзалежної функції ендотелію, що підтверджувалось зменшенням вмісту ендотеліну-1 та підвищенням рівня нітритів у сироватці крові, а також відновленням показника реактивної гіперемії плечової артерії. Лікування також призвело до зменшення виразності синдрому цитолізу.

Додаткове включення до базисного патогенетичного лікування L-аргініну хворим на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією сприяло також поліпшенню функціонального стану вегетативної нервової системи, про що свідчили певні зміни показників ВРС у динаміці лікування (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Динаміка спектральних параметрів ВРС у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі різного лікування Me ($Q_{25} – Q_{75}$)

показник	Хворі на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією			
	Базисні засоби і L-аргінін (n=30)		Базисні засоби (n=37)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Total power, мс^2	1054,1 (920,0 – 1362,2)	1248,9 (1067,7 – 1544,9)	1197,4 (948,0 – 1882,5)	1345,0 (805,6 – 1612,6)
VLF, мс^2	418,5 (297,4 – 608,3)	512,5 (401,5 – 682,4)	557,0 (345,1 – 655,1)	596,0 (311,5 – 796,2)
LF, мс^2	452,9 (294,6 – 675,4)	463,8 (344,8 – 672,5)	403,9 (219,4 – 695,0)	450,0 (302,6 – 525,3)
LF norm, %	65,4 (54,6 – 71,3)	54,1 (45,6 – 61,8) *	62,9 (53,6 – 67,6)	60,0 (52,1 – 69,3)

Продовження таблиці 7.7

HF, мс^2	309,6 (154,2 – 402,6)	501,1 (401,9 – 598,9) *	336,7 (238,4 – 581,5)	377,3 (213,2 – 582,2)
HF norm, %	37,1 (27,6 – 45,9)	50,6 (38,2 – 54,4) *	37,4 (32,1 – 46,4)	40,0 (30,7 – 47,9)
LF/HF	2,1 (1,7 – 2,6)	1,6 (0,9 – 3,1)	1,9 (1,5 – 2,2)	1,6 (1,2 – 2,3)

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з хворими на ХГС відповідної групи до лікування (p=0,002-0,04). Обчислено за критерієм Вілкоксона.

У пацієнтів після патогенетичного лікування з L-аргініном, на відміну від хворих, які лікувалися тільки базисними засобами, констатовано збільшення (p=0,02) показника потужності парасимпатичного спектра вегетативної регуляції (HF), що позитивно вплинуло на динаміку параметрів, які відображають стан вегетативного балансу, а саме відзначено збільшення (p=0,04) відносної частки впливів парасимпатичної регуляції (HF norm) та зменшення (p=0,002) відносної частки впливів симпатичної регуляції (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції (табл. 7.7).

Таким чином, додаткове включення до базисного патогенетичного лікування L-аргініну хворим на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією та наявністю ознак дисфункції ендотелію сприяло зменшенню біохімічних й ультразвукових ознак ендотелійзалежної дисфункції ендотелію та асоціювалося зі скороченням тривалості клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, зменшенням виразності інших клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії, цитолітичного синдрому та поліпшенням показників вегетативного балансу.

РЕЗЮМЕ

У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією комбінована противірусна терапія супроводжується формуванням ранньої вірусологічної відповіді у 57,9 % пацієнтів і нормалізацією активності АлАТ у сироватці крові на 12-му тижні лікування у 84,2 % хворих. На тлі комбінованого противірусного лікування небажані гематологічні прояви мали місце у всіх хворих, проте потребували корекції із застосуванням препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та/або еритропоетинів у 42,1 % хворих. У більшості пацієнтів (5 із 6) комбінована противірусна терапія супроводжувалася регресом шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

У динаміці комбінованої противірусної терапії у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією відзначено зменшення вмісту змішаних кріоглобулінів на 18,4 % (p=0,0007), підвищення вмісту L-аргініну в 2 рази в сироватці крові без змін вмісту нітритів у сироватці крові станом на 12-й тиждень лікування. У хворих з ранньою вірусологічною відповіддю вміст змішаних кріоглобулінів був нижче (p=0,013), а вміст L-аргініну вище (p=0,005), ніж пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді на противірусне лікування.

Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією в динаміці комбінованої противірусної терапії характеризувався зниженням показників потужності загального спектра (p=0,015), гуморальних VLF (p=0,027), симпатичних LF (p=0,023) і парасимпатичних HF (p=0,015) впливів без змін параметрів, що відображають стан вегетативного балансу (LF norm, HF norm, LF/HF). Зв’язку змін функціонального стану вегетативної нервової системи з формуванням чи відсутністю ранньої вірусологічної відповіді на лікування не виявлено.

У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією включення до курсу комплексної патогенетичної терапії L-аргініну, на відміну від лікованих

тільки базисними засобами, призвело до насичення сироватки крові L-аргініном, зниження вмісту ендотеліну-1 на 37,9 % (p=0,02), підвищення вмісту нітритів на 38,2 % (p=0,04) в сироватці крові й збільшення показника реактивності плечової артерії в 2,8 разу (p=0,04), та асоціювалося зі скороченням на 4,5 діб тривалості клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, зменшенням виразності інших клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії, зокрема вираженої загальної слабкості (з 76,7 % до 40,0%, p<0,01) й частоти реєстрації артралгій (з 60,0 % до 33,3 %, p<0,05), зменшенням виразності цитолітичного синдрому на 43,5 % за даними активності АлАТ в сироватці крові. Паралельно поліпшувався функціональний стан вегетативної нервової системи за рахунок підвищення потужності спектра парасимпатичних впливів і збільшення їх відносної частки в загальному спектрі вегетативної регуляції, що поєднувалося зі зниженням відносної частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції й свідчило про поліпшення стану вегетативного балансу.

Основні положення цього розділу висвітлені в опублікованих роботах [444-449].

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХГС є однією з найактуальніших проблем інфектології. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, на сьогодні кількість хворих на ХГС у світі складає близько 150 млн людей, що відповідає 2-2,5 % в загальній популяції, щорічно інфікуються 3-4 млн людей, а 180 тис людей вмирають від наслідків цієї інфекції [450, 451]. При цьому розповсюдженість ХГС в різних регіонах світу значно відрізняється. В Єгипті кількість HCV-інфікованих перевищує 10 %, в Сполучених Штатах Америки складає 1,6 %, в Італії – 1,15 %, в Німеччині – 0,4 % [451, 452]. Слід зазначити, що глобальні епідеміологічні дослідження мають лише орієнтовну цінність, тобто точні дані щодо HCV-інфікованості населення не має жодна країна. В Україні HCV-інфіковані складають майже 3 % населення [453].

Актуальність ХГС обумовлена значним розповсюдженням і високим ризиком розвитку цирозу печінки й HCV-асоційованої гепатоцелюлярної карциноми [454, 455]. Відомо, що для ХГС характерним є тривала відсутність печінкових проявів захворювання аж до клінічної маніфестації ознак цирозу печінки [456]. Суттєвою особливістю ХГС є висока частота формування позапечінкових проявів та їх широкий спектр. За результатами різних досліджень, частота системних проявів ХГС складає від 40 до 76 %, при цьому частота виявлення окремих позапечінкових ознак захворювання, за даними різних авторів, досить варіабельна [6, 7, 14]. Позапечінкові прояви ХГС в ряді випадків можуть визначати тяжкість стану пацієнтів і прогноз захворювання в цілому. Іноді саме ці прояви ХГС, домінуючи в клінічній картині захворювання, стають головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, обумовлюючи складність діагностики та подальшого лікування. В одних пацієнтів позапечінкові ознаки можуть бути першими проявами хронічної HCV-інфекції, в інших – розвиваються через

декілька років після виявлення збудника [8, 9], при цьому в будь-якому випадку вони підвищують ризик смерті [3, 4].

На сьогодні не викликає сумніву роль HCV як провідного етіологічного чинника розвитку змішаної кріоглобулінемії, що підтверджено високою частотою HCV-інфікованих серед хворих на есенційну кріоглобулінемію, виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в кріопреципітатах, а також знаходженням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [54, 69, 75]. Більшість дослідників вважають кріоглобулінемію при ХГС змішаною [79, 80], пояснюючи її розвиток можливістю реплікації HCV в клітинах імунної системи, обумовлюючи їх хронічну стимуляцію та створюючи умови для полі- та моноклональної проліферації В-лімфоцитів, продукції полі- й моноклонального IgM-RF, який є основою змішаних кріоглобулінів [79, 80]. Серед змішаних кріоглобулінів розрізняють кріоглобуліни II та III типів. Тип II представлений поліклональними IgG й моноклональними IgM, тип III – лише поліклональні IgM [5, 28, 36].

Дані сучасної літератури свідчать про те, що не існує органу або системи, які не могли б залучатись у патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній кріоглобулінемії [76]. Однак, незважаючи на досить високу частоту виявлення змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС, клінічні прояви змішаної кріоглобулінемії реєструються лише у частини пацієнтів. При цьому поява клінічної маніфестації ознак змішаної кріоглобулінемії асоціюється з більш високою смертністю хворих з ХГС [91].

За результатами нашого дослідження, в яке було включено 305 хворих на ХГС, були уточнені наукові дані про частоту розвитку позапечінкових проявів. Показано, що наявність змішаних кріоглобулінів у сироватці крові відзначено у 237 (77,7 %) пацієнтів, однак клінічні прояви змішаної кріоглобулінемії виявлено тільки у 132 (43,3%) хворих. З урахуванням різного ступеня виразності ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС для подальшого аналізу пацієнти були розділені на групи: I група – 68

(22,3 %) пацієнтів без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії; II група – 105 (34,4%) – з наявністю лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії; III група – 104 (34,1 %) пацієнтів з наявністю клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії; IV група – 28 (9,2 %) хворих з біохімічними ознаками змішаної кріоглобулінемії та клінічними проявами геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

При появі окремих ознак кріоглобулінемічного синдрому (III група), зокрема вираженої загальної слабкості, що турбувала цих пацієнтів постійно (100 %); артралгій (80,8 %), але без шкірних проявів судинної пурпури; у кожного десятого пацієнта цієї групи було виявлено ураження нирок. При появі у хворих на ХГС клінічних ознак кріоглобулінемічного васкуліту (IV група), що характеризувався наявністю на шкірі нижних кінцівок множинних судинних геморагічних елементів висипу діаметром від 1 до 7 мм, відзначено формування тріади Мельтцера. У хворих IV групи частота розвитку артралгій виявилася вищою, ніж у хворих III групи (96,4 % проти 80,8 %, χ^2=4,04, p<0,05). Ураження нирок розвивалося у хворих на ХГС лише за наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

При співставленні кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС досліджуваних груп виявлено зв’язок цих білків з маніфестацією та ступенем виразності клінічної симптоматики змішаної кріоглобулінемії. Поява окремих клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС III групи поєднувалася зі збільшенням кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові на 7,9 %, порівняно з пацієнтами II групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії без будь-яких її клінічних проявів. Найвищий вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС був виявлений при розвитку геморагічного кріоглобулінемічного вакуліту (IV група). Рівень змішаних кріоглобулінів у пацієнтів IV групи перевищував відповідний показник пацієнтів III групи на 21,9 % (p=0,0003), а хворих II групи – на 31,6% (p=0,0001).

У сучасній літературі є лише поодинокі повідомлення, що пояснюють появу клінічних симптомів змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС з тривалим періодом наявності змішаних кріоглобулінів у сироватці крові без клінічних ознак. Показано [457], що клінічні симптоми змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС з'являються лише за умов високої концентрації змішаних кріоглобулінів і низької концентрації факторів комплементу С3 й С4. Роль як HCV, так і змішаних кріоглобулінів у розвитку HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту підтверджено виділенням у біоптатах шкіри HCV-RNA та безпосередньо змішаних кріоглобулінів, при цьому ступінь шкірних змін корелювала з рівнем віремії, що підкреслювало й роль вірусу у формуванні геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту [458]. Результати нашого дослідження щодо прямого взаємозв'язку концентрації змішаних кріоглобулінів з появою клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС збігаються з результатами вищезазначеного дослідження та демонструють, що ступінь виразності клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії залежить від концентрації змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих. Крім того, в нашому дослідженні продемонстровано прямий корелятивний зв'язок середнього ступеня між тривалістю ХГС з моменту етіологічного підтвердження діагнозу та кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові ($r= +0,38$, $p=0,046$). На взаємозв'язок між тривалістю перебігу ХГС і появою змішаної кріоглобулінемії з подальшим розвитком системних васкулітів звертали увагу й інші дослідники [92].

При появі у хворих на ХГС клінічної симптоматики змішаної кріоглобулінемії та формуванні тріади Мельтцера в патологічний процес може бути залучено багато інших органів і систем, при цьому серед них найбільш прогностично значущим є ураження нирок, яке може стати клінічним дебютом інфекційного процесу [116] або домінувати в клінічній картині захворювання при тривалому перебігу ХГС та визначати найближчий прогноз [116, 117]. Частіше ренальна клінічна симптоматика, як і інші

органні прояви змішаної кріоглобулінемії, корелює з вмістом циркулюючих кріоглобулінів [109, 110]. Проте ряд авторів [111, 113] повідомляють й про виявлення низького рівня змішаних кріоглобулінів у ряду хворих на ХГС з біохімічними ознаками ураження нирок, пояснюючи відсутність чіткої "ниркової" симптоматики і васкуліта як ранні стадії імуннокомплексного ураження нирок, що перебігають на тлі низького вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові. Безпосередня роль вірусу в розвитку HCV-асоційованого гломерулонефриту підтверджена виявленням протеїнів вірусу HCV в гломерулярних й тубулоінтерстиціальних структурах імуногістохімічним методом більш ніж у 70 % хворих на ХГС [121]. Роль HCV в розвитку ураження нирок демонструють також результати серо-епідеміологічних досліджень: частота виявлення anti-HCV у пацієнтів з різними видами нефропатій в Європі складає 38 %, при рівні загальної серопозитивності серед донорів крові лише 1,6 % [117].

Нами було виявлено наявність хронічного гломерулонефриту, ймовірно HCV-асоційованого, у 15 (4,9 %) хворих на ХГС, включених в дослідження. Слід зазначити, що ураження нирок було діагностовано у хворих на ХГС лише за умов наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (пацієнти III та IV груп). Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові у цих хворих коливався в межах від 3,5 до 5,0 опт. од., в середньому (4,21±0,13) опт. од. при референтних значеннях нижче за 2,5 опт. од. У жодному випадку ХГС за відсутності в сироватці крові змішаних кріоглобулінів, а також при наявності лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії без клінічної її симптоматики не було зафіксовано ураження нирок.

Аналізуючи 15 випадків ураження нирок у хворих на ХГС нами було встановлено, що в більшості пацієнтів (12), можливий HCV-асоційований гломерулонефрит і ХГС були діагностовані одночасно при первинному звернені за медичної допомогою, при цьому у цих пацієнтів протягом 3-8 місяців до звернення з'являлися скарги печінкового та позапечінкового

характеру з переважанням останніх. До того ж, в одного хворого перші клінічні прояви захворювання характеризувалися розвитком геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з ураженням шкіри, суглобів та нирок. Рідше (2 хворих) діагностовано HCV-асоційоване ураження нирок через 5-7 років перебігу ХГС з моменту етіологічного підтвердження діагнозу, при цьому за рік до розвитку гломерулонефриту відбулася маніфестація HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з ураженням шкіри та суглобів.

Результати наших досліджень збігаються з даними інших дослідників. Повідомлялось [111], що при поєднанні ХГС зі змішаною кріоглобулінемією і вторинним мембранозно-проліферативним гломерулонефритом ниркові та інші системні прояви можуть з'являтися одночасно, а рецидиви нефритного синдрому нерідко співпадають з появою шкірного васкуліту.

Проведений нами аналіз печінкових і ренальних проявів у 15 хворих на ХГС з наявністю ураження нирок, ймовірно HCV-асоційованого, показав превалювання ренальної симптоматики, що обумовило первинне звернення більшості хворих до лікарів-терапевтів. З ренальних симптомів виявлено: набряки нижніх кінцівок (7), які у 1 пацієнта були генералізованого характеру, симптоматичну артеріальну гіпертензію (8). При цьому всі хворі скаржилися на виражену загальну слабкість. За результатами проведених обстежень у цих хворих було діагностовано хронічний гломерулонефрит. У всіх хворих на ХГС з ураженням нирок виявлялася протеїнурія в межах від 0,26 до 6,6 г/л, гематурія від 6-49 еритроцитів до 2/3 в полі зору. Зміни в загальному аналізі сечі супроводжувались у 10 пацієнтів підвищенням вмісту креатиніну крові до 149-1290 мкмоль/л та сечовини до 8,6-30,0 мкмоль/л. При ультразвуковому дослідженні нирок у всіх хворих відзначено дифузні зміни їх паренхіми.

Клініко-лабораторні прояви печінкового характеру у хворих на ХГС з наявністю хронічного гломерулонефриту, ймовірно HCV-асоційованого, виявлялися під час більш ретельного об'єктивного обстеження й

характеризувалися наявністю скарг на періодичну тяжкість у правому підребер'ї (4), нудоту й зниження апетиту (3), тривалий субфебрилітет (5), свербіж шкіри (1). За допомогою УЗД найчастіше (13) виявлялись збільшення розмірів печінки та дифузні зміни її паренхіми (11); збільшення розмірів селезінки – у кожного четвертого хворого та появу ознак портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени – у кожного п'ятого. Проте аналіз печінкових проб показав нормальну активність сироваткової АлАТ у половини хворих з наявністю HCV-асоційованого ураження нирок, у 6 пацієнтів – рівень підвищення активності АлАТ вказував на малу активність запального процесу та лише в 1 випадку активність цього ферменту в сироватці крові перевищила три норми.

Ряд авторів [8, 459] звернув увагу на високу частоту системних проявів, в тому числі ураження нирок з розвитком гломерулонефриту, у хворих на ХГС переважно малої активності. Ураження нирок вважають прогностично несприятливим фактором [91]. У 15 % хворих на ХГС з гломерулонефритом, що розвинувся за наявності змішаної кріоглобулінемії, відзначено прогресування ниркової недостатності й необхідність застосування гемодіалізу [460].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню позапечінкових проявів ХГС, дані щодо частоти їх виявлення досить різні, а механізми їх розвитку залишаються недостатньо з'ясованими. Більшість авторів змішану кріоглобулінемію, HCV-лімфотропізм, молекулярну мімікрію та некріоглобулінемічний автоімунний феномен відносять до головних патогенетичних факторів [461, 462].

Відомо багато позапечінкових проявів щодо яких є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [52, 53, 54]: гематологічні (В-клітинна НХЛ, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (ураження щитоподібної залози, цукровий діабет 2-го типу), шкірні (червоний плоский лишай, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (сухий синдром), ураження легень (фіброзний альвеоліт) тощо.

За даними наших досліджень, у хворих на ХГС ураження шкіри та слизових оболонок очей характеризувалося розвитком сухого синдрому (14,1%), позапечінкові ураження шкіри – розвитком червоного плоского лишаю (2,6 %), пізньої шкірної порфірії (2,0%), іноді виявлялись сітчасте ліведо (0,7 %) і вузлова еритема (0,7 %). З наростанням клініко-біохімчних ознак змішаної кріоглобулінемії збільшувалася частота маніфестації ураження шкіри. Так, у пацієнтів IV групи, які мали прояви геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, порівняно з пацієнтами із біохімічними ознаками змішаної кріоглобулінемії без її клінічних проявів (II група), частіше реєструвався такий позапечінковий прояв як сухий синдром (21,4 % проти 6,7 %, χ^2=5,46, p<0,05).

Незважаючи на цілий ряд наукових робіт, які демонструють чіткий зв’язок ХГС та вищезазначених позапечінкових проявів дерматологічного характеру [52, 54, 169, 172, 173, 174], в різних дослідженнях є розбіжності не лише в частоті реєстрації цих проявів ХГС, але й звертається увага на різні фактори, що пов’язані з їх розвитком [463, 464, 465, 466]. Вивчення ролі ХГС в розвитку пізньої шкірної порфірії доказало чіткий зв’язок між HCV-інфекцією та маніфестацією цього позапечінкового прояву, однак було звернуто увагу на різну частоту його розвитку в різних географічних регіонах, а саме розвиток пізньої шкірної порфірії зареєстровано у 50 % хворих на ХГС в Італії та лише у 8 % пацієнтів з ХГС в Німеччині [463, 464]. Чіткий взаємозв’язок між HCV-інфекцією та розвитком червоного плоского лишаю продемонстровано при епідеміологічних дослідженнях в Японії та країнах півдня Європи, при цьому звернуто увагу на відсутність різниці в частоті виявлення цього позапечінкового прояву в зазначених географічних регіонах, проте доведено, що такий фактор хворого, як HLA-DR6, є важливим предиктором розвитку червоного плоского лишаю у HCV-інфікованих [465, 466].

Розвиток В-клітинної НХЛ нами було діагностовано у 4 (1,3 %) хворих на ХГС. Зв'язок між хронічною HCV-інфекцією та В-клітинною НХЛ

доведено в багатьох дослідженнях, проте механізми її розвитку та фактори, що сприяють маніфестації цього позапечінкового прояву, залишаються маловивченими [467, 468, 469, 470]. Епідеміологічні дослідження доводять, що ризик розвитку В-клітинної НХЛ у хворих на ХГС в 2 рази вищий, ніж у загальній популяції [468, 469].

Аналіз 4-х випадків В-клітинної НХЛ у хворих на ХГС показав їх одночасне виявлення протягом одного місяця обстеження з моменту первинного звернення за медичною допомогою. Ще за 3-8 місяців до підтвердження діагнозу хворі відзначали виражену слабкість (4), тяжкість у лівому підребер'ї (2), тривалий субфебрилітет (2), збільшення розмірів лімфатичний вузлів (2), наявність ознак геморагічного васкуліту (1), пітливість (1), зниження маси тіла (1). У всіх хворих на ХГС діагноз В-клітинної НХЛ було підтверджено при морфологічному дослідженні. В 2-х випадках з урахуванням наявності спленомегалії було проведено спленектомію, а при морфологічному дослідженні тканини селезінки гістологічна картина і імунофенотип відповідав зрілій В-клітинній НХЛ з маргінальної зони селезінки. В інших 2-х пацієнтів на підставі даних морфологічного дослідження біоптатів лімфовузлів було діагностовано крупноклітинну НХЛ.

В сучасній літературі продемонстровані певні відмінності, зокрема й морфологічні, HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ від неходжкінських лімфом без інфікування HCV. HCV-асоційовані лімфоми – це периферичні В-клітинні пухлини: фолікулярна лімфома, найчастіше – дифузна крупноклітинна й лімфома маргінальної зони [140, 142, 143, 471]. В нашому дослідженні, найбільш характерні морфологічні варіанти В-клітинної НХЛ, що є підтвердженням чіткого зв'язку цього лімфопроліферативного позапечінкового прояву з хронічною HCV-інфекцією.

Печінкові прояви у хворих з ймовірно HCV-асоційованою В-клітинною НХЛ характеризувалися збільшенням розмірів печінки (4), наявністю, за даними УЗД, дифузних змін паренхіми печінки (4), збільшення

розмірів селезінки (3), ознак портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени (3). У одного хворого гістологічне дослідження біоптату печінки засвідчило наявність фіброзу F3 та активність запального процесу A1. Активність АлАТ в сироватці крові у всіх хворих була підвищеною, але не більше 3-х норм.

Проте слід зазначити, що В-клітинна НХЛ у обстежених нами хворих на ХГС діагностована лише за наявності клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії з підвищенням вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові до 3,5-4,8 опт. од., а нерідко за наявності ще й інших позапечінкових проявів, а саме вперше виявленого цукрового діабету 2-го типу (1 хворий) та червоного плоского лишаю (1).

HCV-асоційована В-клітинна НХЛ, за даними більшості авторів [27, 133, 134, 139, 467] у 8-10 % пацієнтів розвивається саме за наявності змішаної кріоглобулінемії. Продовжується пошук інших факторів, зокрема генетичних, які можуть мати прогностичне значення щодо ризику розвитку цього позапечінкового прояву ХГС [472]. Нам відоме лише одне повідомлення про виявлення В-клітинної НХЛ при хронічній HCV-інфекції за відсутності ознак змішаної кріоглобулінемії [473].

Серед обстежених нами хворих на ХГС лише в одного (0,3 %) було діагностовано імунну тромбоцитопенію, при цьому захворювання маніфестувало саме геморагічним синдромом при незначно виражених печінкових проявах гепатиту та за відсутності ознак цирозу печінки. Слід зазначити, що в даному випадку імунна тромбоцитопенія була діагностовано на тлі клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Дані сучасної медичної літератури також свідчать про відносно нечасте виявлення цього позапечінкового прояву ХГС [150], при цьому епідеміологічні дані чітко підтверджують значно вищу частоту виявлення імунної тромбоцитопенії у HCV-інфікованих, порівняно з HCV-негативними пацієнтами [155]. Пояснення щодо патогенезу розвитку HCV-асоційованої імунної тромбоцитопенії стосуються обговорення двох провідних механізмів:

доказаними є автоімунні порушення з продукцією антитромбоцитарних автоантитіл [474] та обговорюється безпосередня дія вірусу HCV з урахуванням виявлення HCV-RNA в тромбоцитах й мегакаріоцитах [475].

Ураження легень з розвитком фіброзного альвеоліту виявлено нами лише у 1 (0,3 %) хворого у віці 31 року на тлі тривалого перебігу ХГС, при цьому ураження легень маніфестувало на тлі прогресуючого фіброзу печінки та системності уражень з розвитком кріоглобулінемічного синдрому з наявністю геморагічного васкуліту. Аналіз даних сучасної літератури також свідчить, що фіброзний альвеоліт відноситься до рідких позапечінкових проявів ХГС, який частіше виникає на тлі тяжкого фіброзу печінки та наявності інших системних уражень [185, 186, 476]. Вважається, що HCV відіграє роль не лише в формуванні фіброзу печінки, але й втягує в патологічний процес інтерстицій легень [188, 189]. Існує чіткий зв'язок між стадією фіброзу печінки та ступенем ураження інтерстицію легень у HCV-інфікованих пацієнтів [190]. Результати епідеміологічних досліджень щодо порівняння частоти виявлення фіброзного альвеоліту серед HCV-інфікованих та в загальній популяції [187], а також дані вірусологічних досліджень щодо виявлення HCV-RNA в біоптатах легень [185, 186] підтверджують роль HCV в формуванні фіброзного альвеоліту.

У 4 (1,3 %) пацієнтів було виявлено ураження нервової системи з розвитком сенсорної полінейропатії, яка проявлялася ознаками дистальної симетричної нейропатії із сенсорними або сенсомоторними порушеннями. Розвиток сенсорної полінейропатії у цих хворих на ХГС поєднувався з клініко-біохімічними ознаками кріоглобулінемії. У 3 із 4 хворих на ХГС клінічні ознаки периферичної сенсорної полінейропатії відступали на другий план, порівняно з печінковою симптоматикою або іншими позапечінковими проявами. Лише у одної хворої прояви полінейропатії виявилися провідними в клінічній маніфестації хронічної HCV-інфекції та обумовили труднощі діагностики ХГС. Дані різних досліджень щодо частоти розвитку сенсорної полінейропатії у хворих на ХГС значно відрізняються, що пов'язано із

застосуванням різних методів діагностики, зокрема електроміографічного методу, за результатами якого ознаки полінейропатії визначаються у 73 % пацієнтів [76, 89]. Механізми формування невропатії у хворих на ХГС чітко пов'язані з розвитком змішаної кріоглобулінемії, при якій мають місце епіневральний васкуліт і порушення мікроциркуляції з-за інтраваскулярного відкладання змішаних кріоглобулінів, що призводить до ішемії, дегенерації аксонів й демієлінізації. При цьому існує пряма кореляція між ступенем виразності клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії та ступенем виразності епіневрального васкуліту [76, 123]. Крім того, в ряді досліджень [477, 478] обговорюється можливий прямий цитопатичний ефект вірусу на підставі виявлення HCV-RNA в тканині периферичних нервів.

Аналізуючи спектр позапечінкових проявів у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, було встановлено, що поява та наростання ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжуються розширенням спектру й підвищенням частоти виявлення інших позапечінкових проявів захворювання. Так, серед хворих I групи, які не мали біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, лише в поодиноких випадках зафіксовано розвиток сухого синдрому, червоного плоского лишаю, вузлової еритеми. За наявності у хворих на ХГС біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, але відсутності чітких клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії (II група), такі позапечінкові ознаки, як сухий синдром, червоний плоский лишай реєструвалися з аналогічною частотою ($p>0,05$), як у хворих I групи. Проте такі позапечінкові прояви, як пізня шкірна порфірія та цукровий діабет 2-го типу, почали реєструватися у хворих на ХГС лише за умов появи біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

У хворих на ХГС III групи, які вже мали клінічну маніфестацію окремих проявів кріоглобулінемічного синдрому, зокрема постійну загальну слабкість (100 %), артралгії (80,8 %), проте ще не відбулося клінічної маніфестації судинної пурпури, а саме геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, виявлено широкий спектр інших позапечінкових проявів ХГС.

Насамперед, появу ознак ураження нирок майже у кожного десятого пацієнта цієї групи. Крім того, частіше, ніж у пацієнтів II групи, реєструвався сухий синдром (26,9 % проти 6,7 %, χ^2=15,38, p<0,01). У хворих III групи було діагностовано також низку позапечінкових проявів, які не реєструвалися в I та II групах пацієнтів, зокрема сенсорну полінейропатію, синдром Рейно, сітчасте ліведо, В-клітинну НХЛ.

У хворих IV групи, які мали клінічні ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, виявлено широкий спектр й високу частоту розвитку інших позапечінкових проявів. HCV-асоційоване ураження нирок виявлено у 17,9 % пацієнтів цієї групи. Порівняно з II групою, у пацієнтів IV групи частіше реєструвався сухий синдром (21,4 % проти 6,7 %, χ^2=5,46, p<0,05). Ураження нирок, розвиток сенсорної полінейропатії, синдрому Рейно, сітчастого ліведо та В-клітинної НХЛ реєструвалися лише за наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, проте частота розвитку цих проявів у хворих III та IV груп не відрізнялася.

Прогресування змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС супроводжувалося більш вираженою мезенхімально-запальною реакцією (r= +0,44; p=0,001), внутрішньопечінковим холестазом (r= +0,45; p=0,032), диспротеїнемією з підвищенням вмісту γ-глобулінів (r= +0,47; p=0,001) й зниженням альбумінів (r= -0,41; p=0,001), розвитком анемії та тромбоцитопенії (p=0,0002-0,01). За результатами УЗД органів гепатобіліарної системи, у хворих з наявністю змішаної кріоглобулінемії частіше виявлялися дифузні зміни паренхіми печінки (p<0,01), а за умов маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту частіше реєструвалося збільшення розмірів селезінки та ознаки портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени, порівняно з хворими на ХГС за відсутністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії.

За даними наших досліджень взаємозв’язків розвитку позапечінкових проявів ендокринного характеру з HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією не було зафіксовано. Частота розвитку як уражень

щитоподібної залози, так і цукрового діабету 2-го типу не відрізнялася у хворих на ХГС наведених вище груп.

Проведені нами поглиблені біохімічні дослідження щодо стану щитоподібної залози показали, що майже у кожного п’ятого хворого на ХГС (19,6 %) були виявлені зміни, які свідчили про ураження щитоподібної залози. Зміни в біохімічних показниках характеризувалися у кожного десятого пацієнта (10,7 %) відхиленням від референтних значень тільки вмісту гормонів: тиреотропного гормону, вільних трийодтироніну й тироксину; у 3,1 % хворих – появою лише органоспецифічних автоантитіл до тиреоглобуліну й тиреоїдної пероксидази без змін вмісту зазначених вище гормонів та у 5,8 % пацієнтів поєднанням вищезгаданих змін.

Зміни вільного трийодтироніну та вільного тироксину в сироватці крові поєднувалися у 7,1 % пацієнтів з підвищенням вмісту в сироватці крові тиреотропного гормону від 11,1 % до в 14,1 разу від найвищого рівня референтного інтервалу. Тільки в одному випадку було зафіксовано зниження вмісту тиреотропного гормону в сироватці крові на 33,3 % від нижчого рівня референтного інтервалу.

Органоспецифічні автоантитіла виявлялися у 8,9 % хворих на ХГС, при цьому у 7,1 % пацієнтів зафіксовано підвищення вмісту антитіл до тиреоглобуліну від перевищення референтного значення на 10,6 % до підвищення їх рівня в 8 разів. У 6,2 % пацієнтів було виявлено підвищення вмісту антитіл до тиреоїдної пероксидази в сироватці крові від перевищення референтного значення на 29,1 % до підвищення їх рівня в 15 разів. Слід зазначити, що у 2,7 % хворих підвищення вмісту антитіл до тиреоглобуліну відбулося за відсутності змін рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази; а у 1,8% пацієнтів підвищення вмісту антитіл до тиреоїдної пероксидази – за відсутності кількісних змін антитіл до тиреоглобуліну. У 4,4 % пацієнтів підвищились рівні обох сполук.

Аналіз функціонального стану щитоподібної залози у хворих на ХГС показав найчастіше наявність субклінічного гіпотиреозу – у 13,3 % хворих,

що діагностовано виключно за результатами біохімічних досліджень, та у 8,9 % пацієнтів за відсутності органоспецифічних автоантитіл, а у 4,4 % пацієнтів реєструвався при наявності антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Значно рідше були виявлені лабораторні ознаки гіпертиреозу – у 3,1 % хворих на ХГС як за відсутності автоантитіл (1,8 %), так й за наявності органоспецифічних автоантитіл (1,3 %). У 3,1 % хворих на ХГС антитіла до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в сироватці крові виявлялися попри відсутність змін функціонального стану щитоподібної залози.

Аналіз даних сучасної літератури про HCV-асоційоване ураження щитоподібної залози свідчить, що тиреоїдні захворювання значно частіше реєструються у хворих на ХГС, ніж в загальній популяції. Близько 13,0 % HCV-інфікованих пацієнтів мають гіпотиреоїдізм та більш ніж 25,0 % мають тиреоїдні автоантитіла [479]. Припускають безпосередню роль HCV в розвитку ураження щитоподібної залози за рахунок стимуляції синтезу ендогенного інтерферону-α у тканинах цієї залози, що є відображенням природженої імунної відповіді на вірусну інфекцію [17, 156]. Зазначене вище дає змогу пояснити високий ризик маніфестації цитокініндукованих тиреопатій на тлі противірусного лікування [157, 158, 159, 480].

Проведений нами аналіз факторів, що можуть асоціюватися з розвитком ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС, показав чіткий взаємозв’язок зі статтю пацієнтів. Серед хворих на ХГС ураження щитоподібної залози значно частіше (χ^2 = 19,96, p<0,001) діагностовано у жінок, ніж у чоловіків: у 32,1 % проти 8,4 % відповідно. Про частіший розвиток HCV-асоційованого ураження щитоподібної залози у жінок, хворих на ХГС, повідомляють й інші дослідники [28]. Слід зазначити, що за результатами наших досліджень, наявність біохімічних ознак ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС не залежала від змішаної кріоглобулінемії.

Для визначення ролі морфологічних змін у печінці хворих на ХГС в розвитку позапечінкових проявів HCV-інфекції нами було проведено аналіз спектру та частоти виявлення системних ознак захворювання у 86 пацієнтів з морфологічно підтвердженим діагнозом. В результаті проведеного аналізу виявлено, що наявність у сироватці крові змішаних кріоглобулінів у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 була частішою, ніж у хворих зі стадіями F 1-2 (92,4 % проти 64,7 %, χ^2=12,4; p<0,01).

В нашому дослідженні вперше встановлено, що прогресування фіброзу печінки до стадій F 3-4 у хворих на ХГС супроводжувалося збільшенням (p=0,0004) концентрації змішаних кріоглобулінів у сироватці крові, порівняно з пацієнтами зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Збільшення частоти виявлення змішаних кріоглобулінів і рівня підвищення їх вмісту в сироватці крові у хворих на ХГС при прогресуванні фіброзу печінки асоціювалося з маніфестацією клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому. Так, у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 частота виявлення геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера була вища, ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 (19,2 % проти 2,9 %, χ^2=4,90; p<0,05). Позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та ступенем виразності фіброзу печінки (r= +0,49, p<0,01) підтверджує виявлену в нашому дослідженні закономірність. Аналіз інших позапечінкових проявів показав відсутність статистично значущої різниці в частоті їх виявлення (p>0,05) у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу печінки. Проте окремі позапечінкові прояви, а саме пізня шкірна порфірія, В-клітинна НХЛ реєструвалися в поодиноких випадках тільки у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4.

За результатами співставлення ступеня виразності фіброзу печінки та гістологічної активності було відзначено, що висока активність А3 частіше виявлялася у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4, порівняно з пацієнтами, що мали стадії фіброзу F 1-2 (81,5 % проти 19,2 %, χ^2=6,42;

$p<0,01$). При цьому за наявності гістологічної активності як А2, так і А1, фіброз печінки F 1-2 та F 3-4 реєструвалися з однаковою частотою. Виявлену закономірність підтвердила позитивна кореляція середнього ступеня між стадією фіброзу печінки та ступенем гістологічної активності ($r= +0,36$, $p<0,05$). Подальший аналіз показав, що за наявності високої гістологічної активності А3 частота виявлення геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера була вища, порівняно з пацієнтами з гістологічною активністю А1 (22,2 % проти 3,2 %, $\chi^2=4,90$; $p<0,05$).

Наявність особливостей ураження печінки у хворих з HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією – дискусійне питання. Згідно з даними перших досліджень висувалась гіпотеза про перевагу у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією менш вираженого ураження печінки, оскільки попередження інфікування гепатоцитів пояснювали можливим блокуванням моноклональними IgM-к з активністю ревматоїдного фактору рецепторів до ліпопротеїдів дуже низької щільності, через які HCV шляхом ендоцитозу потрапляє в печінкові клітини [481]. Проте в подальшому все більше з’являлося досліджень, в яких було показано, що у значної кількості хворих на HCV-інфекцію зі змішаною кріоглобулінемією характерним є виражений фіброз з перевагою цирозу печінки [482, 483].

Наведені вище дані нашого дослідження, щодо частоти виявлення біохімічних ознак і клінічних проявів HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії залежно від стадії фіброзу печінки та гістологічної активності, наявності прямої кореляції між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та стадією фіброзу печінки, свідчать про значну роль прогресування ступеня ураження печінки в маніфестації кріоглобулінемічного синдрому. Думку про те, що змішана кріоглобулінемія є цінним прогностичним індикатором підвищеного ризику прогресування ХГС у цироз печінки [484], підтверджують дослідження, які показали наявність вищого ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR у хворих на

ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, на відміну від хворих на ХГС без змішаної кріоглобулінемії, за однакових середніх індексів гістологічної активності печінкового процесу [485, 486]. На думку авторів [28] у розвитку кріоглобулінемічного синдрому на стадії цирозу печінки певну роль відіграє порушення функції видалення ретикулоендотеліальною системою імунних комплексів, зокрема змішаних кріоглобулінів [487, 488]. Тому серед факторів, що сприяють розвитку змішаної кріоглобулінемії, автори [486] виділяють виражений фіброз печінки.

На сьогодні особливу увагу привертає визначення факторів вірусу, які пов'язані з ризиком формування позапечінкових проявів ХГС. Загальновідомі переконливі докази ролі генотипу HCV в прогресуванні фіброзу печінки та ефективності противірусної терапії [489]. Однак дані сучасної літератури щодо ролі генотипу HCV в формуванні позапечінкових проявів захворювання досить суперечливі. Існують окремі повідомлення про роль генотипу HCV в розвитку позапечінкових проявів, зокрема превалювання генотипу HCV 1b у пацієнтів з HCV-асоційованою пізньою шкірною порфірією [490], превалювання генотипу HCV 2a у хворих на HCV-асоційований цукровий діабет 2-го типу [491]. Щодо ролі генотипу HCV в розвитку змішаної кріоглобулінемії твердження різних авторів протилежні: за даними одних дослідників – у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією переважають інфіковані 2a генотипом вірусу [492], за результатами інших – саме 3-ій генотип HCV асоціюється з маніфестацією симптомів змішаної кріоглобулінемії, однак лише на стадії цирозу печінки [493].

За результатами проведених нами досліджень виявлено, що серед хворих на ХГС переважало інфікування 1-им або 3-ім генотипом вірусу (відповідно 54,2 та 39,8 %). Генотип 2 HCV виявлявся значно рідше (6,0 %). Аналіз спектра позапечінкових проявів ХГС показав, що незалежно від генотипу HCV найчастіше у пацієнтів виявлялася змішана кріоглобулінемія.

Не знайдено статистично значущої різниці ($p>0,05$) між частотою розвитку інших позапечінкових проявів та інфікуванням різними генотипами вірусу.

Аналіз рівня вірусного навантаження показав, що у пацієнтів з ХГС найчастіше реєструвалося низьке вірусне навантаження (73,5 %), нижче за $6x10^5$ IU/ml. Високе вірусне навантаження, вище за $6x10^5$ IU/ml, відзначено у кожного четвертого хворого (26,5 %). Порівняння частоти формування позапечінкових проявів у хворих на ХГС з різним вірусним навантаженням також не виявило статистично значущої різниці ($p>0,05$).

Отримані в нашому дослідженні дані щодо відсутності залежності розвитку окремих позапечінкових проявів ХГС від інфікування різними генотипами HCV та вірусного навантаження співпадають з результатами, які отримані більшістю інших дослідників [28, 494, 495]. Проте останнім часом в літературі обговорюються не лише генетичні фактори вірусу HCV, але й генетичні фактори хазяїна, які можуть впливати на розвиток позапечінкових проявів ХГС. Так, показано [496], що у хворих з HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією частіше виявляється алель HLA D8/DR3. Інші автори [497] продемонстрували більшу частоту виявлення алелю HLA-DR6 у хворих на ХГС з наявністю HCV-асоційованого червоного плоского лишаю.

В наукових дослідженнях, що присвячені вивченню механізмів розвитку позапечінкових проявів ХГС, особлива увага приділяється імунним реакціям, які виникають у відповідь на реплікацію вірусу HCV поза печінкою, насамперед в периферичних мононуклеарах [22, 23, 24, 498]. Проте провідне значення в системності уражень при ХГС відіграє лімфотропність вірусу HCV з переважною його локалізацією в В-лімфоцитах. Доведено, що в результаті взаємодії антигенів HCV зі специфічними рецепторами В-клітин знижується поріг активації останніх, пригнічується їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- й поліклональна проліферація лімфоцитів з підвищеною продукцією автоантитіл, ЦІК та змішаних кріоглобулінів [26, 27], що створює субстрат для імунопатологічних реакцій [4, 499]. В ряді досліджень [69, 72, 500, 501] показано, що у більшості хворих

на ХГС виявляються ті чи інші лабораторні ознаки автоімунних порушень, проте їх клінічне значення, за винятком змішаних кріоглобулінів, залишається недостатньо з'ясованим.

За результатами проведеного дослідження нами було поглиблено уявлення про автоімунні процеси у хворих на ХГС з позапечінковими проявами. Проведений аналіз частоти виявлення ревматоїдного фактору у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії показав нижчу частоту виявлення RF-IgG у пацієнтів I групи, які не мали біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, порівняно з хворими як лише з біохімічними ознаками змішаної кріоглобулінемії (76,5 % проти 94,0 %, χ^2=7,62, p=0,005), так й з пацієнтами, у яких виявлялися окремі клінічні ознаки змішаної кріоглобулінемії (χ^2=17,80, p=0,00001), та пацієнтами з клінічною маніфестацією геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (χ^2=7,80, p=0,005). За умов клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії частота виявлення RF-IgG становила 100 %. У хворих III та IV груп частота виявлення RF-IgM перевищувала аналогічний показник не лише у пацієнтів I групи, без змішаної кріоглобулінемії (97,1 % проти 70,6 %, χ^2=16,70, p=0,00001 та 100 % проти 70,6 %, χ^2=10,20, p=0,0014 відповідно), але й у хворих II групи, які мали біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії за відсутності клінічних її проявів (97,1 % проти 83,6%, χ^2=7,04, p=0,008 та 100 % проти 83,6 %, χ^2=5,20, p=0,02 відповідно).

Порівняння кількісного вмісту ревматоїдного фактора у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показало, що клінічна маніфестація ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжувалася найвищим рівнем як RF-IgM, так й RF-IgG. У пацієнтів III та IV груп кількісний вміст RF-IgM і RF-IgG у сироватці крові виявився більшим, порівняно з хворими I групи (p=0,001-0,00001), які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, а також порівняно з хворими II групи (p=0,037-0,00001), які мали лише біохімічні ознаки HCV-асоційованої

змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів. Слід зазначити, що прогресування клінічних ознак HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому супроводжувалося подальшим наростанням вмісту ревматоїдного фактора в сироватці крові. Так, у хворих з HCV-асоційованим геморагічним кріоглобулінемічним васкулітом вміст RF-IgM і RF-IgG у сироватці крові був вищий (p=0,009-0,0001) за аналогічні показники пацієнтів, які мали лише окремі клінічні прояви кріоглобулінемічного синдрому.

Дані сучасної літератури свідчать, що HCV-інфекція характеризується унікальним імунологічним феноменом: найвищою продукцією ревматоїдного фактора, порівняно з іншими інфекціями [79], при цьому саме синтез RF-IgM створює умови для подальшого утворення імунних комплексів [36].

Аналіз частоти виявлення кардіоліпіну показав наявність як кардіоліпіну IgM, так і кардіоліпіну IgG у певної кількості хворих всіх досліджуваних груп, проте найвища частота виявлення цих автоантитіл встановлена у хворих IV групи, які мали ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Підвищення вмісту кардіоліпіну IgG у хворих IV групи було частіше, порівняно з аналогічним показником пацієнтів I групи (82,1 % проти 44,1 %, χ^2=10,20, p=0,0014), II групи (82,1 % проти 53,7 %, χ^2=6,77, p=0,009) та III групи (82,1 % проти 60,3%, χ^2=4,26, p=0,04). Крім того, у хворих IV групи частота виявлення підвищеного вмісту кардіоліпіну IgM була вищою порівняно з хворими на ХГС без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (75,0 % проти 37,3 %, χ^2=10,30, p=0,0013), так і з пацієнтами, які мали лише біохімічні ознаки HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії (75,0 % проти 47,8 %, χ^2=5,90, p=0,015).

Порівняний аналіз показав, що вміст кардіоліпіну IgM та IgG у хворих зі змішаною кріоглобулінемією достовірно вище (p=0,001-0,00001), ніж у пацієнтів, у яких не було біохімічних ознак цього позапечінкового прояву. За умов маніфестації HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера вміст кардіоліпіну IgM та IgG

перевищував й відповідні показники хворих ІІ групи (p=0,001). Згідно з даними літератури [36], антитіла до кардіоліпіну відносять до групи кардіоліпідних антифосфоліпідних антитіл, що здатні реагувати з негативно зарядженими фосфоліпідами, які є компонентами клітинних мембран. Антитіла до кардіоліпіну розпізнають β_2-глікопротеїн-І, які представлені на поверхні ендотеліальних клітин і тромбоцитів, що призводить до активації цих клітин.

Рідше, проте у всіх досліджуваних групах, виявлялися антинуклеарні антитіла, частота реєстрації яких не залежала (p>0,05) від наявності та ступеня виразності ознак змішаної кріоглобулінемії.

Збільшення частоти виявлення зазначених вище органонеспецифічних автоантитіл і підвищення їх кількісного вмісту у хворих на ХГС при появі та прогресуванні клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалося з наростанням кількісного вмісту ЦІК у сироватці крові. У пацієнтів І групи, які не мали ознак змішаної кріоглобулінемії, вміст ЦІК в сироватці крові склав 218,6 (184,1 – 281,5) mAU/ml й виявився достовірно вище (p=0,0002), ніж у здорових осіб контрольної групи – 184,8 (156,8 – 197,3) mAU/ml. У пацієнтів ІІ групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії без клінічної маніфестації, вміст ЦІК у сироватці крові склав 349,2 (258,3 – 485,6) mAU/ml й вірогідно перевищував аналогічний показник як здорових осіб, так й хворих на ХГС І групи (p=0,00001). Найвищий вміст ЦІК у сироватці крові був зафіксований в пацієнтів з наявністю клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, й склав у хворих ІІІ групи – 592,1 (426,9 – 691,4) mAU/ml та у пацієнтів IV групи – 637,9 (579,6 – 829,1) mAU/ml. Вміст ЦІК у хворих ІІІ та IV груп суттєво перевищував цей показник як у здорових осіб, так й у хворих І та ІІ груп (p=0,0002-0,00001).

Роль автоімунних порушень у розвитку та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС підтвердили прямі кореляції середнього ступеня між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів та RF-IgM (r=+0,46,

p<0,05) й RF-IgG (r=+0,48, p<0,05), кардіоліпіну IgM (r=+0,54, p<0,01) й кардіоліпіну IgG (r=+0,48, p<0,05), ЦІК (r=+0,68, p<0,01).

У розвитку імунокомплексних позапечінкових уражень при ХГС роль органонеспецифічних автоантитіл підтвердили прямі кореляції середнього ступеня між кількісним вмістом ЦІК і RF-IgM (r=+0,36, p<0,05), RF-IgG (r=+0,32, p<0,05), кардіоліпіном IgM (r=+0,38, p<0,05) й кардіоліпіном IgG (r=+0,45, p<0,05).

Виявлені нами дані щодо частоти автоімунних порушень і спектру автоантитіл залежно від наявності й ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії свідчать про тривалий безсимптомний період автоімунних порушень, які поступово поглиблюються та відіграють роль в подальшій появі клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії, що супроводжується приєднанням й інших позапечінкових проявів. Згідно даних літератури, саме значна гетерогенність структури вірусу HCV відіграє роль фактора, що збільшує ймовірність механізмів молекулярної мімікрії між антигенними структурами вірусу клітин хазяїна. Виявлення при HCV-інфекції широкого спектру серологічних маркерів автоімунітету дозволяє стверджувати про значну роль автоімунних механізмів у формуванні ряду позапечінкових проявів ХГС [54, 500, 501].

Аналіз частоти виявлення органонеспецифічних автоантитіл у сироватці хворих на ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози не показав значущої різниці (p>0,05) між досліджуваними групами в частоті виявлення та кількісного вмісту RF-IgM і RF-IgG, а також ЦІК. Проте частота виявлення кардіоліпіну IgM (62,8 % проти 51,1 %, χ^2=4,15, p<0,05), кардіоліпіну IgG (75,0 % проти 55,0 %, χ^2=5,84, p<0,05) та антинуклеарних антитіл (34,1 % проти 17,2 %, χ^2=6,17, p<0,01) була вище у хворих на ХГС з наявністю лабораторних ознак ураження щитоподібної залози, порівняно з пацієнтами без ураження цієї залози. Крім того, кількісний вміст кардіоліпіну IgM і кардіоліпіну IgG були вищими (p=0,01-0,003) у хворих на ХГС з ознаками ураження щитоподібної залози.

Певну роль органонеспецифічних автоантитіл в розвитку автоімунних порушень щитоподібної залози підтверджують прямі кореляції середнього ступеня між кількісним вмістом антитіл до тиреоїдної пероксидази та вмістом ревматоїдного фактора RF-IgM ($r= +0,66$; $p<0,01$) й вмістом кардіоліпіну IgM ($r= +0,39$; $p<0,05$).

Відомо, що одним з універсальних механізмів патогенезу багатьох синдромів і захворювань є порушення функції ендотелію. Ендотелій є активним нейроендокринним органом, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу будь-якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання [214-216]. При ХГС є умови для формування дисфункції ендотелію. Насамперед, розвиток HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту – запального ураження дрібних судин, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних депозитів, основою яких є кріоглобуліни. Крім того, доказана можливість низького рівня реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [22, 52, 68]. Проте повідомлень про дисфункцію ендотелію при ХГС в сучасній літературі мало [284-286].

Для з'ясування ролі дисфункції ендотелію в розвитку позапечінкових проявів ХГС нами було проаналізовано зміни ультразвукових (реактивна гіперемія плечової артерії) та біохімічних (нітрити, ендотелін-1, С-реактивний протеїн, L-аргінін) показників у пацієнтів із системними проявами захворювання.

За результатами дослідження нами було вперше отримано наукові дані щодо ролі порушення функції ендотелію в появі та прогресуванні клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому. Аналіз результатів дослідження реактивної гіперемії плечової артерії у хворих на ХГС у зв'язку з наявністю та різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії показав, що у пацієнтів, за відсутності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, діаметр плечової артерії після тимчасової оклюзії збільшувався на 10 % і більше, що свідчило про відсутність дисфункції

ендотелію. Проте, за умов появи біохімічних і клініко-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії, відзначено зменшення реактивної гіперемії плечової артерії, при цьому цей показник у хворих II-IV груп виявився нижче (p=0,006-0,04), ніж у хворих I групи.

Результати дослідження біохімічних ознак ендотелійзалежної функції ендотелію показали, що у хворих на ХГС без клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (I група) вміст ендотеліну-1 у сироватці крові не відрізнявся (p>0,05) від показника здорових людей. При появі ознак змішаної кріоглобулінемії (хворі II-IV групи) вміст ендотеліну-1 виявився вищим, порівняно як зі здоровими людьми, так і з пацієнтами I групи (p=0,001-0,03). Найвищий вміст ендотеліну-1 виявлено у хворих з HCV-асоційованим геморагічним кріоглобулінемічним васкулітом. У пацієнтів IV групи цей показник перевищував аналогічний в II групі (p=0,003), яка мала лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії, а також у хворих III групи (p=0,02), які мали окремі клінічні прояви кріоглобулінемічного синдрому (виражена загальна слабкість, артралгії). Роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні змішаної кріоглобулінемії підтверджена також прямою кореляцією середнього ступеня між кількісним вмістом ендотеліну-1 та змішаних кріоглобулінів у сироватці крові (r=+0,39, p<0,05).

Підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС при появі та прогресуванні біохімічних й клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалося зі зниженням вмісту стабільних метаболітів NO в осіб з клінічними проявами HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому. Вміст нітритів у пацієнтів III та IV груп виявився нижче (p=0,001-0,03), порівняно зі здоровими людьми та хворими I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Найнижчим виявився вміст нітритів у сироватці крові пацієнтів з HCV-асоційованим геморагічним кріоглобулінемічним васкулітом, який був нижче (p=0,003), ніж у хворих II групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів.

Аналіз вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав підвищення (0,0003-0,002) його рівня, порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів всіх досліджуваних груп. При цьому у хворих на ХГС з клінічними проявами геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту та формуванням тріади Мельтцера (IV група) вміст С-реактивного протеїну виявився найвищим, перевищувши аналогічний показник у пацієнтів I групи ($p=0,02$), які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії, та II групи ($p=0,02$), які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії.

Розвиток і поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС при появі та прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалися зі зниженням вмісту в сироватці крові основного субстрату для синтезу NO, а саме L-аргініну. Аналіз вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії засвідчив зниження його рівня ($p=0,001-0,004$), порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів з наявністю ознак змішаної кріоглобулінемії (хворі II-IV груп). Крім того, у хворих з клінічними проявами кріоглобулінемічного синдрому (III та IV групи) вміст L-аргініну в сироватці крові виявився нижче ($p=0,01$) аналогічного у хворих I групи, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Слід зазначити, що у хворих на ХГС I групи вміст L-аргініну в сироватці крові не відрізнявся ($p>0,05$) від показника здорових осіб.

Корелятивні взаємозв’язки середнього ступеня між вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та показниками ендотелійзалежної функції ендотелію, а саме реактивною гіперемією плечової артерії ($r= -0,52$, $p<0,01$), вмістом ендотеліну-1 ($r= +0,39$, $p<0,05$) й нітритів ($r= -0,38$, $p<0,05$), підтверджують роль ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні ознак HCV-індукованої змішаної кріоглобулінемії. Наявність зворотної кореляції середнього ступеня між вмістом у сироватці крові змішаних кріоглобулінів і L-аргініну ($r= -0,44$, $p<0,05$) підтвердила роль дефіциту

субстрату для синтезу NO в розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС.

Відповідно до даних сучасної літератури, ендотелій, з одного боку, бере участь практично у всіх процесах, що визначаються як гомеостаз, гемостаз й запалення, а з іншого боку – це перший орган-мішень, що найбільш рано реалізує багато ланок патогенезу різних захворювань [30, 215]. Патологічні зміни судин можуть мати безсимптомний перебіг протягом ряду років, причому гемодинамічні розлади на доклінічному етапі виникають насамперед на рівні мікроциркуляції та характеризуються судинною й клітинною активацією [32, 33]. Отримані в нашому дослідженні дані щодо біохімічних та ультразвукових ознак ендотеліальної дисфункції, які виникають раніше за клінічні прояви змішаної кріоглобулінемії у хворих з хронічною HCV-інфекцією, свідчать про тривалий період безсимптомного перебігу патологічних змін судинної стінки, що обумовлює несвоєчасну діагностику, а в подальшому швидке прогресування позапечінкових проявів ХГС. Виявлені нами закономірності підтверджуються й результатами інших досліджень. За даними авторів [241], при порушенні ендотелійзалежної вазодилятації рівень ендотеліну-1 у крові корелює зі ступенем ураження судин та тяжкістю клінічного стану хворих. При цьому підвищення вмісту ендотеліну-1 в плазмі пацієнтів з цукровим діабетом реєструється ще за відсутності клінічних проявів судинної патології, а при прогресуванні діабетичної нефропатії ендотеліальна дисфункція поглиблюється та проявляється високим вмістом ендотеліну-1 й падінням рівня NO [242].

У поодиноких роботах [502, 503], присвячених ендотеліальній дисфункції при хронічних захворюваннях печінки, продемонстрована роль фактора Вілебранда та запропоновано його використання як неінвазивного маркера для оцінки ризику розвитку портальної гіпертензії, декомпенсації цирозу печінки та смертності цих хворих.

Виявлена нами залежність змін функціонального стану ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію від появи біохімічних ознак змішаної

кріоглобулінемії та клінічної маніфестації її проявів обумовила доцільність дослідження функції ендотелію для прогнозування ризику клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС.

Для проведення багатофакторного дискримінантного аналізу були застосовані дані лабораторних досліджень 305 хворих на ХГС, з яких 173 пацієнти не мали клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, а у 132 хворих були виявлені клінічні ознаки HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому.

Для визначення найбільш інформативних лабораторних показників у хворих на ХГС, що пов'язані з появою клінічної маніфестації ознак кріоглобулінемічного синдрому, було проведено аналіз біохімічних даних функціонального стану печінки, параметрів імунної й ендотеліальної функції. З метою підвищення валідності статистичного аналізу були виключені лабораторні дані з низькою частотою реєстрації змін (< 50 %) та низькою варіабельністю (<10 %). При створенні математичної моделі зв'язку появи клінічної маніфестації ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС (дискримінантної функції) з певними змінами лабораторних показників прямим покроковим методом були застосовані 11 основних лабораторних параметрів, проте лише 7 з них достовірно асоціювалися з появою клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС.

Проведений аналіз дав змогу виділити достовірно інформативні параметри, які асоціюються з розвитком клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС, а саме кількісний вміст змішаних кріоглобулінів, тромбоцитів, ендотеліну-1, RF-IgG, кардіоліпін IgM, С-реактивний протеїн у сироватці крові, показник тимолової проби. Структура класифікаційної матриці, значення лямбди Уілкса 0,57; F-критерію (11,29) – 19,71, при $p<0,000001$, а також висока загальна якість розпізнавання (80,0 %) дали змогу стверджувати про коректність багатофакторної математичної моделі, що запропонована.

Кінцевим результатом проведеного дискримінантного аналізу стало формування ЛДФ для оцінки низької ($ЛДФ_0$) та високої ($ЛДФ_1$) асоціації маніфестації клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС зі змінами найбільш інформативних лабораторних показників. Диференційна оцінка ступеня асоціації клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС зі змінами зазначених вище лабораторних показників проводиться за результатами порівняння отриманих при розрахунку цих двох формул показників (наведені в розділі 5) і, якщо $ЛДФ_0 > ЛДФ_1$ – хворий на ХГС має низьку ймовірність маніфестації кріоглобулінемічного синдрому (діагностична точність – 83,2 %), а якщо $ЛДФ_0 < ЛДФ_1$ – пацієнт має високу ймовірність його маніфестації (діагностична точність – 75,8 %).

Запропонована нами нова математична модель із загальною точністю 80,0 % дала змогу суттєво вдосконалити ранню діагностику клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС, спираючись на найбільш інформативні лабораторні показники: кількісний вміст змішаних кріоглобулінів, тромбоцитів, ендотеліну-1, RF-IgG, кардіоліпін IgM, С-реактивний протеїн у сироватці крові, показник тимолової проби. Тому розроблена нами математична модель має практичне значення і може бути рекомендована практичним лікарям для використання.

Для оцінки прогностичної значущості окремих лабораторних параметрів у ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту було застосовано статистичний аналіз Каплана-Майєра. Для здійснення цього аналізу проводилось динамічне спостереження за 57 хворими на ХГС. Строк спостереження коливався від 3 до 75 тижнів й в середньому склав 31,4 тижня.

Статистичній оцінці прогностичної значущості в ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС піддано такі лабораторні параметри на момент включення хворих в динамічне спостереження: генотип вірусу HCV, при цьому враховано 1

генотип або не 1 генотип вірусу HCV; змішані кріоглобуліни, при цьому враховано наявність або відсутність кріоглобулінів у сироватці крові; RF-IgM, при цьому враховано позитивний або негативний RF-IgM у сироватці крові; кардіоліпін IgM, при цьому враховано позитивний або негативний кардіоліпін IgM у сироватці крові; ендотелін-1, при цьому враховано підвищений або незмінений вміст ендотеліну-1 у сироватці крові.

Статистично достовірними виявилися результати щодо оцінки прогностичної значущості даних дослідження ендотелійзалежної функції ендотелію, а саме вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС (long-rank = 0,007), в термінах появи клінічних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Розподіл пацієнтів у групі з підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові виявився таким: 24 (64,9%) – нецензуровані та 13 (35,1 %) – цензуровані, а розподіл у групі пацієнтів з нормальним вмістом ендотеліну-1 в сироватці крові був представлений так: нецензуровані – 5 (25,0 %) та цензуровані – 15 (75,0 %). За результатами нашого дослідження було доведено, що у хворих на ХГС, за умов наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджена підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові, ризик розвитку клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту збільшувався на 39,9 %.

За результатами наших досліджень, ступінь виразності ендотеліальної дисфункції за рівнем підвищення ендотеліну-1 в сироватці крові виявився найбільш інформативним у відображенні особливостей перебігу ХГС. Відомо, що ендотелін-1 відноситься до факторів, синтез яких в нормальних фізіологічних умовах практично не відбувається, проте різко підвищується при стимуляції ендотелію. Дані сучасної літератури підтверджують, що при порушенні ендотелійзалежної вазодилятації рівень ендотеліну-1 у крові корелює зі ступенем ураження судин і тяжкістю клінічного стану хворих [219, 242].

Відомо, що характер інфекційного процесу залежить як від особливостей антигенів збудника, так й від кооперації захисних механізмів

макроорганізму. При цьому інтенсивність і адекватність імунної відповіді пов’язані з впливом нейромедіаторів вегетативної нервової системи [37, 40]. Інфекційні захворювання, зокрема HCV-інфекція, є стрес-фактором для організму, викликаючи зміни нейрогуморальної регуляції, які аналогічні загальному адаптаційному синдрому. При цьому значна роль належить функціональному стану вегетативної нервової системи, що визначає характер пристосувальних реакцій, від яких залежить перебіг захворювання та його наслідки [297].

В нашому дослідженні вперше було проведено аналіз спектральних показників ВРС у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії. Виявлено, що у пацієнтів, у яких не було біохімічних і клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії (I група), на тлі незмінених ($p>0,05$), порівняно зі здоровими людьми, показників загальної потужності вегетативної регуляції (Total power), параметра гуморальних впливів (VLF) та частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції (LF norm), виявлені зміни ряду параметрів, що свідчать про тенденцію до зрушення вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії. На тлі знижених ($p=0,04-0,001$) показників потужності як симпатичної (LF), так і парасимпатичної активності (HF), відзначено зниження й показника частки парасимпатичних впливів (HF norm) в загальному спектрі вегетативної регуляції, проте індекс вегетативного балансу (LF/HF) у хворих цієї групи залишався незміненим ($p>0,05$), порівняно зі здоровими людьми.

У хворих на ХГС при появі біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії за відсутності клінічних її проявів (II група) встановлено більш виражені зміни вегетативного дисбалансу. Так, показник загальної потужності вегетативної регуляції, параметри потужності гуморальних впливів, симпатичної й парасимпатичної активності мали нижчі значення ($p=0,04-0,0001$), ніж у здорових осіб. Виявлено також вегетативний дисбаланс у бік симпатикотонії за рахунок достовірного зниження параметра

частки парасимпатичних впливів (HF norm) (p=0,0001) у загальному спектрі вегетативної регуляції та підвищення індексу вегетативного балансу LF/HF (p=0,04), порівняно зі здоровими людьми. Поява біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжувалася більш вираженими змінами функціонального стану вегетативної нервової системи за рахунок нижчої потужності загального спектра вегетативної регуляції (Total power) (p=0,038) та нижчої потужності парасимпатичних впливів (HF) (p=0,02), порівняно з хворими на ХГС I групи.

Маніфестація клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжувалася погіршенням функціонального стану вегетативної регуляції. У хворих на ХГС як III групи, які мали окремі клінічні ознаки кріоглобулінемічного синдрому, так й у пацієнтів IV групи, які мали прояви геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера, всі досліджувані спектральні параметри ВРС суттєво відрізнялися (p=0,04-0,00001) від відповідних показників здорових людей та характеризувалися зниженням потужності всіх ланок вегетативної регуляції з порушенням вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії.

Порівняння спектральних параметрів ВРС хворих на ХГС III групи з відповідними показниками пацієнтів I групи показало достовірно нижчу потужність загального спектра вегетативної регуляції (Total power) (p=0,03) та показника потужності парасимпатичних впливів (HF) (p=0,0001) за умов наявності окремих клінічних проявів кріоглобулінемії. Проте найбільш виражені зміни функціонального стану вегетативної нервової системи виявлено у хворих на ХГС при появі ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера. У хворих IV групи показник загальної потужності (p=0,017), параметри потужності спектрів гуморальних (p=0,019) й парасимпатичних (p=0,0005) впливів виявилися нижче, ніж у хворих I групи, крім того, дисбаланс у бік симпатикотонії також виявився значнішим за рахунок достовірно вищого показника частки симпатичних впливів (LF norm) (p=0,019) та нижчої частки

параметра парасимпатичних впливів (HF norm) (p=0,011) в загальному спектрі вегетативної регуляції, порівняно з пацієнтами I групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії без її клінічних проявів. Слід зазначити, що у хворих IV групи, порівняно з пацієнтами III групи, достовірно нижчими виявилися як параметр потужності спектру парасимпатичних впливів (HF) (p=0,047), так і показник відносної частки парасимпатичних впливів (HF norm) (p=0,006) у загальному спектрі вегетативної регуляції.

Роль прогресування змішаної кріоглобулінемії в розвитку функціональних порушень вегетативної нервової системи підтвердила кореляція середнього ступеня між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та показником потужності симпатичного спектра (r= -0,45, p<0,05). Виявлена роль появи та прогресування ознак змішаної кріоглобулінемії в розвитку не лише зниження потужності в основних ланках вегетативної регуляції й розвитку вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії, а й в прогресуванні фіброзу печінки у хворих на ХГС дозволила продемонструвати наявність кореляційних зв'язків середнього ступеня між стадією фіброзу печінки та показниками потужності симпатичних (r= - 0,46, p<0,05) та парасимпатичних (r= - 0,42, p<0,05) впливів.

Взаємозв'язки між функціональним станом вегетативної нервової системи та автоімунними порушеннями у хворих на ХГС дозволили підтвердити статистично значущі кореляції між відповідними показниками. Наростання кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів має зв'язок зі зниженням загальної потужності (r= - 0,34, p<0,05) та потужності парасимпатичних (r= - 0,40, p<0,05) впливів; наростання вмісту ревматоїдного фактора IgM й IgG асоційоване з невпинним зниженням частки парасимпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції (r= - 0,38 й r= - 0,36, p<0,05 відповідно); наростання рівня ЦІК у сироватці крові асоціюється зі зниженням потужності спектрів гуморальних (r= - 0,46,

p<0,05) й частки парасимпатичних впливів (r= - 0,38, p<0,05) в загальному спектрі вегетативної регуляції; а наростання вмісту в сироватці крові С-реактивного протеїну сприяє розвитку вегетативного дисбалансу (LF/HF) (r=+0,36, p<0,05).

Виявлене в нашому дослідженні у хворих на ХГС при прогресуванні змішаної кріоглобулінемії пригнічення функціональної активності вегетативної нервової системи та розвиток вегетативного дисбалансу у бік симпатикотонії свідчать про клініко-патогенетичний взаємозв'язок розвитку та прогресування HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії з порушеннями вегетативної регуляції.

Дані сучасної медичної літератури [504, 505] демонструють, що зрушення вегетативного балансу у бік симпатикотонії на тлі зниження показників потужності ВРС свідчать про посилення активності патологічного процесу. В останні роки збільшується інтерес дослідників до визначення ролі вегетативної дисфункції в прогресуванні хронічних хвороб печінки. Частота виявлення вегетативної дисфункції у хворих з хронічними захворюваннями печінки сягає 67 % та асоційована з підвищеним ризиком смертності [39, 324]. Показано [38, 331, 332], що у хворих за наявності показань до трансплантації печінки реєструється виражена вегетативна дисфункція.

Оцінити ступінь адаптації пацієнта до хвороби дозволяє застосування показників якості життя, що є сукупністю параметрів, які відображають зміни перебігу хвороби з оцінкою фізичного стану, психологічного благополуччя, соціальних взаємовідносин на певних етапах розвитку захворювання, при цьому оцінка якості життя основана на суб'єктивному сприйнятті самого пацієнта [42, 338]. Найбільш апробованим й валідним для оцінки якості життя пацієнтів вважається загальний опитувальник SF-36 [350, 351].

За результатами проведеного аналізу змін показників якості життя залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії нами виявлено, що у хворих на ХГС як за відсутності змішаної кріоглобулінемії (I

група), так й за наявності лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (II група) параметри, що відображають вплив фізичного (RP) та емоційного (RE) стану на рольове функціонування, не відрізнялися від аналогічних показників (p>0,05) здорових людей контрольної групи, що свідчило про збереження здатності цих пацієнтів до виконання щоденної звичайної та професійної роботи, включаючи витрату часу, об'єм виконаної роботи та її якість. Однак у хворих I і II груп показники соціального функціонування (SF) (p=0,00001), життєздатності (VT) (p=0,00001), наявності болю (BP) (p=0,03-0,01), фізичного функціонування (PF) (p=0,002-0,04), а також самооцінка психічного здоров'я, що характеризує настрій (MH) (p=0,00001), виявилися нижчими, ніж у здорових людей, що в кінцевому підсумку відобразилося на зниженні оцінки пацієнтами I та II груп загального стану їх здоров'я (GH) (p=0,00001).

Найбільш значуще зниження показників якості життя у хворих на ХГС відзначено при маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, а саме як окремих його проявів (III група), так і наявності геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (IV група). У пацієнтів цих груп параметр, що відображає інтенсивність болю та його вплив на здатність займатися звичайною щоденною діяльністю, включаючи побутову (BP); показник впливу фізичного стану на рольове функціонування (RP); параметр фізичного функціонування, що відображає ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень, зокрема ходьбу, підйом по сходинках, перенос важкості (PF), та відповідно показник оцінки загального стану здоров'я (GH) на момент обстеження були достовірно нижче (p=0,04-0,00001) не тільки порівняно зі здоровими людьми, але й порівняно з хворими на ХГС I та II груп. Слід відзначити, що у хворих IV групи, за наявності у всіх пацієнтів геморагічного HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера, показник RE, що відображає вплив емоційного стану на рольове функціонування, тобто оцінку ступеня, в якій

емоційний стан заважає виконанню професійної роботи або звичайної щоденної діяльності, був достовірно нижче не лише порівняно зі здоровими людьми (p=0,0004), але й порівняно з хворими II групи (p=0,049). Виявлену закономірність підтвердили корелятивні зв'язки середнього ступеня між вмістом кріоглобулінів у сироватці крові та показниками якості життя GH (r= - 0,37, p<0,05), PF (r= - 0,45, p<0,05) та RP (r= - 0,36, p<0,05). Дані літератури свідчать, що емоційні розлади, які поряд з патологічними проявами обумовлюють зниження якості життя, корелюють з тяжким перебігом захворювання, підвищуючи рівень смертності [343, 344].

Порівняння показників якості життя у хворих на ХГС з ураженням щитоподібної залози, з пацієнтами без ознак ураження щитоподібної залози, показало наявність більш вираженого впливу фізичного стану на рольове функціонування (RP) у хворих з наявністю ураження цієї залози (p=0,005).

Проведений кореляційний аналіз показав наявність прямих середнього ступеня зв'язків між основними показниками функціонального стану вегетативної нервової системи і деякими параметрами якості життя. Так, відзначено наявність достовірних (p<0,05-0,01) кореляційних зв'язків між параметрами загальної потужності ВРС (Total power), показниками потужності симпатичних (LF) та парасимпатичних (HF) впливів з показниками якості життя, що характеризують загальний стан здоров'я (GH), фізичне функціонування (PF), вплив фізичного (RP) й емоційного (RE) стану на рольове функціонування, а також з показником ментального здоров'я (MH), який характеризує самооцінку психічного здоров'я пацієнта.

Виявлено також взаємозв'язки ряду параметрів якості життя з показниками, що вказують на автоімунні порушення. Так, підвищення вмісту ревматоїдного фактора RF-IgG у сироватці крові асоціювалося зі зниженням загального здоров'я (GH) (r= -0,36; p<0,05), наявністю болю (BP) (r= -0,36; p<0,05) та зниженням життєздатності (VT) (r= -0,38; p<0,05). Підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові асоціювалося зі зниженням показника фізичного функціонування (PF) (r= -0,44; p<0,05).

Слід зазначити, що прогресування біохімічних ознак ендотеліальної дисфункції поєднувалося зі зниженням рівня загального здоров'я (GH), а саме вміст ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС мав зворотний корелятивний зв'язок середнього ступеня з показником загального здоровья GH ($r= -0,58$; $p<0,01$).

В останні роки з'явилися дослідження, які присвячені оцінці якості життя хворих на хронічні вірусні гепатити та пошуку факторів, що впливають на її стан. Доведено, що зловживання алкоголем, коінфікування іншими вірусами, парентеральне застосування психотропних речовин є значущими факторами, які визначають якість життя хворих на хронічні вірусні гепатити [358]. Визначенню якості життя хворих на ХГС в сучасній літературі присвячені лише поодинокі повідомлення. В дослідженні [359] показано, що у хворих на ХГС головним чином страждає фізичний і ментальний статус, незалежно від віку, статі, матеріального забезпечення, міста проживання та рівня освіти.

Відомо, що ефективним в лікуванні хворих на ХГС є застосування противірусних засобів, при цьому успішне лікування чітко асоціюється зі зниженням ризику смертності цих хворих [506]. Однак хворі з позапечінковими проявами ХГС, зокрема зі змішаною кріоглобулінемією, є дуже складною категорією пацієнтів для лікування, а дані сучасної літератури щодо застосування противірусного лікування у цих хворих обмежені оцінкою його ефективності в невеликих групах пацієнтів [364-368]. Вважають, що на ефективність противірусного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією негативно впливає високий рівень змішаних кріоглобулінів та наявність клінічних ознак кріоглобулінемічного васкуліту, при цьому найбільш резистентні до цього лікування хворі з ураженням нирок й периферичної нервової системи в рамках HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому [364, 365]. Крім того, на тлі противірусного лікування можливі загострення кріоглобулінемічного васкуліту, насамперед це стосується ураження нирок; у хворих на ХГС з наявністю біохімічних

ознак змішаної кріоглобулінемії можлива й маніфестація клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту [366-368]. Проте в сучасних дослідженнях чітко доведено, що досягнення вірусологічної відповіді на противірусне лікування, навіть у складних категорій хворих на ХГС, призводить до зменшення ризику смертності [507].

З урахуванням виявлених в нашому дослідженні даних щодо ролі дисфункції ендотелію в розвитку симптомів змішаної кріоглобулінемії, нами було оцінено динаміку функціонального стану ендотелію у хворих на ХГС з наявністю клініко-біохімічних проявів змішаної кріоглобулінемії у зв'язку з досягненням ранньої вірусологічної відповіді на противірусне лікування.

Для оцінки впливу комбінованої противірусної терапії на динаміку ознак змішаної кріоглобулінемії та функціональний стан ендотелію у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді було проаналізовано результати відповідного лікування 19 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією (пацієнти II-IV груп). Комбінована противірусна терапія проводилася різними препаратами інтерферону з препаратами рибавірину за загальноприйнятими схемами. На 12-му тижні лікування оцінювали формування ранньої вірусологічної відповіді, про яку свідчило авіремія або зниження рівня віремії більш ніж на $2lg_{10}$ IU/ml, порівняно зі стартовим рівнем.

У всіх 19 хворих, які лікувалися противірусними засобами, були наявні змішані кріоглобуліни в сироватці крові. До призначення лікування клінічні прояви змішаної кріоглобулінемії відзначено у більшості пацієнтів (15), а саме виражена загальна слабкість (15), артралгії (9), геморагічний кріоглобулінемічний васкуліт (6), ураження нирок з розвитком гломерулонефриту (1). Змішана кріоглобулінемія поєднувалася з HCV-асоційованим ураженням щитоподібної залози (3), сенсорною полінейропатією (1), цукровим діабетом 2-го типу (1). У всіх хворих маніфестація зазначених вище позапечінкових проявів відбулася за наявності стадій фіброзу печінки F 3-4 та активності запального процесу A 2-3. Серед

хворих інфікованих 1-им генотипом HCV було 14 хворих, 3-ім генотипом HCV – 5 пацієнтів. До призначення комбінованого противірусного лікування у всіх хворих була підвищена активність АлАТ в сироватці крові в середньому до (2,4±0,2) ммоль/год.л.

На тлі комбінованого противірусного лікування небажані гематологічні прояви мали місце у всіх хворих, у зв'язку з чим призначалася терапія супроводу із застосуванням препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (4 пацієнта) та/або еритропоетинів (8).

Активність АлАТ в сироватці крові нормалізувалася протягом перших 12-ти тижнів лікування у 84,2 % хворих, в середньому на (6,9±0,6) тижні терапії.

Через 12 тижнів комбінованого противірусного лікування було відзначено відсутність ранньої вірусологічної відповіді у 42,1 % пацієнтів. Серед цих хворих до початку терапії ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 2 пацієнтів. У однієї хворої відбулося загострення шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. В іншої пацієнтки, незважаючи на відсутність ранньої вірусологічної відповіді на лікування, протягом перших 6-ти тижнів противірусної терапії відбувся регрес шкірних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.

У 11 (57,9 %) хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією було відзначено формування ранньої вірусологічної відповіді при проведенні комбінованого противірусного лікування. Серед цих хворих до початку терапії ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 4 пацієнтів. У всіх цих хворих було відзначено чіткий регрес шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту протягом перших тижнів лікування із зникненням геморагічних елементів висипу до 4-5-го тижня терапії та залишенням лише пігментних плям.

В динаміці противірусного лікування 19 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією відзначено зменшення вмісту змішаних кріоглобулінів на

18,4 % (p=0,0007), підвищенням вмісту L-аргініну в 2 рази в сироватці крові без змін вмісту нітритів в сироватці крові на 12-ий тиждень комбінованого противірусної терапії.

В нашому дослідженні вперше показано, що у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією з ранньою вірусологічною відповіддю на противірусне лікування вміст змішаних кріоглобулінів був нижче (p=0,013), а вміст L-аргініну вище (p=0,005), ніж пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді на комбіновану противірусну терапію.

У сучасній медичній літературі нами не знайдено даних щодо оцінки змін функції ендотелію у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі противірусного лікування. Проте результати поодиноких досліджень [287, 508] демонструють зменшення біохімічних ознак дисфункції ендотелію у хворих на ХГС, які відповіли на лікування противірусними засобами. Так, показано [287], що при проведенні комбінованого противірусного лікування зменшуються такі ознаки дисфункції ендотелію, як кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів та функціональна активність фактора Віллебранда. Крім того, запропоновано [509] визначення в динаміці терапії вмісту в крові тромбомодуліну як маркера ендотеліальної дисфункції, а висновок про ефективність лікування робити за критерієм зниження концентрації тромбомодуліну у процесі лікування.

Однак слід зазначити, що комбіноване противірусне лікування можна призначати не всім хворим на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, оскільки саме серед цих хворих частіше наявні протипоказання до цієї терапії. Крім того, наявність змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС негативно впливає на формування вірусологічної відповіді на лікування та обумовлює високу частоту рецидивів після курсу противірусної терапії. Також на тлі противірусного лікування можливі загострення кріоглобулінемічного васкуліту і навіть маніфестація клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту [45, 46, 364-368]. Тому саме для хворих на

ХГС зі змішаною кріоглобулінемією необхідним є індивідуалізація патогенетичного лікування.

Дані сучасної літератури свідчать, що наявність та прогресування ендотеліальної дисфункції є предиктором необхідності більш агресивної або комбінованої медикаментозної терапії [510]. Включення до патогенетичної терапії засобів, що здатні зменшити ендотеліальну дисфункцію, сприяє поліпшенню перебігу захворювання [511].

З урахуванням виявлених в нашому дослідженні ознак дисфункції ендотелію в поєднанні з низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, а також відсутності зниження вмісту змішаних кріоглобулінів та підвищення вмісту нітритів і L-аргініну у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які не відповіли на комбіновану противірусну терапію формуванням ранньої вірусологічної відповіді, для підвищення ефективності патогенетичного лікування цих хворих на ХГС було застосовано додаткове включення до базисного лікування L-аргініну. Вибір цього засобу було обумовлено його фармакологічними властивостями. L-аргінін є донатором NO, а також здатний здійснювати гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізаційній активності [380].

Аналіз динаміки клінічних проявів показав, що додаткове включення L-аргініну до базисного патогенетичного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією супроводжувалося пришвидшенням регресу основних клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому, порівняно з пацієнтами, які лікувалися тільки базисними засобами. У хворих, які додатково лікувалися L-аргініном, відзначено чітке зменшення астеновегетативних ознак: на завершенні курсу терапії виражену загальну слабкість відзначали 40,0 % проти 76,6 % хворих до лікування (χ^2=8,28, p<0,01). Крім того, зазначене вище лікування призводило до зменшення (χ^2=4,29, p<0,05) числа хворих із цією ознакою з 60,0 % на початку лікування до 33,3 % наприкінці. У хворих на ХГС із клінічними ознаками

геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту на тлі додаткового включення до базисного патогенетичного лікування L-аргініну зафіксовано зменшення ($p<0,05$) тривалості відповідних шкірних проявів до (8,3±1,5) діб проти (12,8±1,6) діб у хворих на тлі базисної патогенетичної терапії. Слід зазначити, що регрес клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому на тлі патогенетичного лікування хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією із застосуванням L-аргініну відбувався при зниженні ($p=0,002$) кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів, на відміну від групи пацієнтів, що отримали терапію тільки базисними засобами, у яких вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові не мав статистично значущого зниження. Крім того, у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією після завершення лікування L-аргініном активність АлАТ у сироватці крові знизилася на 43,5 %, порівняно з відповідним показником до початку лікування.

В ряді експериментальних досліджень продемонстрована здатність L-аргініну до цитопротективного ефекту. L-аргінін призводить до підвищення артеріального кровотоку в печінці, зменшує венозний опір в системі портальної вени, нормалізує печінкову мікроциркуляцію та лімфовідтік, попереджаючи гіпоксію гепатоцитів, що сприяє збереженню та відновлюванню детоксикаційної функції печінки [396, 397]. Крім того, L-аргінін здатний пригнічувати процеси вільнорадикального окислення та зменшувати інтенсивність фіброзоутворення за рахунок пригнічення L-аргініном нуклеарного фактора та фактора некрозу пухлини [396, 397].

Нами виявлено, що зменшення виразності клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому та поліпшення показника цитолізу печінкових клітин у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі застосування в комплексному патогенетичному лікуванні цих хворих L-аргініну, що має не тільки цитопротективні властивості, а й є донатором NO, дозволило зменшити ступінь виразності ознак дисфункції ендотелійзалежної функції ендотелію. Так, після лікування базисними засобами і L-аргініном у

хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією збільшився кількісний вміст нітритів у сироватці крові на 38,2 % (p=0,04), зменшився вміст ендотеліну-1 на 37,9 % (p=0,02), а також збільшився показник реактивної гіперемії плечової артерії в 2,8 разу (p=0,04). При застосуванні тільки загальноприйнятої базисної патогенетичної терапії вищезазначені параметри у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією мали тільки тенденцію (p>0,05) до відновлення. Слід зазначити, що поліпшення показників ендотелійзалежної функції ендотелію відбувалося за умов насичення сироватки крові хворих L-аргініном, вміст якого достовірно збільшувався (p=0,009) лише при проведенні відповідного лікування.

Згідно з даними літератури [381], ендотеліальна дисфункція є ранньою патофізіологічною ознакою й незалежним предиктором несприятливого прогнозу при багатьох захворюваннях, що обумовлює необхідність своєчасної її корекції. В патогенетичному лікуванні хворих з патологією печінки актуальним є застосування засобів на основі природних метаболічних сполук, зокрема L-аргініну. Відомо, що шлях L-аргінін-NO відіграє головну роль у підтримці нормальної ендотеліальної функції, а саме в підтримці нормального артеріального тиску, функції міокарда, запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільнорадикального ураження [388, 389, 512]. До того ж, при запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях, ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні потреби [390]. Введення L-аргініну може не лише потенціювати синтез NO, а й підвищувати біоактивність NO за рахунок прямої антиоксидантної дії, стимулювати виділення гістаміну, що доповнює вазодилятаторний ефект та знижує активність норадреналіну, сприяючи дії ендогенних вазодилятаторів, зокрема NO [394, 395]. Ефективність L-аргініну залежить від вихідного стану ендотелію, [250, 513], а саме за наявності ендотеліальної дисфункції ефект є більш вираженим.

Аналіз динаміки спектральних параметрів ВРС на тлі лікування показав, що у пацієнтів після патогенетичного лікування з L-аргініном, на

відміну від хворих, які лікувалися тільки базисними засобами, констатовано збільшення (p=0,02) показника потужності парасимпатичного спектра вегетативної регуляції (HF), що позитивно вплинуло на динаміку параметрів, які відображають стан вегетативного балансу, зокрема відзначено збільшення (p=0,04) відносної частки впливів парасимпатичної регуляції (HF norm) та зменшення (p=0,002) відносної частки впливів симпатичної регуляції (LF norm) в загальному спектрі вегетативної регуляції.

L-аргінін здатний впливати на нейроендокринну регуляцію, зокрема на функцію вегетативної нервової системи, за рахунок NO-незалежного ефекту. L-аргінін може достовірно зменшувати периферичну кардіальну гіперактивність і підвищувати рівень предсердного циклічного гуанозинмонофосфату [514]. Цей препарат у в комплексному лікуванні хворих сприяє зменшенню астено-вегетативних проявів. L-аргінін підвищує вивільнення соматотропного гормону й тим самим має позитивний психотропний ефект: покращення настрою, підвищення бадьорості, зменшення симптомів депресії [515].

За результатами нашого дослідження вперше обґрунтовано доцільність диференційованого застосування L-аргініну у комплексному патогенетичному лікуванні хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією, які мають ознаки ендотеліальної дисфункції (Патент на корисну модель № 71715 та нововведення в Реєстрі галузевих нововведень МОЗ України № 64/38/13). Встановлено, що додаткове призначення L-аргініну сприяє зменшенню біохімічних й ультразвукових ознак ендотелійзалежної дисфункції ендотелію та асоціюється зі скороченням тривалості клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, зменшенням виразності інших клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії, цитолітичного синдрому та поліпшенням вегетативного балансу.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику відділення вірусних гепатитів і гепатологічного центру Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради,

шлунково-кишкового відділення Полтавської обласної інфекційної лікарні, відділень вірусних гепатитів Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 ім. Є. Г. Попкової», Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні ім. З. Й. Красовицького, міської лікарні міста Сімферополя № 7.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яке полягає в поліпшенні ранньої діагностики позапечінкових проявів хронічного гепатиту С та удосконаленні комплексного лікування. На підставі з'ясування патогенетичної ролі нейрогуморальної й ендотеліальної дисфункції в розвитку позапечінкових проявів визначені найбільш інформативні лабораторні параметри, які асоціюються з появою й прогресуванням ознак кріоглобулінемічного синдрому та приєднанням інших позапечінкових проявів, завдяки чому створено математичну модель для їх ранньої діагностики; обґрунтовано визначення функції ендотелію для прогнозування ризику клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту; доведено вплив формування ранньої вірусологічної відповіді на динаміку змішаної кріоглобулінемії і функцію ендотелію; поліпшено ефективність комплексного патогенетичного лікування завдяки обґрунтуванню додаткового призначення L-аргініну хворим на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією.

1. Позапечінкові прояви хронічного гепатиту С реєструються у 40-76 % хворих, що ускладнює перебіг хвороби, звужує застосування противірусних засобів і підвищує ризик смерті. Сучасне уявлення про патогенез позапечінкових проявів хронічного гепатиту С обмежується знаннями лише про окремі аспекти їх розвитку, тому вивчення досі нез'ясованої ролі змін ендотеліальної функції й нейрогуморальної регуляції в появі і прогресуванні позапечінкових проявів хронічного гепатиту С із подальшою розробкою диференційованого патогенетичного лікування є актуальним у сучасній інфектології.

2. Частота формування окремих позапечінкових проявів не залежить від генотипу HCV та ступеня вірусного навантаження. Серед позапечінкових

проявів при хронічному гепатиті С найчастіше виявляється змішана кріоглобулінемія (77,7 %) і клінічні ознаки кріоглобулінемічного синдрому з ураженням суглобів (36,4 %), рідше судинна пурпура у вигляді геморагічного васкуліту (9,2 %) та тріада Мельтцера (8,9 %). За наявності змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С можуть уражатися інші органи і системи з розвитком сухого синдрому (14,1 %), гломерулонефриту (4,9 %), пізньої шкірної порфірії (2,0 %), синдрому Рейно (1,6 %), сенсорної полінейропатії (1,3 %), В-клітинної неходжкінської лімфоми (1,3 %), імунної тромбоцитопенії (0,3 %), фіброзного альвеоліту (0,3 %). Ураження щитоподібної залози та цукровий діабет 2-го типу розвиваються у 19,6 % та 7,9 % пацієнтів відповідно.

3. Збільшення вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові прямо корелює з тривалістю хронічного гепатиту С ($r= +0,38$, $p=0,046$) та ступенем виразності клінічних проявів цієї кріоглобулінемії: при перевищенні вмісту змішаних кріоглобулінів у 2 рази за референтні значення збільшується частота артралгій (з 80,8 % до 96,4 %, $\chi2=4,04$, $p<0,05$), відбувається маніфестація геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера. Лише за умов клінічної маніфестації змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С відбувається ураження нирок, формування В-клітинної неходжкінської лімфоми, пізньої шкірної порфірії, сенсорної полінейропатії, синдрому Рейно. Прогресування змішаної кріоглобулінемії супроводжується більш вираженою мезенхімально-запальною реакцією ($r= +0,44$, $p=0,001$), внутрішньо-печінковим холестазом ($r= +0,45$, $p=0,032$), диспротеїнемією з підвищенням вмісту γ-глобулінів ($r= +0,47$, $p=0,001$) й зниженням альбумінів у сироватці крові ($r= -0,41$, $p=0,001$), розвитком тромбоцитопенії ($r= -0,47$, $p=0,001$).

4. У 19,6 % хворих на хронічний гепатит С розвивається ураження щитоподібної залози, що проявляється змінами у крові вмісту тиреотропного гормону, вільних тироксину і трийодтироніну (10,7 %), появою лише органоспецифічних автоантитіл до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази

(3,1 %) або поєднанням зазначених змін (5,7 %). Серед хворих з наявністю біохімічних ознак ураження щитоподібної залози переважає розвиток гіпотиреозу (68,2 %). Ураження щитоподібної залози у хворих на хронічний гепатит С розвивається частіше у жінок, ніж у чоловіків (32,1 % проти 8,4 %, $p<0,01$), проте не має статистично значимого зв'язку зі змішаною кріоглобулінемією.

5. Хронічний гепатит С у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 характеризується частішою появою у сироватці крові змішаних кріоглобулінів (94,2 % проти 64,7 %, $p<0,01$), вищим їх кількісним вмістом ($p=0,0004$), частішим розвитком геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (19,2 % проти 2,9 %, $p<0,05$), ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Гістологічна активність А3 часто поєднується зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 (81,5 %), що обумовлює найчастішу появу геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих з гістологічною активністю А3, порівняно з активністю А1 (22,2 % проти 3,2 %, $p<0,05$).

6. У хворих на хронічний гепатит С частота виявлення органонеспецифічних автоантитіл збільшується при появі та прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії. Вміст ревматоїдного фактора IgM й IgG, кардіоліпіну IgM й IgG, циркулюючих імунних комплексів найвищий ($p=0,04$-$0,0001$) у пацієнтів за наявності геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, а вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові корелює з вмістом ревматоїдного фактору IgM ($r= +0,46$, $p<0,05$) й IgG ($r= +0,48$, $p<0,05$), кардіоліпіну IgM ($r= +0,54$, $p<0,01$) й IgG ($r= +0,48$, $p<0,05$), циркулюючих імунних комплексів ($r= +0,68$, $p<0,05$). У хворих на хронічний гепатит С з ураженням щитоподібної залози, на відміну від пацієнтів без цього прояву, частіше виявляються кардіоліпін IgM (68,2 % проти 51,1 %, $p<0,05$) й IgG (75,0 % проти 55,0 %, $p<0,05$), антинуклеарні антитіла (34,1 % проти 17,2 %, $p<0,01$), вищий вміст кардіоліпіну IgM й IgG ($p=0,003$-$0,01$), а рівень підвищення антитіл до тиреоїдної пероксидази корелює з вмістом

ревматоїдного фактора IgM (r=+0,66, p<0,01) та кардіоліпіну IgM (r=+0,39, p<0,05).

7. Поява та поглиблення ознак дисфункції ендотелію у хворих на хронічний гепатит С поєднується з розвитком і прогресуванням біохімічних та клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії. Клінічна маніфестація ознак змішаної кріоглобулінемії відбувається у процесі зниження реактивної гіперемії плечової артерії (p=0,006-0,04), вмісту нітритів (0,001-0,03), L-аргініну (0,001-0,01) і підвищення рівня ендотеліну-1 (0,001-0,03) та С-реактивного протеїну (0,0003-0,02) у сироватці крові. Концентрація змішаних кріоглобулінів корелює (p<0,05-0,01) з показниками функції ендотелію: реактивною гіперемією плечової артерії (r= -0,52, p<0,01), вмістом нітритів (r= -0,38, p<0,05) і ендотеліну-1 (r= +0,39, p<0,05), а також з концентрацією L-аргініну (r= -0,44, p<0,05) в сироватці крові.

8. У хворих на хронічний гепатит С розвиток і поглиблення зрушень функціонального стану вегетативної нервової системи за рахунок зниження потужності основних ланок вегетативної регуляції з розвитком симпатикотонії відбуваються при появі та прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії. Ці зміни найбільш виражені у хворих при клінічній маніфестації HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера та приєднанням інших позапечінкових проявів. Потужність спектра симпатичної регуляції має зворотну кореляцію з концентрацією змішаних кріоглобулінів у сироватці крові (r= -0,45, p<0,05) й стадією фіброзу печінки (r= -0,46, p<0,05).

9. Прогресування біохімічних і клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії та приєднання інших позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С супроводжуються зниженням загального стану здоров’я пацієнтів (p<0,05) за рахунок впливу погіршення фізичного стану на рольове функціонування (p=0,049) та рівня емоційного стану (p<0,05). За наявності ураження щитоподібної залози, порівняно з пацієнтами без цього

позапечінкового прояву, якість життя хворих нижча ($p<0,01$) через негативний вплив фізичного стану на рольове функціонування.

10. У хворих на хронічний гепатит С виділено сім найбільш інформативних лабораторних показників (вміст змішаних кріоглобулінів, тромбоцитів, ендотеліну-1, ревматоїдного фактора IgG, кардіоліпіну IgM, С-реактивного протеїну, показник тимолової проби), зміни яких поєднуються з клінічними проявами кріоглобулінемічного синдрому. На основі дискримінантного аналізу створена математична модель, яка з діагностичною точністю 80,0 % дає змогу пов'язувати зміни вказаних параметрів із високою ймовірністю клінічної маніфестації ознак кріоглобулінемічного синдрому.

11. Прогностичним фактором ризику маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С є поява ендотеліальної дисфункції з підвищенням вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові понад верхній рівень референтного інтервалу, що збільшує ризик розвитку цього позапечінкового прояву на 39,9 %.

12. Формування ранньої вірусологічної відповіді на комбіноване противірусне лікування хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією відбувається у 57,9 % пацієнтів і супроводжується зниженням вмісту змішаних кріоглобулінів ($p=0,001$), нормалізацією вмісту L-аргініну в сироватці крові та регресом шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. У пацієнтів із ранньою вірусологічною відповіддю на лікування в сироватці крові вміст змішаних кріоглобулінів був нижчим ($p=0,013$), а рівень L-аргініну вищим ($p=0,005$), на відміну від хворих без ранньої вірусологічної відповіді.

13. Удосконалено патогенетичне лікування хворих на хронічний гепатит С шляхом додаткового призначення L-аргініну за наявності змішаної кріоглобулінемії та ознак дисфункції ендотелію. Включення L-аргініну сприяє збільшенню реактивної гіперемії плечової артерії ($p=0,04$) і вмісту нітритів ($p=0,04$), зниженню рівня ендотеліну-1 ($p=0,02$), що поєднується зі скороченням на 4,5 діб тривалості клінічних проявів геморагічного

кріоглобулінемічного васкуліту ($p<0,05$), зменшенням частоти астеновегетативних (з 76,7 % до 40,0 %, $p<0,01$) та артралгічних (з 60,0 % до 33,3 %, $p<0,05$) проявів, зниженням активності аланінамінотрансферази ($p<0,05$) у сироватці крові та поліпшенням показників вегетативного балансу ($p=0,002-0,04$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення прогностичної ймовірності появи клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С рекомендовано опиратися на такі найбільш інформативні лабораторні показники: кількісний вміст змішаних кріоглобулінів (X_1), тромбоцитів (X_2), ендотеліну-1 (X_3), ревматоїдного фактора IgG (X_6), кардіоліпіну IgM (X_7), С-реактивного протеїну (X_9) в сироватці крові, показник тимолової проби (X_{11}) з подальшим застосуванням математичної моделі з використанням таких формул:

$ЛДФ_0 = - 33,32 + 4,66X_1 + 0,11X_2 + 0,33X_3 + 0,03X_6 + 0,14X_7 + 0,94X_9 + 0,19X_{11}$

$ЛДФ_1 = - 38,78 + 5,99X_1 + 0,99X_2 + 0,09X_3 + 0,04X_6 + 0,2X_7 + 1,26X_9 + 0,33X_{11}$

Оцінка ймовірності клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому в конкретного хворого проводиться шляхом порівняння отриманих при розрахунку показників. Якщо лінійна дискримінантна функція $ЛДФ_0 > ЛДФ_1$ – хворий на хронічний гепатит С має низьку ймовірність маніфестації кріоглобулінемічного синдрому (діагностична точність – 83,2 %), а якщо $ЛДФ_0 < ЛДФ_1$ – високу ймовірність (діагностична точність – 75,8 %).

2. Для прогнозування ризику появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С у комплекс обстеження доцільно включати визначення функціонального стану ендотелію. За умов наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджена підвищеним вмістом ендотеліну-1 в сироватці крові, ризик розвитку цього ускладнення збільшується на 39,9 %.

3. Хворим на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією доцільно додатково призначати до комплексного патогенетичного лікування

L-аргініну гідрохлорид по 100 мл щоденно внутрішньовенно протягом 7-10 днів, потім пероральний прийом L-аргініну аспартату по 5 мл 4 рази на день протягом 2 тижнів (Патент на корисну модель № 71715 від 25.07.2012 р.), що дає змогу зменшити прояви ендотеліальної дисфункції, скоротити тривалість або зменшити виразність клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому, знизити активність сироваткової аланінамінотрансферази та поліпшити вегетативний баланс.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябоконь, В. С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.

2. Голубовська О. А. Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С // О. А. Голубовська / Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 1-3.

3. Marcellin P. Viral hepatitis: impressive advances but still a long way to eradication of the disease / P. Marcellin, T. Asselah // Liver International. – 2014. – Vol. (34), Suppl. 1. – P. 1-3.

4. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study / M.-H. Lee, Yang Hwai-I., Lu Sheng-Nan [et al.] // The journal of infectious diseases. – 2012. – Vol. 206. – P. 469-477.

5. Господарський І. Я. Кріопатії при гепатитах В і С: імунопатогенез, клініка та імунотерапія: Автореф….дис.докт.мед.наук: 14.03.08 – імунологія та алергологія. – Київ, 2007. – 40 с.

6. Khattab M. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection / M. Khattab, M. Eslam, S.M. Allavian // Hepat. Mon. – 2010. – Vol. 10 (4). – P. 258-269.

7. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians / R. H. A. Mohammed, H. I. ElMakhzangy, A. Gamal [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 29. – P. 1373-1380.

8. Крель П. Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П. Е. Крель, О. Д. Цинзерлинг // Терапевтический архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.

9. Stefanova-Petrova D. V. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian

patients / D. V. Stefanova-Petrova, A. H. Tzvetanska, E. J. Naumova // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (48). – P. 6518-6528.

10. Carles E. D. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / E. D.Carles, L. B. Dustin // Kidney International. – 2009. - Vol. 76. – P. 818-824.

11. Ferri C. Mixed cryoglogulinemia / C. Ferri // Orphanet Journal of Rare diseases. – 2008. – Vol 3 (25). – P. 478-484.

12. The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals, J. H. Stone, M. C. Cid [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 348-360.

13. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus related cryoglobulin vascular damage / D. Sansonno, F. A. Tucci, B. Ghbrehiwet [et al.] // The journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183 (9). – P. 6013-6020.

14. Zignego A. L. Extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection / A. L. Zignego, A. Craxi // Clin. Liver Dis. – 2008. – Vol. 12. – P. 611-636.

15. Surrogate markers of B-cell non-Hodgkins lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia vasculitis / G. Geri, B. Terrier, O. Semoun [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 2177-2180.

16. Testa A. Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease / A. Testa, P. Castaldi, V. Fant // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2006. – Vol. 10. – P. 183-186.

17. Зінчук О. М. Ураження щитовидної залози у хворих на хронічний гепатит С на тлі противірусної терапії: діагностика та лікування / О. М. Зінчук // Гепатологія. – 2013. - № 1 (19). – С. 18-25.

18. Sanchez M. J. Hepatitis C associated cardiomyopathy: potential pathogenic mechanisms and clinical implications / M. J. Sanchez, N. V. Bergasa // Med. Sci. Monit. – 2008. – Vol. 14 (5). – RA. 55-63.

19. Omura T. Core protein of hepatitis C virus indused cardiomyopathy / T. Omura, M. Yoshiyama, T. Hayashi // Cire. Res. – 2005. – Vol. 91. – P. 148-150.

20. Saadoun D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun, D. A. Laudau, L. H. Calabrese // Reumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.

21. Sterling R. K. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R. K. Sterling, S. Bralow // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2006. –Vol. 8. –P. 53-59.

22. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.

23. Castillo I. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, E. Rodriguez-Inigo, J. Bartolome // Gut. – 2005. – Vol. 54 (5). – P. 682-685.

24. Roque-Afonso A. M. Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells / A. M. Roque-Afonso, Ducoulombier D., G. Di Liberto // J. Virol. – 2005. – Vol. 79 (10). – P. 6349-6357.

25. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection with disappearance of CD27-positive B-cell population / H. Doi, T. K. Iyer, E. Carpenter [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 55. – P. 709-719.

26. B-cell homeostasis in chronic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia in maintained through naive B-cell apoptosis / L. E. Holz, J. C. Yoon, S. Raghuraman [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 56 (5). P. - 1602-1610.

27. Molecular signatures of hepatitis C virus (HCV)-induced type II mixed cryoglobulinemia / G. Sautto, N. Mancini, M. Clementi [et al.] // Hepatiligy. – 2012. – Vol. 4. – P. 2924-2944.

28. Серов В. В. Хронический вирусный гепатит / В. В. Серов, З. Г. Апросина // М.: Медицина. – 2004. – 384 с.

29. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV-syndrome / C. Ferri, A. Antonelli, M. T. Mascia [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2007. – Vol. 39, Supple 1. – P. S13-21.

30. Авраменко Н. Ф. Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? / Н. Ф. Авраменко, В. В. Сыволап, З. Е. Григорьева // Запорожский медицинский журнал. – 2010. - № 2. – С. 52-60.

31. Komai H. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the brachial artery in patients with atherosclerosis peripheral vascular disease / H. Komai, Y. Higami, H. Tanaka // Angiology. – 2008. – Vol. 59. – P. 52-56.

32. Macdonald P. Assessment of endothelial function – go with the flow / P. Macdonald // Internal Medicine Journal. – 2008. – Vol. 27. – P. 637-638.

33. Munzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Posl // Annals of medicine. – 2008. – Vol. 40. – P. 180-183.

34. Hon W. M. Nitric oxide in liver diseases / W. M. Hon, W. H. Lee, H. E. Khoo // Annal of the New York Academy of sciences. – 2002. – Vol. 962. – P. 278-295.

35. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / A. Wynn // J. Pathol. – 2008. – Vol. 2. – P. 199-210.

36. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

37. Chesnokova V. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules / V. Chesnokova, S. Melmed // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143. – P. 1571–1574.

38. Carey E. J. The effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in patients with end-stage liver disease / E. J. Carey, M. Gautam // Liver Transp. – 2008. – Vol. 14. – P. 235-239.

39. Fleckenstein J. F. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver diseases / J. F. Fleckenstein, S. Frank // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 471-475.

40. Mc Cann S. M. Chronology of advances in neuroendocrine immunomodulation / S. M. Mc Cann, A. De Laurentiis, V. Rettori // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. - Vol. 1088. – P. 1–11.

41. Farell C. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality life / C. Farell, S.G. Brearley // Support Care Cancer. – 2013. – Vol. 21. – P. 59-66.

42. Кірієнко В. Т. Якість життя хворих на хронічний гепатит С та її роль в оцінці ефективності противірусної терапії: Автореф….дис. канд. мед. наук: 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Київ, 2011. – 24 с.

43. Basal A. Studying the quality of life of chronic hepatitis C patients and the associated factors / A. Basal, E. Kamel, H. Nafady // Journal of American Science. – 2011. – Vol. 7. – P. 649-655.

44. Abdo A. A. Hepatitis C and poor quality of life is it the virus or the patients? / A. A. Abdo // Saudi Journal Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 109-113.

45. Esra A. Leukocytoclastic vasculitis during pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection / A. Esra, D. Murat, H. Kenan // Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology. – 2008. – Vol. 74, № 1. – P. 60-62.

46. Pegylated interferon-α, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia: a long-term study / F. Dammacco, F. A. Tucci, G. Lauletta [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116 (3). – P. 343-353.

47. Saadoun D. Therapeutic strategies in patients with HCV associated MC vasculitis / D. Saadoun // Reumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.

48. Schamberg N. J. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: pathogenesis, clinical manifestations, and new therapies / N. J. Schamberg, G. V. Lake-Bakaar // Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 3 (9). – P. 695-703.

49. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis D and C summit conference / A. Hatzakis, S. Wait, J. Bruix [et al.] // J. Viral Hepat. – 2001. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. 1-16.

50. Игнатова Т. М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т. М. Игнатова, З. Г. Апросина, В. В. Серов // Рос. Мед. Журн. – 2001. – № 2. – С. 13-18.

51. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени / Н. А. Мухин, Т. Н. Лопаткина, Т. М. Игнатова [и др.] // Клиническая гепатология. – 2008. – № 4. – С. 34-39.

52. Mayo M. J. Extrahepatic manifestation of hepaticis C infection / M. J. Mayo // Am. J. Sci. – 2002. – Vol. 325. – P. 135-148.

53. Ramos-Casals M. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Ramos-Casals, J. Trejo, M. Garcia-Carrasco // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 818-828.

54. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal, P. Cacoub // Metabolic Brain Disease. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.

55. Гуляев С. В. HCV-инфекция и болезни ревматического круга / С. В. Гуляев // Гепатологический форум. – 2009. – № 2. – С. 14-20.

56. Ramos-Casals M. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita // Medicine. – 2005. – Vol. 84. – P. 81-89.

57. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / M. G Ghany, D. B. Strader, D. L. Thomas [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 1335-1374.

58. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85 (4). – P. 356-361.

59. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses / U. A. Ashfaq, T. Javed, S. Reman [et al.] // Virol. Journal. – 2011. – Vol. 8. – P. 161-164.

60. Guida M. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / M. Guida, G. Delia, S. Benvestito // Leukemia. – 2002. – Vol. 10. – P. 2-10.

61. De Rosa G. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disordes in Italy / G. De Rosa, M. L. Gobbo, A. De Renzo // Am. J. Hematol. – 1997. – Vol. 55. – P. 77-82.

62. Lanford R. E. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand specific rTth reverse transcriptase PCR / R. E. Lanford, D. Chavez, F. V. Chisari // J. Virol. – 1995. – Vol. 69 (12). – P. 8079-8083.

63. Roque-Afonso A. M. Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells / A. M. Roque-Afonso, D. Ducoulombier, G. Di Liberto // J. Virol. – 2005. – Vol. 79 (10). – P. 6349-6357.

64. Castillo I. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, E. Rodriguez-Inigo, J. Bartolome // Gut. – 2005. – Vol. 54 (5). – P. 682-685.

65. Lohr H. F. HCV replication in mononuclear cells stimulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alpha / H. F. Lohr, B. Goergen, K. H. Meyer zum Buschenfeide // J. Med. Virol. – 1995. – Vol. 46 (4). – P. 314-320.

66. Zignego A. L. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients / A. L. Zignego, M. De Carli, M. Monti // J. Med. Virol. - 1995. – Vol. 47 (1). – P. 58-64.

67. Игнатова Т. М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т. М. Игнатова // Клиническая гепатология. – 2005. – № 2. – С. 3-11.

68. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1113-1112.

69. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.

70. Obermayer-Straub P. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations / P. Obermayer-Straub, M. P. Manns // J. Autoimmun. – 2001. – Vol. 16. – P. 275-285.

71. Muratori P. Non-organ-specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C: clinical significance and impact on interferon treatment / P. Muratori, L. Muratori, G. Verucchi // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 1320-1326.

72. Sthoeger Z. M. Anticardiolipin autoantibodies in serum semples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection / Z. M. Sthoeger, M. Fogel, A. Smirov // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 483-486.

73. Sene D. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections / D. Sene, J. C. Piette, P. Cacoub // Autoimmun. Rev. – 2008. – Vol. 7. – P. 272-277.

74. D’Amico E. Anti-ENA antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection / E. D’Amico, C. Palazzi, P. Cacciatore // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47. – P. 755-759.

75. Dela Rossa A. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia / A. Dela Rossa, A. Tavoni, C. Baldini // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 13. – P. 231-237.

76. Мальков П. Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (обзор) / П. Г. Мальков, Н. В. Данилова, Л. В. Москвина // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 11.

77. Малышко Е. Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е. Ю. Малышко, Н. А. Константинова, Е. Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2001. - №1. – С. 9-14.

78. Вермель А. Е. Криоглобулины и криоглобулинемия / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2000. - №12. – С. 14-18.

79. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / Т. М. Игнатова, В. В. Серов, Н. А. Мухин [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. - №6. – С. 37-43.

80. Edgar D. C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D. C. Edgar, B. D. Lynn // Kidney Internat. – 2009.- Vol. 76. – P. 818-824.

81. Binding of hepatitis C virus to CD81 / P. Pileri, Y. Uematsu, S. Campagnoli [et al.] // Science. – 1998. – Vol. 282. – P. 938-941.

82. Serum cytokine profile in hepatitis C virus carriers presenting cryoglobulinaemia and nonorgan-specific autoantibodics / A. M. Atta, I. S. Oliveira, G. M. Sousa [et al.] // Microb. Pathog. – 2010. – Vol. 48. – P. 53-56.

83. Милованова С. Ю. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией / С. Ю. Милованова, Т. М. Игнатова, Т. П. Некрасова // РЖГГК. – 2005. – № 5. – С. 47-52.

84. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV-infection: cause or effect? / D. Siagris, M. Christofidou, A. Tsamandas [et al.] // J. Infect. – 2004. – Vol. 49 (3). – P. 236-241.

85. The association of cryoglobulinemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C / A. G. Vigani, A. Macedo de Olivera, R. Tozzo [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2011. – Vol. 18 (4). – P. e91-e98.

86. Expansion of innate CD5 (pos) B cells expressing high levels of CD81 in hepatitis C virus infected liver / M. P. Curry, L. Golden-Masson, D. C. Doherty [et al.] // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 642-650.

87. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas / A. L. Zignego, C. Ferri, F. Giannelli [et al.] // Ann. Inten. Med. – 2002. – Vol. 137. – P. 571-580.

88. Захарова Е. В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты – диагностика и лечение (обзор литературы) / Е. В. Захарова // Нефрология. – 2005. - № 3.

89. Warren N. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / N. Warren, J. Schmidt, T. Jack // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. P. 737-744.

90. Малышко Е. Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е. Ю. Малышко, Е. А. Константинова, Е. Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2001. - № 1. – С. 9-14.

91. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Guiggioli // Semin. Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 33. – P. 355-374.

92. Mebust D. Mixed cryoglobulinemia: an unusual presentation of hepatitis C / D. Mebust // The Permanente Journal. – 2013. – Vol. 17 (3). – P. e112-e113.

93. Русских А. В. Клиническое значение сосудистой пурпуры при заболеваниях печени / А. В. Русских, А. Г. Кривошеев, Л. В. Козловская // Клиническая гепатология. – 2005. – № 2. – С. 16-19.

94. Кривошеев О. Г. Системные сосудистые пурпуры: сложные вопросы классификации и номенклатуры / О. Г. Кривошеев // Врач. - 2000. - № 5. - С. 6-9.

95. Durand J. Cutaneous vasculitis and cryoglobulinemia type II associated with HCV infection / J. Durand // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 499-500.

96. Agnello V. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia / V. Agnello, R. Chung, L. Kaplan // N. Engl. J. Ved. – 1992. – Vol. 327. – P. 1490-1495.

97. Oduin J. Crioglobulinemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment / J. Oduin, D. D'Costa, M. Freeth // Nephrol. Dial. Trasplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 403-406.

98. Yebra M. Severe cutaneous vasculitis following intravenous infusion of gammaglobulin in a patient with type II mixed cryoglobulinemia / M. Yebra, Y. Barrios, J. Rincon // Clin. Exp. Rheumatol. – 2002. – Vol. 20. – P. 225-227.

99. Palazzi C. H. Hepatitis C virus-related arthritis / C. Palazzi, S. D. Angelo, I. Olivieri // Autoimmun. Rev. – 2008. – Vol. 8 (1). – P. 48-51.

100. Oliviery I. Hepatitis C virus and arthritis / I. Oliviery, C. Palazzi, A. Padula // Reum. Dis. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 29. – P. 111-122.

101. Giordano N. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature / N. Giordano, A. Amendola, P. Papakostas // New Microbiol. – 2005. – Vol. 28. – P. 311-317.

102. Palazzi C. Management of hepatitis C virus related arthritis / C. Palazzi, I. Olivieri, P. Cacciatore // Expert Opin. Pharmacother. – 2005. – Vol. 6. – P. 27-34.

103. Saadoun D. Therapeutic strategies in patients with HCV associated MC vasculitis / D. Saadoun // Reumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.

104. Cojocaru M. Clinical relevance of antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis and symmetric polyarthritis associated with hepatitis C infection / M. Cojocaru, I.M. Cojocaru, S.A. Iacob // Rom. J. Intern. – 2004. – Vol. 42. – P. 709-714.

105. Vassilopoulos D. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection / D. Vassilopoulos, L. H. Calabrese // Curr. Rheumatol. Rep. – 2003. – Vol. 5. – P. 200-204.

106. Liu. Y. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia / Y. Liu., Y. C. Chao, T. Y. Hou // Clin. Rheumatol. – 2008. – Vol. 27. – P. 463-467.

107. Forton D. M. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patient with mild liver disease / D. M. Forton, H. C. Thomas, C. A. Murphy // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 433-439.

108. Урясьєва О. О. Ризик розвитку реальної дисфункції у хворих із прогресуючою змішаною кріоглобулінемією / О. О. Урясьєва // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 22-24.

109. Lamprecht P. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection / P. Lamprecht, O. Gutzeit, E. Csernok // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21 (Suppl. 32). – P. 89-94.

110. Koskinas J. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon-α2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study / J. Koskinas, C. Kilidireas, N. Karandreas // Liver Int. – 2007. – Vol. 27 (3). – P. 414-420.

111. Roccatello D. Multi study on hepatitis C virus related cryoglobulinemia glomerulonephritis / D. Roccatello, A. Fornasieri, O. Giachino // Am. J. of Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49 (1). – P.69-75.

112. Liakina V. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection / V. Liakina, D. Speiciene, A. Irnius // Med. Sci. Monitor. – 2002. – Vol. 8 (1). – P. 31-36.

113. Добронравов В. А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В. А. Добронравов, Н. В. Дунаева // Нефрология. – 2008. – № 4. – С. 9-19.

114. McGuire B. M. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation / B. M. McGuire, B. A. Julian, J. S. Bynon // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144 (10). – P. 735-741.

115. Козловская Л. В. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С / Л. В. Козловская, Н. А. Мухин, Н. Б. Гордовская // Клиническая медицина. – 2001. – № 4. – С. 32-35.

116. Wong W. Hepatitis C and renal insufficiency / W. Wong, M. Denton, H. G. Rennke // Am. J. of Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 924-929.

117. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulophaty / A. A. Sabry, M.A. Sobh, W. L. Irving [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 239-245.

118. Agvello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatic virus infection / V. Agvello // Springer. Semin. Immunopathology. – 1997. – Vol. 19. – P. 111-129.

119. Смирнов А. В. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, В. Г. Сиповский // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 99-103.

120. Fornasieri A. Type II cryoglobulinemia hepatitis C virus infection: glomerulonephritis / A. Fornasieri, G. D'Amigo // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11 (4). – P. 25-30.

121. Sansonno D. Hepatitis-virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferativ glomerulonephritis / D. Sansonno, L. Gesualdo, C. Manno // Hepatology. – 1997. – Vol. 25 (5). – P. 1237-1244.

122. Zignego A. Prevalence rearrangement in patients with chronic hepatitis C related mixed cryoglobulinemia with or without B-lymphomas / A. Zignego, C. Ferri, F. Glannelli // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137 (7). – P. 571-580.

123. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow-up study / A. Ammendola, S. Sampaolo, L. Ambrosone [et al.] // Muscle Nerve. – 2005. – Vol. 31. – P. 382-385.

124. Monoclonal B-cell lymphocytosis in hepatitis C virus infected individuals / C. Fazi, A. Dagklis, F. Cottini [et al.] // Cytometry Clin. Cytom. – 2010. – Vol. 78, Suppl. 1. – P. 61-68.

125. De Vita S. Oligoclonal non-neoplastic B-cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia: clinical and molecular findings do not support a bone marrow pathologic diagnosis of indolent B-cell lymphoma / S. De Vita, V. De Re, D. Gasparotto // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 94-102.

126. Negri E. B-cell non-Hodgkin’s lymphoma and hepatitis C virus infections: a systematic review / E. Negri, D. Little, M. Boiocchi // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 111. – P. 1-8.

127. Gisbert J. P. Prevalence of hepatitis C infection in B-cell non-Hodgkin’s lymphoma: systematic review and meta-analysis / J. P. Gisbert, L. Garcia-Buey, J. M. Pajares, R. Moreno-Otero // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 1723-1232.

128. Sandin S. Incidence of non-Hodgkin’s lymphoma in Sweden, Denmark, and Finland from 1960 through 2003: an epidemic that was / S. Sandin, H. Hjalgrim, K. Rostgaard // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15. – P. 1295-1300.

129. Quinn E. R. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin's lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis / E. R. Quinn, C. H. Chan, K. G. Hadlock // Blood. – 2001. – Vol. 98 (13). – P. 3745-3749.

130. Hermine O. Regression of splenic lymphomawith villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection / O. Hermine, F. Lefrere, J.P. Bronowicki // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347 (2). – P. 89-94.

131. Morgensztern D. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin’s lymphoma in South Florida and review of the literature. USA / D. Morgensztern, M. Rosado, O. Silva // Leuk. Lymphoma. – 2004. – Vol. 45 (12). – P. 2459-2464.

132. Medina J. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. Spain / J. Medina, L. Garcia-Buey, R. Moreno-Otero // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20 (2). – P. 129-141.

133. Imai Y. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population / Y. Imai, M. Ohsawa, H. Tanaka, S. Tamura // Hepatology. – 2002. – Vol. 35 (4). – P. 974-976.

134. Kitabayashi K. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with chronic hepatitis C: report of a case / K. Kitabayashi, T. Hasegawa, K. Ueno // Japan Surg Today. – 2004. – Vol. 34 (4). – P. 366-369.

135. Musto P. Hepatitis virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more then a simple association / P. Musto // J. Virol. – 2005. – Vol. 79 (9). – P. 5477-5488.

136. Ramos-Casals M. Triple association between HCV infection, systemic autoimmune diseases and B-cell lymphoma / M. Ramos-Casals, O. Trejo, M. Garcia-Carrasco // J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P. 495-499.

137. Turner N. C. Hepatitis C and B-cell lymphoma / N. C. Turner, G. Dusheiko, A. Jones // Annals of Oncology. – 2003. – Vol. 14. – P. 1341-1345.

138. Cocaub P. Lower expression of CD81 B-cell receptor in lymphoproliferative diseases associated with hepatitis C virus infection / P. Cocaub, M. Bourliere, P. Hausfater // J. Viral. Hepat. – 2003. – Vol. 10. – P. 10-15.

139. Clonal B-cell in patients with hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia contain an expanded anergic CD21 low B-cell sobset / E. D. Charles, C. Brunetti, S. Marukian [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 5425-5437.

140. Expansion of functionally anergic CD21-/low marginal zone-like B-cell clones in hepatitis C virus infection-related autoimmunity / B. Terrier, F. Joly, T. Vazquer [et al.] // The Journal of Immunology. – 2011. – Vol. 187. – P. 6550-6563.

141. Шерстнев В. М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С / Автореф.дис…канд.мед.н. – 14.00.05. – внутренние болезни. – Москва, 2009. – 22 с.

142. Sanjose S. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain / S. Sanjose, A. Nieters, J. J. Goedert // Int. J. Cancer. – 2005. – Vol. 111 (1). – P. 81-85.

143. Zuckerman E. Bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection / E. Zuckerman, T. Zuckerman, D. Sahar // Br. J. Haematol. – 2001. – Vol. 112. – P. 364-369.

144. Knight G. B. Detection of WA B-cells in hepatitis C virus infection: a potential prognostic marker for cryoglobulinemic vasculitis and B-cell malignancies / G. B. Knight, L. Gao, L. Gragnani // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62 (7). – P. 2152-2159.

145. Geri G. Surrogate markers of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia vasculitis / G. Geri, B. Terrier, O. Semoun // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69 (12). – P. 2177-2180.

146. Hermine O. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection / O. Hermine, F. Lefrere, J. P. Bronowicki // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 89-94.

147. Kelaidi C. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas / C. Kelaidi, F. Rollot, S. Park. // Leukemia. – 2004. – Vol. 18. – P. 1711-1716.

148. Svoboda J. Regression of advanced non-splenic marginal zone lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection / J. Svoboda, C. Andreadis, L.H. Downs // Leuk. Lymphoma. – 2005. – Vol. 46. – P. 1365-1368.

149. Valilisa D. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin’s lymphoma: a multicenter Italian experience / D. Valilisa, P. Bernuzzi, L. Arcaini // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 468-473.

150. Naz A. Treatment of autoimmune thrombocytopenia in a case of chronic hepatitis C with ursodeoxycholoc acid / A. Naz, V. Aslan // J. Infec. Dev. Ctries. – 2009. – Vol.3 (8). – P. 644-646.

151. Jerardi E. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disoders showing steroid resistance or dependence / E. Jerardi, M. Rendina, R. Francavilla // J. Viral. Hepat. – 2003. – Vol. 10. – P. 390-393.

152. Pockros P. J. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection / P. J. Pockros, A. Duchini, R. McMillan // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2040-2045.

153. Ramos-Casals M. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis virus infection: clinical description of 35 cases / M. Ramos-Casals, M. Garcia-Carrasco, F. Lopez-Medrano // Medicine (Baltimore). – 2003. – Vol. 82. – P. 87-96.

154. Panzer S. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review / S. Panzer, E. Seel // Wien. Med. Wochenschr. – 2003. – Vol. 153. – P. 417-420.

155. Rajan S. K. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura / S. K. Rajan, B. M. Espina, H. A. Liebman // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 129. – P. 818-824.

156. Tomer Y. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction / Y. Tomer, J. T. Blackard, N. Akeno // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 36 (4). – P. 1051-1066.

157. Oppenheim Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity / Y. Oppenheim, Y. Ban, Y. Tomer // Autoimmune. Rev. – 2004. – Vol. 3. – P. 388-393.

158. Antonelli A. Tyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinemia / A. Antonelli, C. Ferri, P. Fallahi // QJM. – 2004. – Vol. 97. – P. 499-506.

159. Fisemann F. Management of patients with chronic viral hepatitis who develop IFN-induced thyroid disorders / F. Fisemann // J. Clin. Endocr. Metabol. – 2005. – Vol. 23. – P. 234-238.

160. Стригалева Н. Цитокининдуцированные тиреопатии / Н. Стригалева, А. Подзолков, В. Фадеев // Врач. – 2005. – № 3. – С. 35-36.

161. Боброва І. А. Динаміка змін щитоподібної залози при лікуванні хронічного гепатиту С / І. А. Боброва // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 61-64.

162. Kim J. D. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases / J. D. Kim, A. H. Sherker // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 33. – P. 693-708.

163. Боброва І. А. Клініко-патогенетичні аспекти цитокініндукованих тиреопатій при хронічному гепатиті С та їх корекція // Автореф.докт.дис…. 14.01.13 – інфекційні хвороби. - Київ, 2013. – 44 с.

164. Antonelli A. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes / A. Antonelli, C. Ferri, P. Fallahi // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2548-2550.

165. Mason A. L. Association of diabetes mellitus ans chronic hepatitis C virus infection / A. L. Mason, J. Y. Lau, N. Hoang // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 328-333.

166. Veldt B. J. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus / B. J. Veldt, W. Chen, E. J. Heathcote // Hepatology. – 2008. - Vol. 47. – P. 1856-1862.

167. Konarad T. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non diabetic patients with HCV-induced liver disease / T. Konarad, P. Vieni, S. Zeuzem // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1999. – Vol. 107. – 343-349.

168. Pellicano R. Autoimmune manifestations durind interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist’s review / R. Pellicano, A. Smedile, S. Peyre // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51. – P. 55-61.

169. Nagao Y. Hepatitis C and lichenplanus / Y. Nagao, M. Sato // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 1101-1113.

170. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals / P. Cacoub, M. Bourliere, J. Lubbe [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 455-463.

171. Dalecos G. N. Prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis / G. N. Dalecos, D. Christodoulou, K. A. Kistis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 10. – P. 933-939.

172. Gisbert J. P. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis / J. P. Gisbert, L. Garcia-Buey, J. M. Pajares // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 620-627.

173. Мантула А. А. Особенности дерматологической патологии у больных хроническими гепатитами / А. А. Мантула // Дерматологія та венерологія. – 2009. – № 4. – С. 41-45.

174. Кривошеев А. Б. Хронические HBV- и HCV-инфекции, поздняя кожная порфирия и другие дерматозы / А. Б. Кривошеев, Б. Н. Кривошеев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 3. – С. 12-19.

175. Fernandez I. Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C / I. Fernandez, G. Castellano, R. E. De Salamanca // Scand. J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 314-319.

176. Sheikh M. Y. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C / M. Y. Sheikh, R. A. Wright, J. D. Burruss // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43. – P. 529-533.

177. Arrieta J. J. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands / J. J. Arrieta, E. Rodriguez-Inigo, N. Ortiz-Movilla // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 259-264.

178. Ramos-Casals M. Sjiogren syndrome with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita // Medicine. – 2005. – Vol. 84. – P. 81-89.

179. Loustaud-Ratti V. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective

study / V. Loustaud-Ratti, A. Riche, E. Liozon // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28. – P. 2245-2251.

180. Carrozzo M. Oral disease possibly associated with hepatitis C virus / M. Carrozzo, S. Gandolfo // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2003. – Vol. 14. P. 115-127.

181. Hansen A. B cells in Sjogren's syndrome: indicators for disturbed selection in ectopic lymphoid tissue / A. Hansen, P.E. Lipsky, T. Dorner // Arthritis Research and Therapy. – 2007. – Vol. 9. – P. 218-230.

182. Doffoel-Hantz V. Evolutionof Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin / V. Doffoel-Hantz, V. Loustand-Ratti, N. Ramos-Casals // Rev. Med. Intern. – 2005. – Vol. 26. – P. 88-94.

183. Unoki H. Development of Sjogren's syndrome during treatment with recombinant human interferon-alpha-2b for chronic hepatitis C / H. Unoki, A. Moriyama, A. Tabaru // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 723-727.

184. Meliconi R. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopatic pulmonary fibrosis / R. Meliconi, P. Andreone, L. Fasano // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 315-317.

185. Ferri C. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection / C. Ferri, L. La Civita, P. Fazzi // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36. – P. 360-365.

186. Brunetti G. Detection of HCV-RNA in bronchoalveolar lavage from a woman with pulmonary fibrosis / G. Brunetti, M. Delmastro, S. Nava // Respir. Med. – 2003 – Vol. 97 (6). – P. 736-738.

187. Ueda T. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus / T. Ueda, K. Ohta, N. Suzuki // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 266-268.

188. Moorman J. Induction of p38 and gC1qR-dependent IL-8 expression in pulmonary fibroblasts by soluble hepatitis C core protein / J. Moorman, S. Fitzgerald, D. B. Praythe r // Respiratory Research. – 2005. – Vol. 6. – P. 105.

189. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.

190. Okutan O. Values of high-resolution computed tomography and pulmonary function tests in managements of patients with chronic hepatitis C virus infection / O. Okutan, Z. Kartaloglu, A. Ilvan // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 381-384.

191. Helmy N. A. Interstitial pulmonary disease in hepatitis C virus patients / N. A. Helmy, M. M. Abdelhakim, N. M. AbdelRazek // Egyptian Journal of Bronchology. – 2007. – Vol. 1 (№ 1). – P. 38-52.

192. Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy / M. Selman, E. Talmadge, E. King // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134. – P. 136-151.

193. Corryn B. Pathology of interstitial lung disease / B. Corryn // Semin. Resp. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 15. – P. 61-76.

194. Diaz J. L. Pulmonary fibrosis, idiopathic / J. L. Diaz, D. R. Quellette // Article Last Updated. – 2008. – Mar. № 1.

195. Poynard T. Fatigue in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Cacoub, V. Ratziu // J. Viral. Hepat. – 2002. – Vol. 9. – P. 295-303.

196. Weidensaul D. Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C / D. Weidensaul, T. Imam, M. M. Holyst // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 437-439.

197. Beuthien W. Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature / W. Beuthien, H. U. Mellinghoff, J. V. Kempis // Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 30. – P. 369-371.

198. Верхогляд И. В. Особенности течения псориаза в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С / И. В. Верхогляд // Вестник последипломного медицинского образования. – 2005. – № 3-4. – С. 30-31.

199. Origgi L. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia / L. Origgi, M. Vanoli, A. Carbone // Am. J. Med. Sci. – 1998. – Vol. 315. – P. 208-210.

200. Bragagni C. Heart failure as clinical onset of essential mixed cryoglobulinemia / C. Bragagni, A. Baldini, M. Bianconcini // Minerva Med. – 1998. – Vol. 89. – P. 283-286.

201. Ющук Н. Д. HCV-инфекция и заболевания сердечно-сосудистой системы / Н. Д. Ющук, С. Н. Терещенко, Н. Х. Сафиуллина // Терапевтический архив. – 2007. – № 9. – С. 84-87.

202. Matsumori A. Hepatitis C from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathya / A. Matsumori, C. Yutani, Y. Ikeda // Lab. Invest. – 2000. – Vol. 80. – P. 1137-1142.

203. Matsumori A. Hepatitis C virus induced cardiomyopathya / A. Matsumori // Circ. Res. –2005. – Vol. 96. – P. 144-147.

204. Erhardt A. Hepatitis C virus core protein incluces cell proliferation and activates ERK, JNK, and p38 MAP kinases together with the MAP kinase phosphatase MKP-1 in a HepG2 Tet-Off cell line / A. Erhardt, M. Hassan, T. Heintgen // Virology. – 2002. – Vol. 292. – P. 272-284.

205. Omura T. Core protein of hepatitis C virus indused cardiomyopathy / T. Omura, M. Yoshiyama, T. Hayashi // Cire. Res. – 2005. – Vol. 91. – P. 148-150.

206. Бобкова И. Н. Роль эндотелиальной дисфункции сосудов с мочой в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И. Н. Бобкова, Н. В. Чеботарева, В. В. Рамеев // Терапевтический архив. – 2005. - № 6. – С. 92-96.

207. Verma S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T. Anderson // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 546-554.

208. Macdonald P. Assessment of endothelial function – go with the flow / P. Macdonald // Internal Medicine Journal. – 2008. – Vol. 27. – P. 637-638.

209. Munzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Posl // Annals of medicine. – 2008. – Vol. 40. – P. 180-183.

210. Ребров А. П. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите / А. П. Ребров, О. В. Инамова // Терапевтический архив. – 2004. - № 5. С. 79-85.

211. Cines D. B. Endothelian cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D. B. Cines, E. S. Pollak, C. A. Buck // Blood. – 1998. Vol. 91 (10). – P. 3527-3561.

212. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky, N. Gokce, J. F. Keaney [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. – Vol. 42. – P. 1149-1160.

213. Vita J.A. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? / J. A. Vita, J. F. Keaney // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 640-642.

214. Кароли Н. А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией / Н. А. Кароли, Е. Е. Орлова, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2006. - № 7. – С. 28-31.

215. Hebbar M. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbar, J.-P. Peyrat, L. Hornez // Arthr. and Rheum – 2000. – Vol. 43. – P. 889-893.

216. Choi J.-J. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis / J.-J. Choi, D.-J. Min, M.-L. Cho // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P. 1529-1533.

217. Silver R.K. Anticardiolipin antibody positive serum anhances endothelial cell platelet-activating factor production / R. K. Silver, L. Adier, J. R. Hegeman // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 165. – P. 1748-1752.

218. Navarro M. Antiendothelial antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance / M. Navarro, R. Cervera, J. Font // Lupus. – 1997. – Vol. 6. – P. 521-526.

219. Титов В. Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилятации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. - № 2. – С. 3-16.

220. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. - № 1. – С. 82-87.

221. Simmons W. W. Glucocorticoids regulate inducible nitric oxide synthase by inhibiting tetrahydrobiopterin synthesis and L-arginine transport / W. W. Simmons, D. Ungureanu-Longrois, G. K. Smith // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 23928-23937.

222. Corraliza I. M. Arginase induction by suppressors of nitric oxide synthesis (IL-4, IL-10, PGE2) in murine bone-marrow-derived macrophages / I. M. Corraliza, G. Soler, K. Eichmann // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1995. – Vol. 206. – P. 667-673.

223. Morita T. Effect of a polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in Japanese patients with IgA nephropathy / T. Morita, H. Ito, T. Suehiro // Clin. Nephrol. – 1999. – Vol. 52. – P. 203-209.

224. Vaziri N. D. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension / N. D. Vaziri, K. Liang, Y. Ding // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56. – P. 1492-1498.

225. Мухин И. В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита / И. В. Мухин, В. Ю. Николенко, Г. А. Игнатенко // Нефрология. – 2003. - № 1. – С. 41-45.

226. Mendelsohn M. E. Inhibition of fibrogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine / M. E. Mendelsohn, S. O'Neill, D. George // J. Biol. Chem. 1990. – Vol. 265. – P. 19028.

227. De Caterina R. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of

proinflammatory cytokines / R. De Caterina, P. Libby, H. B. Peng // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96. – P. 60.

228. Fukuo K. Nitric oxide mediates cytoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells / K. Fukuo, T. Inoue, S. Morimoto // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 669.

229. Stefanovic-Racik M. Nitric oxide and arthritis / M. Stefanovic-Racik, J. Stadler, C. H. Evans // Arthr. and Rheum. – 1993. – Vol. 36. – P. 1380-1388.

230. Freeswick P. D. Remote tissue injury primes hepatocytes for nitric oxide synthesis / P. D. Freeswick, Y. Wan, D. A. Geller // J. Surg. Res. – 1994. – Vol. 57. – P. 205-209.

231. Tetheradge M. A. Nitric oxide in septic shock / M. A. Tetheradge // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1411. – P. 437-455.

232. Mejnzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Mejnzel, C. Sinning, F. Post // Ann. Med. – 2008. – Vol. 40. – P. 180-196.

233. Li Y. S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells / Y. S. Li, J. Haga, S. Chien // J. Biomech. – 2005. – Vol. 38. – P. 1949-1971.

234. Komai H. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the brachial artery in patients with atherosclerosis peripheral vascular disease / H. Komai, Y. Higami, H. Tanaka // Angiology. – 2008. – Vol. 59. – P. 52-56.

235. Orida N. K. Nitric oxide and the renal patient / N. K. Orida // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 29 (4). – P. 174-185.

236. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catayas // Vascul. Pharmacol. – 2008. – Vol. 49. – P. 134-140.

237. Catell V. The nitric oxide pathway in glomerulonephritis / V. Catell, T. Cook // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1995. – Vol. 4 (4). – P. 359-364.

238. Dussaule J.-C. Mechanisms mediating the renal profibrotic actions of vasoactive peptides in transgenic mice / J.-C. Dussaule, P.-L. Tharaux, J.-J. Boffa // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 124-128.

239. Suschek C. Primary cultures of rat islet capillary endothelial cells – Constitutive and cytokine inducible macrophagelike nitric oxide syntheses are expressed and activities regulated by glucose concentration / C. Suschek, K. Fehsel, R. D. Kroncke // Amer. J. Path. – 1994. – Vol. 145 (3). – P. 685-695.

240. Ивашкин В.Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // РЖГГК. – 2000. - № 4. – С. 16-21.

241. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции / Т. А. Пушкарева, Л. Б. Корякина, А. А. Рунович [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. - № 5. – С. 3-7.

242. Пхакадзе О. Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О. Г. Пхакадзе // Ендокринологія. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 220-226.

243. Qru C. Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition / C. Qru, C. Baylis // Kidney Int. – 1999. – Vol. 55. – P. 2390-2396.

244. Михайличенко И. С. Эффективность комплексной терапии в лечении неалкогольного стеатогепатита и профилактике фиброза печени / И. С. Михайличенко // Лікарська справа. – 2010. - № 1-2. – С. 82-86.

245. Михайличенко И. С. Коррекция нарушения микроциркуляции в печени у больных неалкогольным стеатогепатитом / И. С. Михайличенко // Лікарська справа. – 2009. - № 7-8. – С. 46-49.

246. Gomez-Garre D. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth / D. Gomez-Garre, M. Ruiz-Ortega, M. Ortego // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 885-892.

247. Wever R. Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure / R. Wever, P. Boer, M. Hijmering // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1168-1172.

248. Aiello S. Nitric oxide/endothelin balance after nephron reduction / S. Aiello, G. Remuzzi, N. Noris // Kidney. Int. – 1998. – Vol. 53. – P. 578-597.

249. Stroes E. S. G. Folic acid reverse dysfunction of endothelial nitric oxide synthase / E. S. G. Stroes, E. E. Faassen, M. Yo // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 1129-1134.

250. Bai V. Increase in fastingvascular endothelial function after short-term oral L-arginine iseffective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / V. Bai, L. Sun, J. Vang // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89. – P. 77-84.

251. Peters H. L-arginine supplementation increases mesangial cell injury and subsequent tissue fibrosis in experimental glomerulonephritis / H. Peters, W. A. Border, N. A. Noble // Kidney Intern. – 1999. – Vol. 55. – P. 2264-2273.

252. Celermajer D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.

253. Рогоза А. Н. Измерение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью / А. Н. Рогоза, А. Р. Заирова, Е. В. Ощепкова // Терапевтический архив. – 2008. - № 4. – С. 29-33.

254. Groner J. Pediatric precursor of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents / J. Groner, J. Joshi, J. Batter // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 1683-1691.

255. Raitakari O. T. Flow-mediated dilatation / O. T. Raitakari, D. S. Celemajer // J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 50. – P. 397-404.

256. Cottone S. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension / S. Cottone, L. Vadala, M. Guarnery // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23 (suppl. 2). – P. S58.

257. Sung K. C. High sensitivity C-reactive protein in an independent resk factor for essential hypertension / K. C. Sung, Suh J. Y., Kim B. S. // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16. – P. 429-433.

258. Conen D. Patient with never treated white coat hypertension to have increased concentrations of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein / D. Conen, B. Martina, A. P. Perruchoud // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. S199.

259. Cifcova R. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. A population study / R. Cifcova, J. Frohlich, Z. Skodova // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. S262.

260. Aziz N. Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood / N. Aziz, J. L. Fahey, R. Detels // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2003. – Vol. 10. – P. 652-657.

261. Jalal I., C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? / I. Jalal, S. Devaraj, S. K. Venugopal // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 1-6.

262. Pepys M. B. The renaissance of C reactive protein / M. B. Pepys, A. Berger // BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 4-5.

263. Ridker P. M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. E. Buring // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 836-843.

264. Дмитриев В. А. С-реактивный белок и артериальная гипертония: существует ли связь? / В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова, В. Н. Титов // Терапевтический архив. – 2006. - № 5. – С. 86-89.

265. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, T. H. Edvard // Circulation. – 2004. – Vol. 102. – P. 2165-2168.

266. Koffer S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffer, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 108. – P. 205-213.

267. Szalai A. J. The biological functions of C-reactive protein / A. J. Szalai // Vasc. Pharmacol. – 2002. – Vol. 39. – P. 105-107.

268. Sternic L. C-reactive protein relaxes human vessels in vitro / L. Sternic, S. Samee, H. V. Shaff // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22. - P. 1865-1868.

269. Hingorani A. D. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans / A. D. Hingorani, J. Cross, A. Kharbanda // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 994-999.

270. Sinisalo J. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease / J. Sinisalo, J. Paronen, K. J. Matilla // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 149. – P. 403-411.

271. Clapp B. R. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide biovailability / B. R. Clapp, G. M. Hirschfield, C. Storry // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1530-1536.

272. Perticone F. Inflammation mediates the link between endothelial dysfunction and mild to moderate renal insufficiency in essential hypertension / F. Perticone, R. Maio, G. Tripepi // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. S178.

273. Arenillas J. F. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-arthery occlusive disease / J. F. Arenillas, J. Alvarez-Sabin, C. A. Molina // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2463-2468.

274. Визир В. А. Провоспалительная активация и сосудистый ремоделинг у больных гипертонической болезнью в динамике терапии аторвастатином и кандесартаном / В. А. Визир, А. В. Полякова, А. В. Демиденко // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 9-11.

275. Oben J. A. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters / J. A. Oben // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 438-445.

276. Williams E. J. Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis in vivo / E. J. Williams // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 577-583.

277. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 209-218.

278. Wells R. G. Cellular sources of extracellular Matrix in Hepatic fibrosis / R. G. Wells // Clin. Liver. Dis. – 2008. – Vol. 12. – P. 759-768.

279. Kisseleva T. Mechanisms of Fibrogenesis / T. Kisseleva, D. A. Brenner // Exp. Biol. And Medicine. – 2008. – Vol. 233. – P. 109-122.

280. Волошина О. О. Роль системи інтерферону у патогенезі ендотеліальної дисфункції / О. О. Волошина, С. Л. Рибалко // Лікарська справа. – 2008. – № 5-6. – С. 24-28.

281. Shimizu K. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms / K. Shimizu, R. N. Mitchell, P. Libby // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol.26. – P. 987-994.

282. Yamaguchi Y. Expression of type I interferon receptor in liver and peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C patients / Y. Yamaguchi, K. Hino, D. Fujiwara // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47 (7). – P. 1611-1617.

283. Андрейчин М. А. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С / М. А. Андрейчин, В. В. Кубацький // Інфекційні хвороби. – 2006. - № 4. – С. 29-33.

284. Щекотова А. П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А. П. Щекотова, В. В. Щекотов, И. А. Булатова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. - № 10. – С. 24-26.

285. Виноградов Н. А. Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / Н. А. Виноградов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. - № 1. – С. 74.

286. Щекотова А. П. Дисфункция и повреждение эндотелия при гепатобилиарной патологии / А. П. Щекотова // Уральский медицинский журнал. – 2010. - № 1 (66). – С. 96-99.

287. Булатова И. А. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С / И. А. Булатова, В. В. Щекотов, А. П. Щекотова // РЖГГК. – 2009. - № 3. – С. 42-48.

288. Волосовец А. П. Патогенетическая терапия постинфекционного астенического синдрома при вирусных заболеваниях / А. П. Волосовец, С. А. Крамарев, С. П. Кривопустов // Здоров'я України. – 2009. - №22. – С. 62-63.

289. Кашуба Э. А. К вопросу о едином механизме патогенеза инфекционных заболеваний / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, М. Д. Орлов // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 110.

290. Ярилин А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин // М.: Медицина, 1999. – 604 с.

291. Резников А. Г. Эндокринологические аспекты стресса / А. Г. Резников, В. П. Комиссаренко // Международный эндокринологический журнал. – 2007. - №4 (10). – С.11-17.

292. Лаповец Л. Е. Нейро-эндокринно-иммунные взаимоотношения под влиянием физической нагрузки / Л. Е. Лаповец, Б. Д. Луцин // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 187.

293. Соколова Е. Д. Эмоциональный стресс: психологические механизмы, проявление, терапія / Е. Д. Соколова, Ф. Б. Березин, Т. В. Барлас // Materia Medica. – 1996. – Т. 9, №1. – С. 52-56.

294. Бурлака Е. В. Стресс и его роль в формировании дисгормональных нарушений репродуктивного здоровья / Е. В. Бурлака // Здоров'я України. – 2007. - №10/1. – С. 82.

295. Псеунок А. А. Механизмы адаптации / А. А. Псеунок // Успехи современного естествознания. – 2008. - №4. – С. 32-33.

296. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение // Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 524 с.

297. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Forse of European Society of Cardiology and The North

American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.

298. Рябыкина Г. В. Вариабельность ритма сердца. / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев // М.: Стар'КО, 1998. – 200 с.

299. Писарук А. В. Вариабельность ритма сердца и периферического кровотока: спектральный анализ // А. В. Писарук // Мікроциркуляція та її вікові зміни: ІІ міжнародна наукова конференція. – Київ, 2002. – С. 250-251.

300. Akselrod S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control / S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel // Science. – 1991. – Vol. 213. – P. 220-222.

301. Pagani M. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog / M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti // COT Res. – 1986. – Vol. 59. – P. 178-193.

302. Pomeranz M. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis / M. Pomeranz, R. J. B. Macaulay, M. A. Caudill // Am. J. Physiol. – 1985. – Vol. 248. – P. H151-H153.

303. Bigger I. T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction / I. T. Bigger, J. L. Fleiss, R. C. Steinman // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 167-171.

304. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 59. – P. 256-262.

305. Дабровски А. Суточное мониторирование ЭКГ. / А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович // М.: Медпрактика, 2000. – 208 с.

306. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // М.: Медицина, 1997. – 208 с.

307. Цой Е. Г. Вариабельность сердечного ритма в оценке адаптационных процессов у новорожденных / Е. Г. Цой, Л. Н. Игишева, А. Р. Галеев // Педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 23-27.

308. Furlan R. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovariables during orthostatic stimulus / R. Furlan, A. Porta, F. Costa // Circulation. – 2000. – Vol. 29. – P. 886-892.

309. Малышева О. А. Изучение нервной регуляции сердечного ритма у больных ревматоидным артритом и рассеяным склерозом / О. А. Малышева, С. В. Труфакин, В. С. Ширинский // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 48-51.

310. Гоженко А. И. Особенности вегетативной регуляции углеводного гомеостаза у лиц, перенесших легкую закрытую черепно-мозговую травму / А. И. Гоженко, К. В. Топор // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 45-48.

311. Garrard C. S. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma / C. S. Garrard, A. Seidler, A. McKibben // Clin. Auton. Res. – 1992. – Vol. 2. – P. 105-111.

312. Терещенко И. В. Вегетативные нарушения при эндемическом зобе / И. В. Терещенко, Т. П. Голдырева, Е. А. Сандакова // Клиническая медицина. – 2002. – № 3. – С. 52-57.

313. Павлюченко М. І. Вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії на стан вегетативної нервової системи у вагітних з хронічним пієлонефритом за даними комп'ютерної кардіоінтервалографії / М. І. Павлюченко, А. В. Жарких, Ю. М. Колесник // Акушерство та гінекологія. – 2002. – № 5. – С. 67-70.

314. Оганезова И. А. Психосоматические соотношения и вегетативная регуляция системной гемодинамики при язвенной болезни у жителей Европейского Севера / И. А. Оганезова, Е. В. Казакевич, С. В. Белобородова // Клиническая медицина. – 2004. – № 1. – С. 45-47.

315. Калакутский Л. И. Мониторинг параметров вариабельности сердечного ритма в медицине критических состояний / Л. И. Калакутский, Э. С. Манелис // Медицина, фармация. – 2001. – № 14. – С. 18-21.

316. Лишенюк С. А. Розлади вегетативного гомеостазу при дифтерії у дітей / С. А. Лишенюк // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 5-6 травня 2004 року, м. Тернопіль. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 336-337.

317. Кузнєцов С. В. Вегетативний статус дітей, хворих на кишкові інфекції / С. В. Кузнєцов, О. М. Ольховська, М. М. Закревський // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України, 25-27 вересня 2002 року, м. Одеса. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 35-36.

318. Михайлова А. М. Оцінка діагностичної цінності показників імунного, вегетативного і серцево-судинного гомеостазу в дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні вірусні інфекції / А. М. Михайлова, В. Р. Гайдай // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України, 25-27 вересня 2002 року, м. Одеса. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 43-44.

319. Василенко Е.П. Клинико-патогенетическое значение вегетативных нарушений при вирусном гепатите А у детей: Автореф. дис. … к. мед. н. – Киев, 1988. – 18 с.

320. Денисенко Л. Н. Вегетативные нарушения у больных вирусными гепатитами по данным вариационной пульсометрии / Л. Н. Денисенко, Г. И. Гневашева // Врачебное дело. – 1989. – № 11. – С. 13-15.

321. Забирник А. В. Состояние вегетативного гомеостаза при вирусных гепатитах у детей / А. В. Забирник // Український медичний часопис. – 2000. – № 3. – С. 92-94.

322. Фурик О. О. Динаміка спектральних показників варіабельності ритму серця у хворих на гострий гепатит В / О. О. Фурик, О. В. Рябоконь // Патологія. – 2009. – № 2. – С. 114-115.

323. Frith J. Autonomic dysfunction in chronic Liver Disease / J. Frith, J. Newton // Liver International. – 2009. – Vol. 29 (4). – P. 483-489.

324. Jones D. E. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient / D. E. Jones , N. Bhala // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 536-541.

325. Autonomic nervous dysfunction in patients with liver cirrhosis using 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and spectrum analysis of heart-rate variability / A. Iga, M. Nomura, Y. Sawada [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 18 (6). – P. 651-659.

326. Abraldes J. G. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state / J. G. Abraldes ,Y. Iwakiri // Am. J. Physiol-Gastrointest. Liver Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 980-987.

327. Юлдашева Г. Р. Состояние вегетативной нервной системы у больных хроническим гепатитом / Г. Р. Юлдашева, Ф. И. Хамрабаева, Ф. М. Туляганова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. - №1. – С. 119.

328. Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction / J. Osztovits, T. Horvath, M. Abonyi [et al.] // Liver International. – 2009. – Vol. 29 (10). – P. 1473-1478.

329. Алексеева Н. Н. Клинико-инструментальная характеристика нарушений функции сердечно-сосудистой системы в условиях хронического инфицирования вирусом гепатита С / Н. Н. Алексеева, Ю. М. Амбалов, В. П. Терентьев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.. – 2009. - №1. – С. 26.

330. Рябоконь О. В. Показники нейрогуморальної регуляції у хворих на хронічний гепатит С при різних стадіях фіброзу печінки / О. В. Рябоконь // Хвороби печінки в практиці клініциста: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 1-2 березня 2007 р., Харків. – С. 257-258.

331. Coelho L. Autonomic function in chronic liver disease assessed by Heart Rate Variability Study / L. Coelho, S. Saraiva // Rev. Port. Cardiol. – 2001. – Vol. 20 (1). – P.25-36.

332. Bajaj B. K. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis / B. K. Bajaj, M. P. Agarwal, B. Krishna Ram // Postgraduate Medical J. – 2003. – Vol. 79. – P. 408-411.

333. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis related to the presence and degree of hepatic encephalopaty / A. R. Mani, S. Montagnese, C. D. Jackson [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – Vol. 296 (2). – P. 330-338.

334. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium / S. Genovesi, D. M Prata Pizzala, M. Pozzi [et al.] // Clin. Sci (Lond.). – 2009. – Vol. 116 (12). – P. 851-859.

335. Prevalence of autonomic dysfunction in carrhotic and noncirrhotic portal hypertension / M. Rangari, S. Sinha, D. Kapoor [et al.] // Am. J. of Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97 (3). – P. 707-713.

336. Dumcke C. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension / C. Dumcke, S. Moller // Scand. J. of Clin. and Labor. Investig. – 2008. – Vol. 68 (6). – P. 437-447.

337. Smith J. J. Measuring the quality of life in patient with ulcers / J. J. Smith, M. G. Guest, R. M. Greenhalgh // Journal Vase. Surg. – 2000. – Vol. 31. – P. 642-649.

338. Симоненко В. Б. Качество жизни у кардиологических больных / В. Б. Симоненко, В. И. Стеклов // Клиническая медицина. – 2007. – Vol. 3. – P. 11-15.

339. Кривенко В. І. Якість життя як ефективний об’єктивний критерій діагностики та лікування у сучасній медицині / В. І. Кривенко, Т. Ю. Гріненко, І. С. Качан // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 91-96.

340. Ягенський А. В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А. В. Ягенський, І. М. Січкарук // Внутрішня медицина. – 2007. - № 3. – С. 21-30.

341. Лехан В. М. Якість життя як критерій якості медичної допомоги / В. М. Лехан, О. Л. Зюков, А. В. Іпатов // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2006. - № 3. – С. 95-100.

342. Клименко В.І. Хвороби системи кровообігу: стан здоров'я та перспективи змін / В.І. Клименко, А.В. Коваленко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. - № 1 (82). – С. 23-25.

343. Ибатов А. Д. Особенности течения ишемической болезни и качество жизни больных с различным уровнем тревожных нарушений / А. Д. Ибатов // Терапевтический архив. – 2007. - № 12. – С. 35-38.

344. Сидорчук Л. П. Якість життя і тривожність хворих на ессенціальну гіпертензію, зміни під впливом лікування / Л. П. Сидорчук, Г. В. Дроздовська, Г. М. Никифорчук // Одеський медичний журнал. – 2007. - № 2. - С. 43-47.

345. Бурсиков А. В. Типы отношения к болезни, качество жизни и приверженность к лечению в дебюте гипертонической болезни / А. В. Бурсиков, Ю. С. Тетерин, О. В. Петрова // Клиническая медицина. – 2007. - № 8. С. 44-46.

346. Захараш М. П. Качество жизни онкологических больных / М. П. Захараш, Р. Н. Абу Шамсия, А. Ю. Иоффе // Лікарська справа. – 2007. - № 4. – С. 8-11.

347. Левин О. С. Качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами / О. С. Левин, М. М. Сагова, Л. В. Голубева // Российский мед журнал. – 2006. - № 3. – С. 25-28.

348. Pell J. P. Quality of life following lower limb ampul peripheral arterial disease / J. P. Pell, P. T. Dounan, F. G. Fowkers // Eur. J. Vase. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 440-451.

349. Hernandez-Osma E. Impact of treatment on the quality of life with critical limb ischemia / E. Hernandez-Osma, M. A. Cairols, X. Marti // Eur. J. Vase. Ei Surg. – 2002. – Vol. 23. – P. 491-494.

350. Corcoran W. E. Quality of life as an outcome-based evaluation of coronary artery bypass graft critical paths using the SF-36 / W. E. Corcoran, C. F. Durham // Qual. Manag. Helth. Care. – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 72-81.

351. Mihaila V. General Population Norms for Romania using the Short Form 36 Health Survey (SF-36) / V. Mihaila. D. Enachescu, C. Davila // QL News Letter. – 2001. - № 26. – P. 17-18.

352. Ware J. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey / J. Ware, M. Kosinski, J. Dewey // Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated, 2000. – 120 p.

353. Ганжий В. В. Качество жизни пациентов с торофическими язвами различного генеза до и после аутодермопластики / В. В. Ганжий, П. Ю. Танцура // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 7-9.

354. Недельская С. Н. Качество жизни детей, больных поллинозом / С. Н. Недельская, Т. Г. Бессикало, С. В. Михальчик // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 25-28.

355. Злоказова М. В. Особенности психологического статуса больных с гастроеэнтерологической патологией / М. В. Злоказова, А. К. Мартусевич, А. Н. Кошкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 2. – С. 18-21.

356. Engel G. L. Psychological aspects of gastrointestinal disorders / G. L. Engel // American handbook of psychiatry. – 1995. – P. 653-692.

357. Кривенко В. І. Якість життя хворих на гіпертонічну хворобу і цукровий діабет / В. І. Кривенко, Т. Ю. Гріненко, І. С. Качан // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 9-10.

358. Дудник О. В. Качество жизни и возможность его улучшения у больных хроническими гепатитами В и С. Автореф.дис…к.мед.н. – Москва, 2013. – 14.01.09 – инфекционные болезни. – 22 с.

359. Afaf Abd EIAziz Basal Studying the quality of life of chronic hepatitis C patients and the associated factors / Afaf Abd EIAziz Basal, E. Kamel, H. Nafady // Journal of American Science. – 2011. – Vol. 7. – P. 649-655.

360. Кулырова Б. М. Качество жизни больных гепатитом С при разных видах лечения / Б. М. Кулырова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 3. – С. 36-38.

361. Rodger A. J. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life / A. J. Rodger, D. Jolley, S. C. Thompson // Hepatiligy. – 1999. – Vol. 30. – P. 1299-1301.

362. Foster G. R. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis / G. R. Foster, R. D. Goldin, H. C. Thomas // Hepatology. – 1998. – Vol. 1. – P. 209-212.

363. Bonkovsky H. L. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy / H. L. Bonkovsky, J. M. Woolley and the Consensus Interferon Study Group // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 264-270.

364. Cacoub P. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis / P. Cacoub, O. Lidove, T. Maisonobe // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 3317-3326.

365. Della Rossa A. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia / A. Della Rossa, A. Tavoni, C. Baldini // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 13. – P. 231-237.

366. Batisse D. Sustained exacerbation of cryoglobulinemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon-alfa / D. Batisse, M. Karmochkine // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 701-703.

367. Beuthien W. Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature / W. Beuthien, H.U. Mellinghoff // Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 30. – P. 369-371.

368. Kimyai-Asadi A. Mixed cryoglobulinemia secondary to interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature / A. Kimyai-Asadi, K. Gohar, P. Kang // J. Drugs. Dermatol. – 2002. – Vol. 1. – P. 72-75.

369. Cacoub P. PEGylated interferon alfa 2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis / P. Cacoub, D. Saadoun, N. Limal // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 911-915.

370. Roccatello D. Long-term effects of anti-CD monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis / D. Roccatello, S. Baldovino, D. Rossi // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 3054-3061.

371. Ramos-Casals M. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Ramos-Casals, O. Trejo, M. Garcia-Carrasco // Reumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 818-828.

372. Rituximab combined with Peg-Interferon-Ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis / D. Saadoun, M. Resche-Rigon, D. Sene [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 1431-1436.

373. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia / C. Ferri // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – Vol. 3 (25). – P. 2365-2370.

374. Cacoub P. Treatment of hepatitis C virus-related systemicvasculitis / P. Cacoub, D. Saadoun, D. Sene // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 32. – P. 2078-2082.

375. Schamberg N. J. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: pathogenesis, clinical manifestations, and new therapies / N. J. Schamberg, G. V. Lake-Bakaar // Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 3 (9). – P. 695-703.

376. Saadoun D. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis / D. Saadoun, M. Rosenzwajg, F. Joly // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365. – P. 2067-2076.

377. Деклараційний патент на корисну модель 13766. Україна МПК (2006). Спосіб терапії хворих на хронічні вірусні гепатити В і С з проявами системних васкулітів / Герасун Б. А., Чопяк В. В., Ворожбит О. Б. –№ u200509993; Заявл. 24.10.2005; Опубл. 17.04.2006. – Бюл. № 4. – 17.04.06.

378. Forton D. M. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patient with mild liver disease / D. M. Forton, H. C. Thomas, C. A. Murphy // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 433-439.

379. Андрейчин М. А. Урсодезоксихолева кислота у патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки / М. А. Андрейчин, О. В. Рябоконь // Сучасні інфекції. – 2007. – № 1. – С. 30-35.

380. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская // Укр. мед. часопис. – 2011. - № 5. – С. 97-109.

381. Perez-Vizcaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Andriantsitohaina // Free Radic. Res. – 2006. – Vol. 40. – P. 1054-1065.

382. Brunner H. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J. R. Cockcroft, J. Deanfield // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 233-246.

383. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 2798-2800.

384. Loscalzo J. Symposium on Arginine: Conference Summary / J. Loscalzo, S. M. Morris // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134. - P. 2896-2897.

385. Marchesi C. Role of the rennin-angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E. L. Schiffrin // Trends. Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 29. – P. 367-374.

386. Csiszar A. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappa B / A. Csiszar, M. Wang, E. G. Lakatta // J. Appl. Physiol. – 2008. – Vol. 105. – P. 1333-1341.

387. Lyons C. R. The role of nitric oxide in inflammation / C. R. Lyons // Adv. – 1995. – Vol. 60. – P. 323-371.

388. Brune B. The role of nitric oxide in cell injury // B. Brune, U. K. Messmer, K. Sandau // Toxicol. Lett. – 1995. – Vol. 82-83. – P. 233-237.

389. Wink D. A. Nitric oxide protects against cellular damage by reactive oxygen species / D. A. Wink, J. A. Cook, R. Pacelli // Toxicol. Lett. – 1995. – Vol. 82-83. – P. 221-226.

390. Morris C. R. Dysregulated arginine methabolism, hamolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / C. R. Morris, G. J. Kato, M. Poljakovic // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 81-90.

391. Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / D. Tousoulis, R. H. Boger, C. Antoniades // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 274-283.

392. Tang K. M. Regulator of protein signaling-2 mediates vascular smooth muscle relaxation and blood pressure / K. M. Tang, R. P. Wang, P. Lu // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 1506-1512.

393. Wu G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S. M. Morris // Biochem. J. – 1998. – Vol. 336. – P. 1-17.

394. Zweier J. L. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems / J. L. Zweier, A. Samouilov, P. Kuppusamy // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1411. – P. 250-262.

395. Vasquez-Vivar J. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors / J. Vasquez-Vivar, B. Kalyanaraman, P. Maratsek // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 9220-9225.

396. Ijaz S. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / S. Ijaz, M. C. Winslet, A. M. Seifalian // Microvascular Research. – 2009. – Vol. 78. – P. 206-211.

397. Leung T. M. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis / T. M. Leung // Int. J. Exp. Pathol. – 2008. – Vol. 89. – P. 241-250.

398. Рябоконь Ю. Ю. Сучасні уявлення про позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконь // Інфекційні хвороби. – 2012. - № 2 (68). – С. 76-81.

399. Сучасні підходи до лікування хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів / Рябоконь Ю. Ю., Машко О. П., Абрамов А. В. [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2013. - № 2 (77). – С. 67-69.

400. Чистова Л. В. Новая классификация хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994) и основные принципы их патогенетической терапии / Л. В. Чистова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. - № 3. – С. 55-61.

401. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatology. – 1996. – Vol. 24 (2). – P. 289-293.

402. Scoazec J. Y. Liver biopsy: Which role in patient management? / J. Y. Scoazec // Ann. Pathol. – 2010. – Vol. 30. – P. 464-469.

403. Poynard T. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest) and transient elastography / T. Poynard // Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – P. 706-714.

404. Константинова Н. А. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов / Н. А. Константинова, А. Ю. Кирсанов // Лабор. дело. – 1989. - №11. – С. 62-65.

405. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаботропными глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток – зёрен мозжечка / Н. В. Горбунов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 7. – С. 40–48.

406. Шведт Г. Спектрофотометрические методы в неорганическом анализе : пер. с англ. / Г. Шведт. – М. : Мир, 1984. – 252 с.

407. Groner J. Pediatric precursor of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents / J. Groner, J. Joshi, J. Batter // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 1683-1691.

408. Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк // РЕАЛЬНОЕ ВРЕМЯ / Изд. 2-е доп. и перераб. - Москва, 2003. – 324 с.

409. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / C. Mary, M.D. Corretti, M.D. Anderson [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. - Vol. 39, Issue 2. – P. 257-265

410. Cardiolab 2000 для Windows 98: Электрокардиографический диагностический комплекс // Руководство пользователя. – Харьков, 2000. – 123 с.

411. Hernandez-Osma E. Impact of treatment on the quality of life with critical limb ischemia / E. Hernandez-Osma, M. A. Cairols, X. Marti // Eur. J. Vase. Ei Surg. – 2002. – Vol. 23. – P. 491-494.

412. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва – М., МедиаСфера, 2002ю – 312 с.

413. Столяров Г. С. Статистика охорони здоров’я : навч.-метод. посібник / Г. С. Столяров, Ю. В. Вороненко, М. В. Голубчиков. – К. : КНЕУ, 2000. – 187 с.

414. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – М. : Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

415. Рябоконь Ю. Ю. HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська лімфома / Ю. Ю. Рябоконь, Б. Б. Самура, Ю. О. Шатовський // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 1 (63). – С. 81-84.

416. Рябоконь Ю.Ю. Особливості ураження нирок у хворих на хронічний гепатит С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні

спостереження) / Ю. Ю. Рябоконь, В. О. Туманський, Т. Г. Светличенко // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2 (64). – С. 25- 29.

417. Рябоконь Ю. Ю. Клінічна характеристика позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 3. - С. 43-44.

418. Рябоконь Ю. Ю. HCV-асоційовані ураження щитоподібної залози у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь // Запорожский медицинский журнал. – 2012. - № 1 (70). – С. 26-27.

419. Рябоконь Ю. Ю. Випадок HCV-асоційованої імунної тромбоцитопенії у хворого на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь // Патологія. – 2012. - № 1 (24). – С. 101-102.

420. Рябоконь Ю. Ю. Клінічні особливості HCV-асоційованих уражень нервової системи у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. - № 2 (9). – С. 121-123.

421. Рябоконь Ю. Ю. Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від інфікування різними генотипами вірусу та вірусного навантаження / Ю. Ю. Рябоконь // Патологія. – 2013. - № 2 (28). – С. 78-80.

422. Рябоконь Ю. Ю. Фіброзуючий альвеоліт як позапечінковий прояв в умовах системності уражень при хронічній HCV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконь, Д. П. Іпатова // Інфекційні хвороби. – 2014. - № 1 (75). – С. 101-105.

423. Рябоконь Ю. Ю. Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від морфологічних змін в печінці / Ю. Ю. Рябоконь, М. А. Андрейчин, В. О. Туманський // Інфекційні хвороби. – 2014. № 2 (76). – С. 14-18.

424. Рябоконь О. В. Деякі клінічні особливості хронічного гепатиту С у пацієнтів з позапечінковими проявами / О. В. Рябоконь, Д. П. Іпатова, Ю. Ю. Рябоконь // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та

терапії: матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України, 6-8 жовтня, 2010 року, Вінниця. – С. 95-96.

425. Рябоконь Ю. Ю. Особливості ураження щитоподібної залози у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь // Современные достижения медицинской и фармацевтической науки: Сборник тезисов I Международной интернет-конференции молодых ученых, 23-25 октября, 2012 года, г. Запорожье. – С. 82.

426. Рябоконь Ю. Ю. Роль аутоиммунных нарушений в развитии внепеченочных проявлений хронического гепатита С / Ю. Ю. Рябоконь // Georgian Medical News. – 2013. - № 4 (217). - С. 40-44.

427. Рябоконь Ю. Ю. Вміст ревматоїдного фактору IgM/IgG та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С / Ю. Ю. Рябоконь // Гепатологія. – 2012. - № 1 (15). – С. 78-82.

428. Рябоконь Ю. Ю. Автоімунні порушення у хворих на хронічний гепатит С із різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконь // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 80-83.

429. Рябоконь Ю. Ю. Вміст ревматоїдного фактору IgM в сироватці крові хворих на хронічну HCV-інфекцію з різним ступенем виразності кріоглобулінемічного синдрому / Ю. Ю. Рябоконь // Медицина та фармація XXI століття: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 19-20 квітня, 2012 року, м. Запоріжжя. – С. 140-141.

430. Рябоконь Ю. Ю. Роль імунологічних порушень у розвитку змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь, М. А. Андрейчин, Д. П. Іпатова // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, 3-4 жовтня, 2013 року, м. Алушта. – С. 150-152.

431. Рябоконь Ю. Ю. Роль дисфункции эндотелия в прогрессировании фиброза печени и манифестации криоглобулинемического

синдрома при хроническом гепатите С / Ю. Ю. Рябоконь // Georgian Medical News. – 2013. - № 7-8 (220-221). - С. 34-38.

432. Рябоконь Ю. Ю. Вміст нітритів у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів / Ю. Ю. Рябоконь, М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2011. - № 3 (65). – С. 15-17.

433. Рябоконь Ю. Ю. Взаємозв'язки показників ендотелійзалежної функції ендотелію та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов // Запорожский медицинский журнал. – 2012. - № 2 (71). – С. 52-55.

434. Рябоконь Ю. Ю. Стан ендотелійзалежної функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію з позапечінковими проявами / Ю. Ю. Рябоконь // Інфекційні хвороби. – 2012. - № 4 (70). – С. 26-33.

435. Рябоконь Ю. Ю. Стан ендотелійзалежної вазодилятації плечової артерії у хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С / Ю. Ю.Рябоконь, М. А. Андрейчин, М. Ю. Колесник // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 19-20 травня, 2011 року, м. Суми. – С. 51-52.

436. Рябоконь Ю. Ю. Вміст ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з різним ступенем змішаної кріоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконь // Природно-осередкові інфекції: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня, 2012 року, м. Ужгород. – С. 282-284.

437. Рябоконь Ю. Ю. С-реактивний протеїн у хворих на хронічний гепатит С залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконь // Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 15-16 травня, 2014 року, м. Запоріжжя. – С. 133.

438. Рябоконь Ю.Ю. Прогностична значимість лабораторних параметрів в оцінці ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного

кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С / Ю.Ю. Рябоконь, М.А. Андрейчин // Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів. – Харків - Тернопіль, жовтень, 2014 року. – С. 170-172.

439. Рябоконь Ю. Ю. Клинико-патогенетическая роль функционального состояния вегетативной нервной системы в прогрессировании смешанной криоглобулинемии при хроническом гепатите С / Ю. Ю. Рябоконь // Georgian Medical News. – 2013. - № 11 (224). - С. 51-55.

440. Рябоконь Ю. Ю. Качество жизни больных хроническим гепатитом С при разной степени выраженности смешанной криоглобулинемии / Ю. Ю. Рябоконь // Georgian Medical News. – 2014. - № 4 (229). – С. 48-52.

441. Рябоконь Ю. Ю. Показники якості життя у хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами / Ю. Ю. Рябоконь // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 38-39.

442. Рябоконь Ю. Ю. Показники функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами / Ю. Ю. Рябоконь // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 48-50.

443. Рябоконь Ю. Ю. Взаємозв’язки показників якості життя та функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих з поза печінковими проявами HCV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконь // Biomedical and biosocial anthropology. – 2012. - № 19. – С. 179-181.

444. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконь // Інфекційні хвороби. – 2012. - № 1 (67). – С. 31-39.

445. Рябоконь Ю. Ю. Динаміка змін спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих з позапечінковими проявами

хронічного гепатиту С на фоні лікування L-аргініном / Ю. Ю. Рябоконь // Запорожский медицинский журнал. – 2012. - № 3 (72). – С. 12-14.

446. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконь // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. - № 3 (26). – С. 8-14.

447. Патент на корисну модель 71715. Україна, МПК (2012.01). Спосіб вибору тактики патогенетичного лікування хронічного гепатиту С / Рябоконь Ю.Ю. - № u 2012 00010; Заявл. 03.01.2012; Опубл. 25.07.2012. – Бюл. № 14.

448. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконь // Неінтенсивна інфузійна терапія у фтизіопульмонології та інших галузях медицини: Матеріали наукового симпозіуму, 27-28 вересня, 2012 року, м. Донецьк. – Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. - № 3 (26) – 4 (27). – С. 18.

449. Рябоконь Ю. Ю. Спосіб вибору тактики патогенетичного лікування хронічного гепатиту С (реєстр. № 64/38/13) // Реєстр галузевих нововведень МОЗ України № 38-39 2013 року.

450. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus / D. Lavanchy // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17. – P. 107-115.

451. WHO, Factsheet № 164, July 2013. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/, accessed January 5, 2014.

452. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel / M. Cornberg, H. A. Razavi, A. Alberti [et al.] // Liver Int. – 2011. – Vol. 31. – P. 30-60.

453. Голубовская О. А. Скрытая эпидемия / О. А. Голубовская // Участковый врач. – 2014. - № 2. – С. 2-5.

454. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression / A. John-Baptiste, M. Krahn, J. Heathcote [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 245-251.

455. Grebely J. What is killing people with hepatitis C virus infection? / J. Grebely, G.J. Dore // Semin. Liver. Dis. – 2011. – Vol. 31. – P. 331-339.

456. Hep-Net. Initial presentation of acute htpatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV-infection / M. Vogel, K. Deterding, J. Wiegand [at al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49. – P. 317-319.

457. A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia in Germany / S. M. Weiner, T. Berg, C. Berthold [at al.] // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 29. – P. 375-384.

458. Angello V. A role of hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia / V. Angello, R. Chung, L. Kaplan // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1490-1495.

459. Gumber S. C. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations / S. C. Gumber, S. Chopa // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 123 (8). – P. 615-620.

460. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis / A. Tarantino, M. Campise, G. Banfi [et al.] // Kidney Int. – 1995. – Vol. 47. – P. 618-623.

461. B-cells and mixed cryoglobulinemia / C. Ferri, A. Antonelli, M. T. Mascia [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2007. – Vol. 7. – P. 114-120.

462. Extrahepatic manifestations of the Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for clinical approach // Dig. Liver Dis. – 2007. – Vol. 39. – P. 2-17.

463. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association / S. Fargion, A. Piperno, M. D. Cappellini [et al.] // Hepatology. – 1992. – Vol. 16. – P. 1322-1326.

464. Low prevalence of hepatitis C infection virus in porphyria cutanea tarda in Germany / U. Stolzel, E. Kostler, C. Koszka [et al.] // Hepatology. – 1995. – Vol. 21. – P. 1500-1503.

465. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan / Y. Nagao, M. Sata, K. Tanikawa [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 25. – P. 910-914.

466. Gandolfo S. Lichen planus and hepatitis C virus infection / S. Gandolfo, M. Carrozzo // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2002. – Vol. 48. – P. 89.

467. Marcucci F. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities / F. Marcucci, A. Mele // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 1792-1798.

468. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study / A. Mele, A. Pulsoni, E. Bianco [et al.] // Blood. – Vol. 102. – P. 996-999.

469. Non-Hodgkin lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection / A. S. Duberg, M. Nordstrom, A. Torner [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 652-659.

470. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus / T. P. Giordano, L. Henderson, O. Chiao [at al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 2010-2017.

471. Clonal B-cells of HCV-associated mixed cryoglobulinemia patients contain exhausted marginal zone-like and CD21 low cells overexpressing Stra 13 / M. Visentini, M. Cagliuso, V. Conti [et al.] // European Journal of Immunology. – 2012 – Vol. 42. – P. 1468-1476.

472. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies / K. Matsuo, A. Kusano, A. Sugumar // Cancer. Sci. – 2004. – Vol. 95. – P. 745-752.

473. Hepatitis C virus infection among cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic B-cell non-Hodgkin's lymphomas / F. Silvestri, G. Barillari, R. Fanin [et al.] // Haematologica. – 1997. – Vol. 82. – P. 314-317.

474. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection / S. Aref, T. Sleem., N. El Menshawy [et al] // Hematology. – 2009. – Vol. 14. – P. 277-281.

475. Hepatitis C vireus associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study / A. J. Almedia, M. Campos-de-Magalhaes, M. Y. Okawa [et al.] // Ann. Hematol. – 2004. – Vol. 83. – P. 434-440.

476. Fibrosing alveolitis with hepatitis C-related cryoglobulinemia / L. Witte, J. Rupp, P. Heyer [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133 (14). – P. 709-712.

477. Bonetti B. Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinemia / B. Bonetti, M. Scardoni, S. Monaco // Virchows. Arch. – 1999. – Vol. 434. – P. 533-535.

478. Rafai M. A. The presentation of viral hepatitis C infection without cryoglobulinemia with a peripheral neuropathy. Five case reports / M. A. Rafai, I. Gam, H. Fadel // Rev. Neurol. – 2006. – Vol. 162 (5). – P. 623-627.

479. Thyroid disorders in chronic hepatitis C / A. Antonelli, C. Ferri, A. Pampana [et al] // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117. – P. 10-13.

480. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus-or-therapy-related? / E. Vezali, I. Elefsiniotis, C. Mihas [et. al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24. – P. 1024-1029.

481. Agnello A. Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective / A. Agnello // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 1375-1379.

482. De Rosa F. Observations on cryoglobulin testing: II. The association of oligiclonal mixed cryoglobulinemia with cirrhosis in patients infected with hepatitis C virus / F. De Rosa, G. Abel, V. Agnello // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36 (9). – P. 1956-1957.

483. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? / D. Siagris, M. Christofidou, A. Tsamandas [et al.] // J. Infect. – 2004. – Vol. 49 (3). – P. 236-241.

484. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis / Z. Kayali, V. E. Buckwold, B. Zimmerman [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 978-985.

485. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / W. N. Schmidt, J. T. Stapleton, D. R. La Brecque [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 737-744.

486. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / D. Saadoun, T. Asselah, M. Resche-Rigon [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43 (6). – P. 1337-1345.

487. Non-organospecific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis / P. Chretien, M. Chousterman, Abd. Alsamad [et al.] // J. Autoimmun. - 2009. - Vol. 32. - P. 201-205.

488. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers / L. J. Andrade, P. R. Santana de Melo, A. M. Atta [et al.] // Braz. J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 15, № 1.

489. Genomics and HCV-infection: progression of fibrosis and treatment response / E. Estrabaund, M. Vidaud, P. Marcellin [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P. 1110-1125.

490. Rivanera D. Porphyria cutanea tarda and relationship to HCV genotypes / D. Rivanera, D. Lilli // Microbiologica. – 1998. – Vol. 21. (4). – P. 329-334.

491. Romero-Gomes M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis / M. Romero-Gomes // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2006. – Vol. 98. – P. 605-615.

492. Sene D. Long term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus / D. Sene, P. Chilliani-Dalbin, V. Thibault // J. Reumatol. – 2004. – Vol. 31 (11). – P. 2199-2207.

493. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brasil / A. Vigani, M. Pavan, R. Tozzo [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 8. – P. 164.

494. Tarantino G. HCV-infection and chronic arthritis: Does viral replication matter? / G. Tarantino, A. Riccio // Hepat. Res. - 2006. – Vol. 35. – P. 238-241.

495. Inflammation biomarkers in chronic hepatitis C: association with liver histopathology, HCV genotype and cryoglobulinemia / M. Atta, M. Cabral, G. Santos [et al.] // Inflamm. Res. – 2012. – Vol. 61 (10). – P. 1101-1106.

496. Lenzi M. Haplotype HLA B8/DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia / M. Lenzi, M. Frisoni, W. Mantovani // Blood. – 1998. – Vol. 91 (6). – P. 2062-2066.

497. Cartozzo M. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus / M. Cartozzo, P. Celle, S. Gandolfo // Br. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 144. – P. 803-808.

498. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85 (4). – P. 356-361.

499. Dustin L. B. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C / L. B. Dustin, C. M. Rice // Ann. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 71-99.

500. Muratori P. Non-organ-specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C: clinical significance and impact on interferon treatment / P. Muratori , L. Muratori, G. Verucchi // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 1320-1326.

501. Himoto T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection / T. Himoto, T. Masaki // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – Sep. 5.

502. La Mura V. Von Willebrand factor levels predict clinical jutcome in patients with cirrhosis and portal hypertension / V. La Mura // Gut. – 2011. – Vol. 60 (8). – P. 1133-1138.

503. Ferlitsch M. Von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis / M. Ferlitsch // Hepatology. – 2012. – Vol. 56 (4). – P. 1439-1447.

504. Мікулець Л. В. Особливості порушень вегетативного гомеостазу у хворих на ревматоїдний артрит / Л. В. Мікулець, Н. М. Малкович // Патологія. – 2010. - № 3. – С. 107-109.

505. Inazumi T. Changes in autonomic nervous activity prior to spontaneous coronary spasm in patients with variant angina / T. Inazumi, H. Shimizu, T. Mine // Jpn. Circ. J. – 2000. – Vol. 64. – P. 197-201.

506. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / A. J. Van der Meer, B. J. Veldt, J. J. Feld [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – P. 2584-2593.

507. Zuckerman E. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed crioglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha / E. Zuckerman, D. Keren, G. Slobodin // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 27. – P. 2172-2178.

508. Kukla M. sPECAM-1 and sVCAM-1: Role on pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy / M. Kukla // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 2 (2). – P. 79-90.

509. Патент на корисну модель 60251. Україна, МПК (2011.01). Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С / Андрейчин М.А., Копча В.С., Ніколаєв В.Г., Дем’яненко В.В. - № u201015240; Заявл. 17.12.2010; Опубл. 10.06.2011. – Бюл. № 11.

510. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673-2678.

511. Suessenbacher A. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilatation with cardiovascular events / A. Suessenbacher, M. Frick, H.F. Alber // Vasc. Med. – 2006. – Vol. 11. – P. 239-244.

512. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation / C.R. Lyons // Adv. – 1995. – Vol. 60. – P. 323-371.

513. Böger R.H. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease / R.H. Böger, S.M. Bode-Böger, W. Thiele // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 1336-1344.

514. Lee C. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats / C. Lee, K. Channon, D.J. Paterson // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 149-155.

515. Brown-Borg H.M. Growth hormone administration to long-living dwarf mice alters multiple components of the anti-oxidative defense system / H.M. Brown-Borg, S.G. Rakoczy // Mech. Ageing. Dev. – 2003. – Vol. 124. – P. 1013-1024.