

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ»

РЯБОКОНЬ ЮРІЙ ЮРІЙОВИЧ

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

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

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Тернопіль – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Андрейчин Михайло Антонович**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Зінчук Олександр Миколайович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор **Мороз Лариса Василівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор **Чемич Микола Дмитрович**, Сумський державний університет МОН України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією.

Захист відбудеться 31 березня 2015 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.02 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 27 лютого 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

В.О. Синицька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність хронічного гепатиту С 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 (О.А. Голубовська, 2008; М.А. Андрейчин та співавт., 2010; М.-Н. Lee et al., 2012; P. Marcellin et al., 2014). За даними різних досліджень, частота позапечінкових проявів хронічного гепатиту С складає від 40 до 76 % (І.Я. Господарський, 2007; М. Khattab et al., 2010; R.H.A. Mohammed et al., 2010). У частини пацієнтів позапечінкові ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника (П.Е. Крель та співавт., 2009; D.V. Stefanova-Petrova et al., 2007).

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 (С. Ferri, 2008; E.D. Carles et al., 2009; D. Sansonno et al., 2009; М. Ramos-Casals et al., 2012). Для таких позапечінкових проявів, як гематологічні (В-клітинна неходжкінська лімфома, 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 (О.М. Зінчук, 2013; А. Testa et al., 2006; A.L. Zignego et al., 2008; G. Geri et al., 2010). Проте залишається ряд позапечінкових проявів, які реєструються при хронічному гепатиті С рідше, а роль HCV в їх розвитку на сьогодні розглядають як імовірну, однак це потребує додаткових, у тому числі вірусологічних, доказів (Т. Omura et al., 2005; M.J. Sanchez et al., 2008). Позапечінкові прояви хронічного гепатиту С 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 (R. K. Sterling et al., 2006; D. Saadoun et al., 2007).

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 хронічний гепатит С. Проте головне значення в розвитку позапечінкових проявів при цьому захворюванні має лімфотропність вірусу з переважною його локалізацією у В-лімфоцитах (V. Agnello et al., 2004; I. Castillo et al., 2005; A. M. Roque-Afonso et al., 2005). 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, а також змішаних криоглобулінів. Усе це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою позапечінкових проявів (H. Doi et al., 2012; L.E. Holz et al., 2012; G. Sautto et al., 2012). Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених проблемі хронічного гепатиту С, роль автоімунних порушень у формуванні позапечінкових проявів залишається практично не з'ясованою.

При хронічному гепатиті С розвиток автоімунних порушень призводить до відкладання в стінці дрібних судин імунних комплексів, основним компонентом яких є криоглобуліни. Крім того, доведена можливість низької реплікації HCV у деяких тканинах нелімфоїдного походження, у тому числі в ендотелії судин (B.B. Серов и соавт., 2004; C. Ferri et al., 2007). Вищезазначені механізми ураження ендотелію судин при хронічному гепатиті С 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 (Н.Ф. Авраменко и соавт., 2010). Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема оксид азоту, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції (H. Komai et al., 2008). 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 (P. Macdonald, 2008; T. Munzel et al., 2008). У деяких дослідженнях (W.M. Non et al., 2002; A. Wynn, 2008) показано, що дисбаланс між оксидом азоту 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 (A. Ройт и соавт., 2000; V. Chesnokova et al., 2002). За даними досліджень (J.F. Fleckenstein et al., 1996; S.M. Mc Cann et al., 2006; E.J. Carey et al., 2008), 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 (В.Т.Кірієнко, 2011; С. Farrell et al., 2013). Доведено, що у хворих на хронічний гепатит С емоційні розлади поряд із клінічними проявами обумовлюють зниження якості життя, що корелює з тяжким перебігом захворювання, та підвищують рівень смертності (А.А. Abdo, 2008; А. Basal et al., 2011). Однак наукових робіт щодо ролі вегетативної регуляції та якості життя хворих на хронічний гепатит С із позапечінковими проявами нами не знайдено.

Хворі з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С 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 хронічного гепатиту С обумовлює й наявність протипоказань до призначення противірусної терапії у значній кількості хворих (А. Esra et al., 2008; F. Dammacco et al., 2010).

У патогенетичному лікуванні пацієнтів із позапечінковими проявами хронічного гепатиту С немає єдиних підходів, при цьому в існуючих способах патогенетичної терапії цих хворих не враховується стан функції ендотелію (D. Saadoun, 2007; N.J. Schamberg et al., 2007).

Зазначене вище обумовлює необхідність удосконалення ранньої діагностики позапечінкових проявів хронічного гепатиту С 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 протівірусне 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 хронічного гепатиту С; динаміка біохімічних параметрів функції ендотелію у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді на комбіноване протівірусне лікування; ефективність комплексного патогенетичного лікування із додатковим застосуванням L-аргініну при хронічному гепатиті С зі змішаною кріоглобулінемією.

Методи дослідження: загальноприйняті методи клінічного й лабораторного обстеження хворих на хронічний гепатит С; 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); імуоферментні (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 отриманих результатів. Вперше отримано наукові дані щодо ролі порушення функції ендотелію у хворих на хронічний гепатит С 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 хронічного гепатиту С, зокрема сенсорної полінейропатії, синдрому Рейно, В-клітинної НХЛ, пізньої шкірної порфірії. Показано, що незалежним прогностичним фактором ризику маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С 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 хронічний гепатит С, 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 хронічний гепатит С, 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 хронічний гепатит С 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 хронічний гепатит С із позапечінковими проявами, які характеризуються широким спектром органонеспецифічних автоантитіл і високим вмістом циркулюючих імунних комплексів 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, ЦК. У хворих на хронічний гепатит С 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 протівірусне лікування хворих на хронічний гепатит С 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 хронічний гепатит С 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 хронічний гепатит С, спираючись на найбільш інформативні лабораторні показники: кількісний вміст змішаних кріоглобулінів, тромбоцитів, ендотеліну-1, RF-IgG, кардіоліпіну IgM, C-реактивного протеїну в сироватці крові, показника тимолової проби.

Розроблено рекомендації для прогнозування ризику маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С, 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 хронічний гепатит С збільшується на 39,9 %.

Розроблено та впроваджено у практику спосіб вибору тактики патогенетичного лікування хворих на хронічний гепатит С 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 ХХІ 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).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 324 сторінках (основний обсяг становить 268 сторінок) та складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який нараховує 515 наукових праць, з них кирилицею – 153, латиницею – 362. Дисертація ілюстрована 46 таблицями та 26 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження У дослідження було включено 305 хворих на хронічний гепатит С (ХГС), які лікувалися в гепатологічному центрі Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (КУ «ОІКЛ» ЗОР), в нефрологічному й гематологічному відділеннях Комунальної установи «Обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради за період 2009-2014 років. Чоловіків було 176, жінок – 129. Вік хворих від 19 до 60 років, у середньому $(42,1 \pm 0,7)$ року. Пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою згодою.

При діагностиці ХГС користувалися класифікацією хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994). Тривалість ХГС із моменту підтвердження діагнозу була від 1 до 17 років, у середньому склала $(4,3 \pm 0,2)$ років. Для підтвердження етіології гепатиту С методом імуноферментного аналізу визначали серологічні маркери гепатиту С (anti-HCVcor IgM, anti-HCVcor IgG, anti-HCV NS₃, anti-HCV NS₄, anti-HCV NS₅) та гепатиту В (HBsAg, anti-HBcorAg IgM, HBeAg) у лабораторії КУ «ОІКЛ» ЗОР (зав. лабораторії – к. біол. н. Гінзбург Р. М.) (Свідоцтво про атестацію № М92-12 від 24.12.2012 р.). Вірусологічні дослідження включали якісне виявлення в сироватці крові HCV-RNA з генотипуванням HCV та визначенням вірусного навантаження методом полімеразної ланцюгової реакції в лабораторії «Synevo» (ліцензія МОЗ України № 148 від 26.02.2014 р.).

Стадію фіброзу печінки та гістологічну активність визначали за шкалою METAVIR (French METAVIR Cooperative Study Group, 1994 р.) при гістологічному дослідженні гепатобіоптатів (морфологічне дослідження проведено в Університетській клініці Запорізького державного медичного університету, зав. кафедри патологічної анатомії д. мед. н., професором В. О. Туманським) або з використанням розрахункового тесту «Фібротест» (лабораторія «Synevo»).

Критеріями вилучення хворих із дослідження були такі: хворі, інфіковані іншими вірусами

гепатитів або вірусом імунодефіциту людини (визначення антитіл, за умов письмової згоди пацієнтів, проводили в лабораторії Центру СНІДу м. Запоріжжя); хворі з HCV-асоційованим цирозом печінки в стадії декомпенсації; відсутність згоди пацієнта на включення в дослідження.

Всім хворим на ХГС проводили комплексне традиційне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження в умовах КУ «ОКЛ» ЗОР та КУ «ОКЛ» ЗОР, що складалося з дослідження загального аналізу крові та загального аналізу сечі; біохімічних показників крові: концентрації загального білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гаммаглутаматтринспептидази, тимолової проби, протромбінового індексу, вмісту глюкози, креатиніну, сечовини, білкових фракцій, амілази, холестерину. Здійснювали ультразвукове дослідження (УЗД) органів гепатобіліарної системи.

Залежно від наявності клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії хворі на ХГС були розділені на групи: 68 пацієнтів, які не мали клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (I група); 105 хворих із наявністю лише біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії за відсутності її клінічних проявів (II група); 104 хворих із наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та окремих клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому (III група); 28 пацієнтів із наявністю біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії та клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (IV група).

Для діагностики ураження щитоподібної залози методом імуноферментного аналізу із використанням 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. Залежно від результатів цих досліджень хворі на ХГС були розділені на групи: 44 пацієнти з наявністю ураження щитоподібної залози; 180 хворих без ознак ураження щитоподібної залози.

Для діагностики інших позапечінкових проявів ХГС хворі за необхідністю були консультовані лікарями гематологами, нефрологами, дерматологами, ревматологами, неврологами.

Для оцінки впливу противірусної терапії на динаміку ознак змішаної кріоглобулінемії, функціональний стан ендотелію та спектральні параметри варіабельності ритму серця (BPC) у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді було проаналізовано результати відповідного лікування 19 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією. Противірусна терапія проводилася різними препаратами інтерферону (пегільовані інтерферон- α 2а або інтерферон- α 2b, стандартні інтерферони) з препаратами рибавіріну за загальноприйнятими схемами. На 12-му тижні лікування оцінювали формування ранньої вірусологічної відповіді, про яку свідчило

авіремія або зниження рівня віремії більш ніж на $2\lg_{10}$ 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, які не відповідали на противірусне лікування.

Усі пацієнти у період стаціонарного лікування в гепатологічному центрі одержували традиційне базисне лікування (діету № 5, інфузійну терапію, ентеросорбенти, лактулозу, гепатопротектори). Для підвищення ефективності базисної терапії хворим на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією призначали: L-аргініну гідрохлорид 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 лікування хворі були поділені на групи: 30 пацієнтів, які отримали базисну терапію та L-аргініну гідрохлорид і L-аргініну аспартат; 37 хворих, яким застосовували лише базисні засоби. Клінічне й лабораторне обстеження пацієнтів проводили в динаміці.

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); ЦІК (Hycult biotech, USA); С-реактивного протеїну (DRG, USA) методом імуоферментного аналізу з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методик, запропонованих виробниками, за допомогою аналізатора SIRIO S (Німеччина).

За допомогою спектрофотометра Libra S32PS (Німеччина) визначали вміст у сироватці крові змішаних кріоглобулінів (Н. А. Константинова и соавт., 1989), нітритів (Н. В. Горбунов, 1995). Хроматографічним методом визначали вміст L-аргініну в сироватці крові (Шведт Г., 1984).

Для оцінки ендотеліальної функції проводили УЗД плечової артерії згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з вивчення реактивності плечової артерії (С. Mary et al., 2002). Ендотелійзалежну вазодилатацію розраховували як відношення змін діаметра на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, виражаючи у відсотках. Згідно з загальноприйнятими стандартами, 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. за допомогою лінійного датчика з частотою 12 МГц на апараті “MyLab50 CV” (Італія).

Для оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи проводили аналіз ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії, застосовуючи електрокардіографічну діагностичну систему CardioLab-2000 за стандартною методикою, відповідно до протоколу Робочої групи Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології (1996 р.). Аналізували спектральні параметри ВРС: Total power, mc^2 – дисперсія

R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000-0,400 Гц (загальна потужність нейрогуморальної регуляції); VLF, mc^2 – потужність у діапазоні дуже низьких частот – 0,003-0,040 Гц (вплив гуморальних факторів); LF, mc^2 – потужність у діапазоні низьких частот 0,040-0,150 Гц (симпатична активність); HF, mc^2 – 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 – 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. 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.

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

Всі спеціальні дослідження здійснені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – д. мед. н., професор Абрамов А. В., свідоцтво про атестацію № 039/14 від 25.06.2014 р.).

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

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Статистична обробка проведена на кафедрі охорони здоров'я, соціальної медицини та лікарсько-трудової експертизи ЗДМУ (зав. кафедри – д. мед. н., професор Клименко В.І.).

Всі спеціальні результати досліджень представлені у вигляді $Me (Q_{25} - Q_{75})$, де Me – медіана, Q_{25} – нижній кuartиль, Q_{75} – верхній кuartиль. При порівнянні ознак у трьох та більше незалежних вибірках спочатку використовували аналіз за Краскелом-Уолісом, при наявності достовірних ($p < 0,05$) відмінностей проводили оцінку достовірності різниці ознак між вибірками за критерієм Манна-Уїтні. Для оцінки достовірності різниці якісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували метод χ^2 -квадрат (χ^2). Для оцінки достовірності різниці ознак між двома залежними вибірками застосовували критерій Вілкоксона. Ступень зв'язку між ознаками

оцінювали методом рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r), враховували характер і силу кореляційного зв'язку.

При статистичній обробці отриманих даних було застосовано також дискримінантний аналіз. Наведений метод був використаний із діагностичною метою для визначення найбільш інформативних лабораторних параметрів, зміни яких асоціюються з появою клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС. За результатами дискримінантного аналізу обчислювали лямбду Уїлкса та покроково виділяли найбільш інформативні лабораторні параметри, для яких рівень значимості за F-критерієм Фішера $p < 0,05$. У 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 НСV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому (ЛДФ₁) та відсутністю цих проявів (ЛДФ₀). Оцінка найбільш вірогідного віднесення хворого до певної групи проводилася за результатами такого порівняння і, якщо ЛДФ₀ > ЛДФ₁, то зміни зазначених параметрів асоціюються з низькою ймовірністю появи клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому, а при ЛДФ₀ < ЛДФ₁ – асоціюються з високою ймовірністю появи зазначених вище клінічних ознак.

Для оцінки прогностичної значимості окремих лабораторних параметрів у 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 $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами

При аналізі спектру позапечінкових проявів у 305 хворих на ХГС встановлено, що в більшості були біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії (237 – 77,7 %). Проте клінічні прояви змішаної кріоглобулінемії виявлено лише у частини пацієнтів: виражена постійна загальна слабкість (132 – 43,3 %), артралгії (111 – 36,4 %), ознаки судинної пурпури у вигляді геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (28 – 9,2 %), формування тріади Мельтцера (27 – 8,9 %). Ураження нирок із розвитком гломерулонефриту було діагностовано у 15 (4,9 %) пацієнтів. Ураження шкіри та слизових оболонок очей характеризувалося розвитком сухого синдрому (43 – 14,1 %), позапечінкові прояви дерматологічного характеру також були представлені розвитком червоного плоского лишая (8 – 2,6 %), пізньої шкірної порфірії (6 – 2,0 %), сітчастим ліведо (2 – 0,7 %) й вузловою еритемою (2 – 0,7 %). Позапечінкові прояви ХГС гематологічного характеру

характеризувалися розвитком В-клітинної НХЛ – у 4 (1,3 %) хворих та маніфестацією імунної тромбоцитопенії – у 1 (0,3 %). У 4 (1,3 %) пацієнтів з ХГС виявлено ураження нервової системи з розвитком сенсорної полінейропатії, синдром Рейно – у 5 (1,6 %). Серед позапечінкових проявів ендокринного характеру було зафіксовано розвиток цукрового діабету 2-го типу – у 24 (7,9 %) пацієнтів. Ознаки ураження щитоподібної залози були у 44 (19,6 %) пацієнтів з 225 обстежених на показники тиреоїдного статусу. Ураження легень – у 1 (0,3 %) хворого на ХГС.

Аналіз спектру позапечінкових проявів у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав, що серед хворих I групи кожний четвертий пацієнт мав астеновегетативні прояви у вигляді помірно вираженої слабкості, що виникала періодично, у поодиноких випадках розвинулися сухий синдром, червоний плоский лишай, вузлова еритема. Ураження щитоподібної залози було виявлено у кожного десятого пацієнта I групи. У пацієнтів II групи такі клінічні ознаки, як періодична помірна слабкість, сухий синдром, червоний плоский лишай, а також ураження щитоподібної залози, реєструвалися зі схожою частотою ($p > 0,05$), порівняно з хворими на ХГС I групи. Проте такі позапечінкові прояви, як пізня шкірна порфірія та цукровий діабет 2-го типу, з'явилися лише за умов появи біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії (табл. 1).

Таблиця 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 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)	-

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 II групою;

2. ** – різниця достовірна ($p < 0,05-0,01$) порівняно з III групою.

У хворих на ХГС III групи, які вже мали клінічну маніфестацію окремих проявів змішаної кріоглобулінемії, зокрема постійно виражену загальну слабкість (100 %), артралгії (80,8 %), проте ще не відбулося маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, діагностовано наявність широкого спектру інших позапечінкових проявів ХГС. Насамперед слід зазначити появу ознак ураження нирок (9,6 %). Частіше, ніж у пацієнтів II групи, реєструвався сухий синдром ($\chi^2=15,38$, $p < 0,01$). Проте частота розвитку позапечінкових проявів ендокринного характеру не відрізнялася ($p > 0,05$) від попередніх груп хворих. У хворих на ХГС III групи зафіксовано низку позапечінкових проявів, що не реєструвалися в I та II групах пацієнтів, зокрема сенсорна полінейропатія, синдром Рейно, сітчасте ліведо, В-клітинна НХЛ (табл. 1).

Всі хворі на ХГС IV групи мали клінічні прояви геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту: у 10 хворих ознаки васкуліту з'явилися вперше, а у 18 пацієнтів він 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 ($\chi^2=4,04$, $p < 0,05$). Ураження нирок діагностовано у 17,9 % хворих IV групи. Порівняно з хворими II групи, у IV групі частіше реєструвався сухий синдром ($\chi^2=5,46$, $p < 0,05$). 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 ($p > 0,05$) позапечінкових проявів ендокринного характеру з розвитком змішаної кріоглобулінемії (табл. 1).

Кількісний вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові хворих на ХГС мав прямий взаємозв'язок із маніфестацією клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії. Найвищим вміст змішаних кріоглобулінів був у сироватці крові хворих на ХГС IV групи, який перевищував відповідний показник пацієнтів III групи на 21,9 %, а хворих II групи – на 31,6 % (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові 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=305)			
		I група (n=68)	II група (n=105)	III група (n=104)	IV група (n=28)
Змішані кріоглобуліни, 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 II групою;

2. ** – різниця достовірна ($p=0,0003$) порівняно з III групою хворих.

Виявлено прямий взаємозв'язок тривалості захворювання з клінічною маніфестацією ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Тривалість ХГС у хворих IV групи виявилася більшою ($p=0,049$), ніж у хворих II групи, і склала 5,0 (2,8–7,5) проти 3,0 (2,0–6,0) років. Встановлено також пряму кореляцію між тривалістю ХГС із моменту етіологічного підтвердження діагнозу та кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові ($r=+0,38$, $p=0,046$).

Аналіз основних біохімічних параметрів показав наявність більш вираженої ($p=0,001-0,04$) мезенхімально-запальної реакції у хворих на ХГС за умов наявності змішаної кріоглобулінемії. Це підтверджувала пряма кореляція між показником тимолової проби та вмістом змішаних кріоглобулінів ($r=+0,44$, $p=0,001$). За наявності змішаної кріоглобулінемії були більш виражені біохімічні ознаки внутрішньопечінкового холестазу, а саме частіше підвищення активності лужної фосфатази виявлено у хворих на ХГС II ($\chi^2=9,36$, $p<0,01$), III ($\chi^2=7,38$, $p<0,01$) та IV ($\chi^2=3,96$, $p<0,05$) групи, порівняно з пацієнтами I групи. Виявлену закономірність відображала пряма кореляція між активністю лужної фосфатази в сироватці крові та вмістом змішаних кріоглобулінів ($r=+0,45$, $p=0,032$). Проте не виявлено різниці активності АлАТ у сироватці крові у хворих на ХГС досліджуваних груп ($p>0,05$).

При аналізі протеїнограми доведено, що у хворих IV групи диспротеїнемія характеризувалася вищим ($p=0,003$), ніж у хворих I групи, вмістом γ -глобулінів, при нижчому ($p=0,003-0,04$) вмісту альбумінів не лише порівняно з пацієнтами I групи, але й з хворими II та III груп. Це підтверджували кореляції між вмістом змішаних кріоглобулінів та γ -глобулінів ($r=+0,47$, $p=0,001$), альбумінів ($r=-0,41$, $p=0,001$).

Показники анемії та тромбоцитопенії у хворих на ХГС III та IV груп були нижчими ($p=0,001-0,02$), порівняно з пацієнтами I і II груп. Крім того, при маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих IV групи кількість тромбоцитів була нижчою, ніж у III групі ($p=0,04$). Вищезазначену закономірність підтверджувала зворотна кореляція між вмістом змішаних кріоглобулінів і рівнем тромбоцитопенії ($r=-0,47$, $p=0,001$).

За результатами УЗД органів гепатобіліарної системи було відзначено, що частота виявлення дифузних змін паренхіми печінки у пацієнтів II ($\chi^2=12,56$, $p<0,01$), III ($\chi^2=7,28$, $p<0,01$)

та IV ($\chi^2=6,91$, $p<0,01$) груп була вищою, ніж у пацієнтів I групи. Збільшення розмірів селезінки ($\chi^2=9,17$, $p<0,01$) та ознаки портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени ($\chi^2=14,17$, $p<0,01$) частіше виявлялися у пацієнтів IV групи, порівняно з хворими I групи.

Ураження нирок із розвитком гломерулонефриту, асоційованого з хронічною HCV-інфекцією, було виявлено у 15 (4,9 %) хворих, включених у дослідження. У 12 (3,9 %) хворих хронічний гломерулонефрит і ХГС були діагностовані одночасно при первинному зверненні за медичною допомогою. У цих пацієнтів протягом 3-8 місяців до звернення з'являлися скарги печінкового та позапечінкового характеру з переважанням останніх. Серед цих хворих кожен другий (6) вказував на перенесений раніше гострий вірусний гепатит нез'ясованої етіології за 15-23 роки до теперішнього захворювання. 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 виникло через 5 і 7 років перебігу ХГС із моменту етіологічного підтвердження діагнозу. У цих випадках за рік до розвитку гломерулонефриту відбулася маніфестація HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з ураженням шкіри та суглобів. В 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.

У більшості цих хворих (13) при УЗД було виявлено збільшення розмірів печінки з дифузними змінами її паренхіми (11), збільшення розмірів селезінки (4) та появу ознак портальної гіпертензії (3). Проте біохімічний аналіз показав нормальну активність АЛАТ у сироватці крові у половини хворих із HCV-асоційованим ураженням нирок (8), або в межах 3-х норм (6). Високий рівень тимолової проби (від 7,7 до 20,0 од.) було відзначено у 7 хворих.

Серед ознак ренальної симптоматики було виявлено такі: набряки нижніх кінцівок (7), у 1 випадку набряки були генералізованого характеру, симптоматичну артеріальну гіпертензію в половини хворих (8). У всіх цих пацієнтів було діагностовано хронічний гломерулонефрит. У них 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: від 6-40 в полі зору до 2/3 поля 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 УЗД нирок у всіх хворих відзначено дифузні зміни їх паренхіми. В 2-х випадках за умов тяжкого ураження нирок проводився гемодіаліз. У 1 пацієнта була проведена прижиттєва біопсія нирки, за результатами морфологічного дослідження зміни відповідали мезангіопроліферативному гломерулонефриту.

У всіх хворих на ХГС із ураженням нирок розвиток гломерулонефриту відбувався на тлі ознак змішаної кріоглобулінемії (підвищення вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові від

3,5 до 5,0 опт. од., у середньому до $(4,21 \pm 0,13)$ 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).

Позапечінкові гематологічні прояви ХГС були виявлені в окремих пацієнтів. В-клітинна НХЛ розвинулася у 4 (1,3 %) хворих на ХГС, а імунну тромбоцитопенію було діагностовано лише в 1 (0,3 %) пацієнта. Ускладнення ХГС гематологічного характеру виникали у хворих лише за умов наявності ознак змішаної кріоглобулінемії з підвищенням вмісту кріоглобулінів у сироватці крові від 3,5 до 4,8 опт. од.

При аналізі 4-х випадків В-клітинної НХЛ, ймовірно HCV-асоційованої, встановлено, що В-клітинна НХЛ та ХГС діагностовано одночасно протягом одного місяця обстеження з моменту первинного звернення пацієнтів за медичною допомогою. За 3-8 місяців до підтвердження діагнозу хворі вказували на виражену слабкість (4), тяжкість у лівому підребер'ї (2), тривалий субфебрилітет (2), збільшення розмірів шийних лімфатичних вузлів (2), наявність геморагічного васкуліту (1), пітливість (1), зниження маси тіла (1). Діагноз В-клітинної НХЛ було підтверджено при морфологічному дослідженні. У 2-х випадках з урахуванням наявності спленомегалії було проведено спленектомію, а при морфологічному дослідженні тканини селезінки гістологічна картина та імунофенотип відповідали зрілій В-клітинній НХЛ із маргінальної зони селезінки. В інших 2-х пацієнтів з урахуванням превалювання збільшення лімфатичних вузлів проведено їх біопсію, за результатами морфологічного дослідження яких було діагностовано В-клітинну (крупноклітинну) НХЛ. Одночасно у всіх цих хворих було визначено збільшення розмірів печінки на 1-4 см, що підтверджено при УЗД, а також наявність дифузних змін паренхіми печінки, збільшення розмірів селезінки (3), ознаки портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени (3). В 1 випадку була проведена біопсія печінки, за даними морфологічного дослідження було констатовано F3, A1. У всіх хворих визначено виражену мезенхімально-запальну реакцію з підвищенням показника тимолової проби від 5,4 до 27,0 од., при цьому активність АлАТ у них всіх була підвищеною до 3-х норм. У хворих на ХГС В-клітинна НХЛ поєднувалася з біохімічними ознаками змішаної кріоглобулінемії (4), клінічною маніфестацією геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (1), вперше виявленого цукрового діабету 2-го типу (1) та червоного плоского лишая (1).

Ознаки ураження нервової системи у хворих на ХГС частіше були функціональними у вигляді астено-вегетативних проявів, частина пацієнтів вказували на пітливість (18), емоційну лабільність (11), в окремих випадках були схильні до депресивних станів (2). Клінічні прояви органічних уражень нервової системи були у 4 (1,3 %) пацієнтів у вигляді дистальної симетричної

нейропатії із сенсорними або сенсомоторними порушеннями, які поєднувалися зі змішаною кріоглобулінемією. Клінічні ознаки периферичної сенсорної полінейропатії відступали на другий план, порівняно з печінковою симптоматикою (3). Однак в 1 випадку прояви полінейропатії були провідними в клінічній симптоматиці й обумовили труднощі діагностики ХГС.

Ураження легень у вигляді фіброзного альвеоліту виявлено в 1 (0,3 %) пацієнта на тлі тривалого перебігу ХГС, тяжкого фіброзу печінки та наявності інших системних проявів, а саме змішаної кріоглобулінемії з розвитком кріоглобулінемічного геморагічного васкуліту.

Лабораторні дослідження стану щитоподібної залози були проведені у 225 хворих на ХГС. У 44 (19,6 %) пацієнтів виявлено лабораторні ознаки ураження щитоподібної залози, які характеризувалися відхиленням від референтних значень тільки вмісту гормонів (24 – 10,7 %), появою лише органоспецифічних автоантитіл без змін вмісту гормонів (7 – 3,1 %) та поєднанням цих змін (13 – 5,8 %).

При аналізі функціонального стану щитоподібної залози у хворих на ХГС найчастіше встановлено наявність субклінічного гіпотиреозу (30 – 13,3 %), що доведено виключно за результатами біохімічних досліджень, який у 20 (8,9 %) пацієнтів сформувався за відсутності органоспецифічних автоантитіл, а у 10 (4,4 %) – при наявності антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Гіпертиреоз мав місце у 7 (3,1 %) хворих, як за відсутності автоантитіл (4), так і за їх наявності (3). У 7 (3,1 %) хворих на ХГС антитіла до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази виявлялися без змін функціонального стану щитоподібної залози.

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

У 86 хворих на ХГС проведено аналіз спектру та частоти виявлення позапечінкових проявів залежно від морфологічних змін у печінці. Залежно від стадії фіброзу печінки хворі були розподілені на групи: 34 пацієнти зі стадіями F 1-2 та 52 – зі стадіями F 3-4. Гістологічна активність запального процесу в печінці A1 мала місце у 31 хворого, A2 – у 28, A3 – у 27 пацієнтів.

Наявність у сироватці крові змішаних кріоглобулінів у пацієнтів зі стадіями F 3-4 визначено частіше ($\chi^2=12,4$; $p < 0,01$), ніж зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. Крім того, прогресування фіброзу печінки до стадій F 3-4 супроводжувалося збільшенням ($p=0,0004$) концентрації змішаних кріоглобулінів у сироватці крові, порівняно з пацієнтами зі стадіями фіброзу печінки F 1-2, від 3,45 (2,19–4,30) опт. од. до 4,23 (3,90–4,85) опт. од. Вищезазначені зміни при прогресуванні фіброзу печінки асоціювалися з маніфестацією клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому. Так, у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 частота

виявлення геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельцера була вищою ($\chi^2=4,90$; $p<0,05$), ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 (рис. 1). Виявлено пряму кореляцію між вмістом змішаних кріоглобулінів і ступенем фіброзу печінки ($r=+0,49$, $p<0,01$).

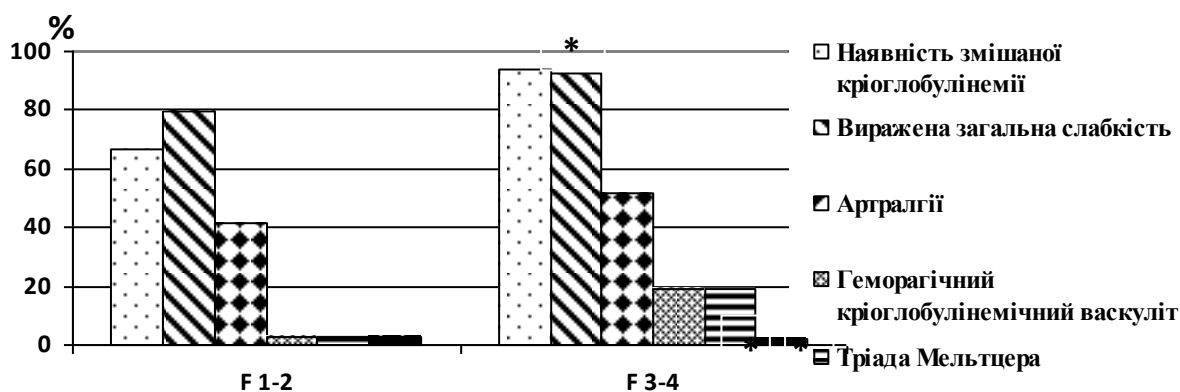


Рис. 1. Порівняння частоти виявлення клініко-біохімічних ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу печінки (* – $p<0,05-0,01$, порівняно з хворими зі стадіями фіброзу печінки F 1-2).

Встановлено, що активність А3 частіше ($\chi^2=6,42$; $p<0,01$) асоціювалася зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 (22 – 81,5 %), порівняно з пацієнтами, що мали стадії фіброзу F 1-2 (5 – 19,2 %), що пояснює зв'язок гістологічної активності А3 з частішим виявленням геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту ($\chi^2=4,90$; $p<0,05$), порівняно з гістологічною активністю А1. Виявлена пряма кореляція між стадією фіброзу печінки та ступенем гістологічної активності ($r=+0,36$, $p<0,05$).

У хворих на ХГС проведено аналіз спектру та частоти виявлення позапечінкових проявів із врахуванням інфікування різними генотипами вірусу (216 пацієнтів) та вірусного навантаження (49 хворих). Виявлено, що переважало інфікування 1-им (117 – 54,2 %) або 3-ім (86 – 39,8 %) генотипом вірусу. Однак не було залежності ($p>0,05$) розвитку окремих позапечінкових проявів ХГС від інфікування різними генотипами HCV. Найчастіше реєструвалося низьке вірусне навантаження (36 – 73,5 %), нижче за 6×10^5 IU/ml. Високе вірусне навантаження було у 13 (26,5 %) хворих. Порівняння частоти формування позапечінкових проявів у хворих із різним вірусним навантаженням не виявило значущої різниці ($p>0,05$).

Автоімунні реакції у хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами

З'ясовано, що частота виявлення RF-IgG була нижчою у пацієнтів I групи, порівняно з хворими як з лише біохімічними ознаками змішаної кріоглобулінемії ($\chi^2=7,62$, $p=0,005$), так і з пацієнтами, в яких виявлялися окремі клінічні ознаки цього позапечінкового прояву ($\chi^2=17,80$, $p=0,00001$), та пацієнтів із клінічними проявами маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного

васкуліту ($\chi^2=7,80$, $p=0,005$). 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 ($\chi^2=16,70$, $p=0,00001$ та $\chi^2=10,20$, $p=0,0014$ відповідно), але й у хворих II групи ($\chi^2=7,04$, $p=0,008$ та $\chi^2=5,20$, $p=0,02$ відповідно) (рис. 2).

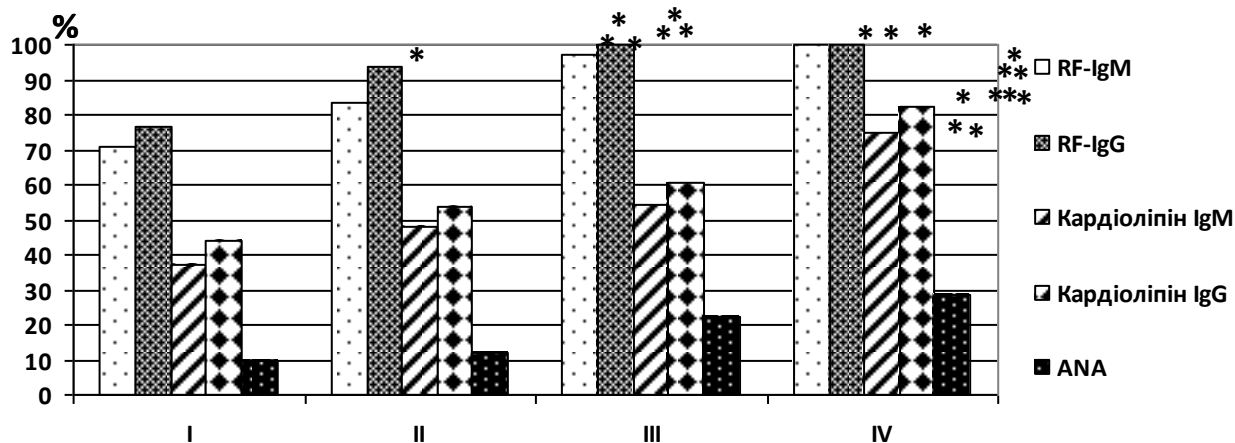


Рис. 2. Частота виявлення органонеспецифічних аутоантитіл у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії (* - різниця достовірна порівняно з пацієнтами I групи; ** - порівняно з хворими II групи; *** - порівняно з хворими III групи).

Частота підвищення вмісту кардіоліпіну IgG у хворих із маніфестацією геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту виявилася вищою, порівняно з показником пацієнтів I групи ($\chi^2=10,20$, $p=0,0014$), II групи ($\chi^2=6,77$, $p=0,009$) та III групи ($\chi^2=4,26$, $p=0,04$). 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 ($\chi^2=10,30$, $p=0,0013$) і з пацієнтами, які мали лише біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії ($\chi^2=5,90$, $p=0,015$) (рис. 2).

Порівняння кількісного вмісту органонеспецифічних аутоантитіл у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показало, що поява клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії супроводжувалася наростанням аутоімунних порушень. У пацієнтів III та IV груп вміст RF-IgM і RF-IgG у сироватці крові виявилися вищими, порівняно з хворими I групи, а також із хворими II групи. У хворих IV групи вміст RF-IgM і RF-IgG у сироватці крові були вищими за аналогічні показники пацієнтів III групи. Вміст кардіоліпіну IgM та IgG у хворих зі змішаною кріоглобулінемією були статистично достовірно вищими, ніж у пацієнтів I групи. При маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту вміст кардіоліпіну IgM та IgG перевищував й відповідні показники хворих II групи (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст органонеспецифічних аутоантитіл у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня

виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q₂₅ – Q₇₅)

Показник	Хворі на ХГС (n=214)				
	Референтні 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) * ** ***
Кардіоліпін 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) * **
Кардіоліпін 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 I групою (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).

Збільшення частоти виявлення органонеспецифічних автоантител і підвищення їх кількісного вмісту у хворих на ХГС при появі та прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалося з наростанням кількісного вмісту ЦК у сироватці крові (p=0,0001-0,0002). У пацієнтів I групи вміст ЦК склав 218,6 (184,1 – 281,5) mAU/ml й був вищим, ніж у здорових осіб – 184,8 (156,8 – 197,3) mAU/ml. У пацієнтів II групи вміст ЦК склав 349,2 (258,3 – 485,6) mAU/ml й вірогідно перевищував показник як здорових осіб, так й хворих I групи. Найвищий вміст ЦК був зафіксований у пацієнтів із наявністю клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії 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 ЦК у хворих III та IV груп перевищував цей показник як у здорових осіб, так й у хворих I та II груп.

Роль автоімунних порушень у розвитку та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС підтвердили прямі кореляції середнього ступеня (p<0,05-0,01) між вмістом змішаних кріоглобулінів і RF-IgM (r= +0,46), RF-IgG (r= +0,48); кардіоліпіну IgM (r= +0,54) й IgG (r= +0,48), ЦК (r= +0,68). Наявні також кореляції середнього ступеня (p<0,05-0,01) між вмістом RF-IgM (r= +0,42) й RF-IgG (r= +0,37) з вмістом кардіоліпіну IgM. Роль органонеспецифічних автоантител у розвитку імунокомплексного механізму позапечінкових уражень підтверджують прямі кореляції середнього ступеня між вмістом ЦК та RF-IgM (r= +0,36, p<0,05) й RF-IgG (r= +0,32, p<0,05), кардіоліпіном IgM (r= +0,38) й IgG (r= +0,45, p<0,05).

Аналіз частоти виявлення органонеспецифічних автоантител у сироватці крові хворих на

ХГС залежно від наявності ураження щитоподібної залози показав, що частота виявлення кардіоліпіну IgM (68,2 % проти 51,1 %, $\chi^2=4,15$, $p<0,05$), кардіоліпіну IgG (75,0 % проти 55,0 %, $\chi^2=5,84$, $p<0,05$) та їх кількісного вмісту ($p=0,003-0,01$), а також частота виявлення ANA (34,1 % проти 17,2 %, $\chi^2=6,17$, $p<0,01$) була вищою у хворих на ХГС із наявністю біохімічних ознак ураження щитоподібної залози, порівняно з пацієнтами без ураження цієї залози. Виявлено прямі кореляції між кількісним вмістом антитіл до тиреоїдної пероксидази та вмістом RF-IgM ($r=+0,66$; $p<0,01$) й вмістом кардіоліпіну IgM ($r=+0,39$; $p<0,05$).

Показники функції ендотелію у хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами

При аналізі результатів дослідження реактивної гіперемії плечової артерії у хворих на ХГС у зв'язку з наявністю та різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії встановлено, що у пацієнтів I групи діаметр плечової артерії після тимчасової оклюзії збільшувався більш ніж на 10 %, що свідчило про відсутність ультразвукових ознак дисфункції ендотелію. 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 нижчим ($p=0,001-0,03$), порівняно з хворими I групи (табл. 4).

Здійснюючи аналіз біохімічних параметрів функції ендотелію виявлено, що у хворих на ХГС I групи вміст ендотеліну-1 у сироватці крові не відрізнявся від показника здорових людей. При появі ознак змішаної кріоглобулінемії (II-IV групи) вміст ендотеліну-1 виявився вищим, порівняно як зі здоровими людьми, так і з пацієнтами I групи. Найвищий вміст ендотеліну-1 встановлено у хворих із клінічними проявами HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. У пацієнтів IV групи цей показник перевищував аналогічний як у пацієнтів II групи ($p=0,003$), так і III групи ($p=0,02$) (табл. 4).

Таблиця 4

Показники функції ендотелію у хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії, Me (Q₂₅ – Q₇₅)

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)
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) *
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. * – 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 II групи ($p=0,003$);
4. ## – порівняно з хворими III групи ($p=0,02$).

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 оксиду азоту. Вміст нітритів у пацієнтів III та IV груп виявився нижчим ($p=0,001-0,03$), порівняно як зі здоровими людьми, так й з хворими I групи. Вміст нітритів у сироватці крові пацієнтів IV групи був нижчим, ніж у хворих II групи (див. табл. 4).

Взаємозв'язок ендотеліальної дисфункції з прогресуванням змішаної кріоглобулінемії підтвердила також пряма кореляція середнього ступеня між вмістом ендотеліну-1 та змішаних кріоглобулінів у сироватці крові ($r=+0,39$, $p<0,05$).

Вищезазначені порушення функції ендотелію при прогресуванні ознак змішаної кріоглобулінемії поєднувалися з прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного протеїну (CRP) у сироватці крові хворих на ХГС. Так, у хворих I групи вміст CRP склав 0,7 (0,4 – 1,25) mg/l ($p=0,0003$), 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. При цьому у хворих на ХГС IV групи вміст CRP перевищував аналогічний показник I ($p=0,02$) та II ($p=0,02$) груп.

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 оксиду азоту, а саме L-аргініну. Аналіз вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії показав зниження його рівня, порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів із 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. Крім того, у хворих із наявністю клінічних проявів змішаної кріоглобулінемії (III та IV групи) вміст L-аргініну виявився нижчим аналогічного у хворих I групи. 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.

Кореляції між вмістом змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та показниками функції ендотелію підтвердили взаємозв'язок ендотеліальної дисфункції з розвитком та прогресуванням

ознак змішаної кріоглобулінемії. Наявність зворотної кореляції середнього ступеня між вмістом змішаних кріоглобулінів і L-аргініну підтвердила роль дефіциту субстрату для синтезу оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС. Виявлені кореляції між автоімунними змінами та ендотеліальною дисфункцією (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляція між показниками функції ендотелію та автоімунними змінами
у хворих на хронічний гепатит С (r)

Показник	Реактивна гіперемія	Нітриди	Ендотелін-1	CRP	L-аргінін
Кріоглобуліни	-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 ($p < 0,05$ - $0,01$).

Виявлені пряма кореляція між вмістом ендотеліну-1 та рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази ($r = +0,46$, $p < 0,01$), а також зворотна кореляція між вмістом CRP та рівнем вільного тироксину в сироватці крові ($r = -0,48$, $p < 0,01$).

При проведенні багатофакторного дискримінантного аналізу для визначення найбільш інформативних лабораторних показників у хворих на ХГС, що пов'язані з маніфестацією кріоглобулінемічного синдрому, було проаналізовано біохімічні дані функціонального стану печінки, параметри імунної й ендотеліальної функції. З метою підвищення валідності статистичного аналізу були вилучені лабораторні дані з низькою частотою реєстрації змін ($< 50\%$) та низькою варіабельністю ($< 10\%$). В остаточному підсумку при створенні математичної моделі зв'язку клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС (дискримінантної функції) з певними змінами лабораторних показників прямим покроковим методом були застосовані 11 основних лабораторних параметрів. Проте було встановлено, що лише 7 із них статистично достовірно асоціюються з появою у хворих на ХГС клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому. Ці параметри разом із відповідними коефіцієнтами, необхідні для формування лінійної дискримінантної функції (ЛДФ). Структура класифікаційної матриці, значення лямбди Уїлкса 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 (ЛДФ₀) та високої (ЛДФ₁) асоціації маніфестації клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС зі змінами найбільш інформативних лабораторних показників:

$$\text{ЛД}\Phi_0 = -33,32 + 4,66X_1 + 0,11X_2 + 0,33X_3 + 0,03X_6 + 0,14X_7 + 0,94X_9 + 0,19X_{11}$$

$$\text{ЛД}\Phi_1 = -38,78 + 5,99X_1 + 0,99X_2 + 0,09X_3 + 0,04X_6 + 0,2X_7 + 1,26X_9 + 0,33X_{11}$$

У цих формулах такі перемінні: X_1 – кількісний вміст змішаних кріоглобулінів (опт.од.); X_2 – кількість тромбоцитів крові (кількість клітин $\times 10^9/\text{л}$); X_3 – кількісний вміст ендотеліну-1 (ng/ml); X_6 – кількісний вміст RF-IgG (IU/ml); X_7 – кількісний вміст кардіоліпіну IgM (MPL); X_9 – кількісний вміст CRP в сироватці крові (mg/l); X_{11} – показник тимолової проби (од.).

Диференційна оцінка зв'язку клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому у хворих на ХГС зі змінами зазначених вище лабораторних показників проводилася за результатами порівняння отриманих при розрахунку цих двох формул показників. Якщо $\text{ЛД}\Phi_0 > \text{ЛД}\Phi_1$ – хворий на ХГС має низьку ймовірність маніфестації кріоглобулінемічного синдрому (діагностична точність – 83,2 %), а якщо $\text{ЛД}\Phi_0 < \text{ЛД}\Phi_1$ – високу ймовірність (діагностична точність – 75,8 %).

Для оцінки прогностичної значущості окремих лабораторних параметрів у ризику маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту було застосовано статистичний аналіз Каплана-Майєра. Для цього проводилось динамічне спостереження за 57 хворими на ХГС строком від 3 до 75 тижнів, в середньому 31,4 тижня. Статистичній оцінці прогностичної значущості піддано такі лабораторні параметри на момент включення хворих у динамічне спостереження: генотип HCV (1 або не 1), наявність або відсутність змішаних кріоглобулінів, позитивний або негативний RF-IgM, позитивний або негативний кардіоліпін IgM, підвищений або незмінений вміст ендотеліну-1 у сироватці крові.

Статистично достовірними були результати щодо оцінки прогностичної значущості вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХГС (long-rank = 0,007) у термінах виникнення клінічних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. За наявності ендотеліальної дисфункції, що підтверджувалася підвищеним вмістом ендотеліну-1 у сироватці крові, розвиток клінічних ознак геморагічного васкуліту збільшувався на 39,9 % (рис. 3).

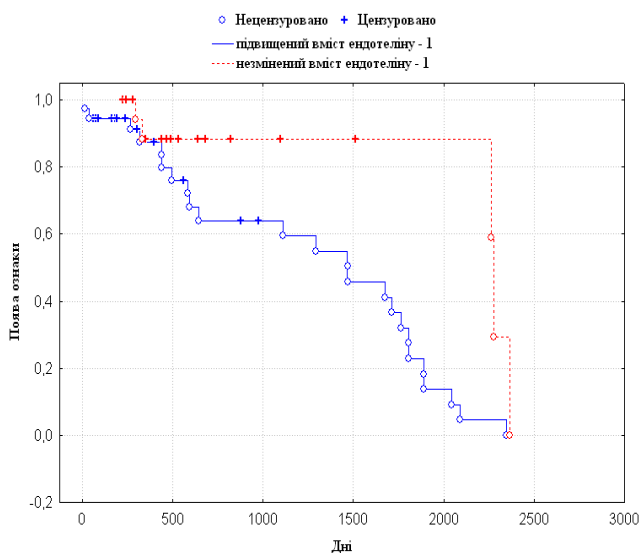


Рис. 3. Криві Каплана-Майєра появи клінічних ознак геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на ХГС залежно від результатів дослідження вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові (long-rank = 0,007).

Функціональний стан вегетативної нервової системи та якість життя хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами

Виникнення і прогресування клініко-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії супроводжувалися погіршенням функціонального стану вегетативної нервової системи за рахунок не лише зниження потужності основних ланок вегетативної регуляції, а й розвитку вегетативного дисбалансу в сторону симпатикотонії. Найбільш виражені зміни 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 були нижчими, ніж у хворих I групи. Крім того, дисбаланс у сторону симпатикотонії також був 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. Слід зазначити, що у хворих IV групи, порівняно з пацієнтами III групи, нижчими були 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 (табл. 6).

Таблиця 6

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

Показ-	Здорові	Хворі на ХГС (n=305)
--------	---------	----------------------

ник	люди (n=30)	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) * **
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 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).

Виявлено зворотну кореляцію між вмістом змішаних кріоглобулінів і показником потужності симпатичного спектра ($r = -0,45$, $p < 0,05$) ВРС. Роль змін нейрогуморальної регуляції в прогресуванні ХГС підтверджували зворотні кореляції між стадією фіброзу печінки та показниками потужності симпатичних ($r = -0,46$, $p < 0,05$) і парасимпатичних ($r = -0,42$, $p < 0,05$) впливів.

У хворих на ХГС I та II груп параметри, які відображають вплив фізичного (RP) й емоційного (RE) стану на рольове функціонування, не відрізнялися ($p > 0,05$) від показників здорових людей, що свідчило про збереження здатності до виконання щоденної звичайної та професійної роботи, включаючи витрати часу, обсяг виконаної роботи та її якість. Однак показники соціального функціонування (SF), самооцінка психічного здоров'я (MH), яка характеризує настрій, та оцінка пацієнтами загального стану свого здоров'я (GH) були нижчими ($p = 0,00001-0,04$), ніж у здорових людей. Прогресування ознак змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС призводило до приєднання інших позапечінкових проявів і супроводжувалося 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; зниження емоційного стану ($p=0,049$) до рівня, за якого емоційний стан заважав виконанню професійної та щоденної звичайної роботи (табл. 7).

Таблиця 7

Показники якості життя 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=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 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 ($p=0,049$).

Виявлені закономірності підтвердили зворотні кореляції середнього ступеня між 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 ($r= - 0,36, p<0,05$). Виявлено також взаємозв'язки ряду параметрів якості життя з показниками, що вказують на автоімунні порушення. Так, підвищення вмісту ревматоїдного фактора RF-IgG асоціювалося зі зниженням загального здоров'я ($r= -0,36; p<0,05$), наявністю болю (BP) ($r= -0,36; p<0,05$) та зниженням життєздатності (VT) ($r= -0,38; p<0,05$).

Підвищення вмісту ЦК асоціювалося зі зниженням фізичного функціонування (PF) ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Слід зазначити, що прогресування біохімічних ознак ендотеліальної дисфункції також поєднувалося зі зниженням рівня загального здоров'я, а саме вміст ендотеліну-1 мав зворотну кореляцію з показником загального здоров'я (GH) ($r = -0,58$; $p < 0,01$).

Динаміка клініко-біохімічних, вірусологічних даних, параметрів ендотеліальної функції та нейрогуморальної регуляції у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією при різному лікуванні

Противірусне лікування 19 хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією призвело до формування ранньої вірусологічної відповіді у 11 (57,9 %) пацієнтів: у 4 хворих відбулося зниження рівня віремії більш, ніж на $2 \lg_{10}$ IU/ml, а у 7 пацієнтів – констатовано авіремію. Серед цих хворих до початку терапії ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 4 пацієнтів, на тлі перших 4-5 тижнів противірусного лікування було відзначено зникненням геморагічних елементів висипу з наявністю залишкових пігментних плям.

Через 12 тижнів противірусної терапії ранньої вірусологічної відповіді не було у 8 (42,1 %) пацієнтів. Серед цих хворих до початку терапії ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту були у 2 пацієнтів, при цьому на тлі лікування у однієї хворої відбулося загострення геморагічного васкуліту, а в іншій пацієнтки ці ознаки залишалися без змін.

Активність АЛАТ у сироватці крові нормалізувалася протягом перших 12 тижнів противірусного лікування у 16 (84,2 %) хворих, у середньому на $(6,9 \pm 0,6)$ тижні терапії. У цей термін спостереження майже у всіх хворих виникла інтерфероніндукована лейкопенія (18), яка у кожного п'ятого пацієнта була нижчою за $0,75 \times 10^9/\text{л}$ та обумовила застосування препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та зниження дози інтерферону (2). Рибавіриніндукована анемія розвинулася у 8 хворих та потребувала медикаментозної корекції із застосуванням еритропоетинів у половини з них. Тромбоцитопенія була у кожного третього пацієнта.

На тлі противірусної терапії відзначено зниження 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 ($p < 0,01$). Відзначено також 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.

Порівняння зазначених вище параметрів у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією через 12 тижнів противірусного лікування показало, що у пацієнтів із ранньою вірусологічною відповіддю на лікування в сироватці крові вміст кріоглобулінів виявився нижчим на 6,3 %

($p=0,013$), а вміст L-аргініну вищим на 56,0 % ($p=0,005$) від відповідних показників пацієнтів, які не відповідали формуванням ранньої вірусологічної відповіді (табл. 8).

Проведення протівірусної терапії супроводжувалося змінами ВРС 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. При цьому зв'язку між змінами функціонального стану вегетативної нервової системи і формуванням чи відсутністю ранньої вірусологічної відповіді на лікування не було виявлено.

Для підвищення ефективності базисної патогенетичної терапії хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією додатково призначався L-аргінін із урахуванням виявлених ознак дисфункції ендотелію в поєднанні з низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС за наявності змішаної кріоглобулінемії (30 пацієнтів отримували базисне лікування і L-аргінін, 37 хворих – тільки базисне лікування).

Таблиця 8

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

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. ** – з хворими з ранньою вірусологічною відповіддю ($p=0,005-0,013$).

У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією включення до базисної патогенетичної терапії L-аргініну, на відміну від лікованих тільки базисними засобами (дієта № 5, інфузійна терапія, ентеросорбенти, лактулоза, гепатопротектори), привело до насичення сироватки крові L-аргініном, зниження вмісту ендотеліну-1 на 37,9 % ($p=0,02$), підвищення вмісту нітритів на 38,2 % ($p=0,04$) у сироватці крові й збільшення показника реактивності плечової артерії в 2,8 рази ($p=0,04$). При застосуванні тільки загальноприйнятої базисної патогенетичної терапії вищезазначені параметри у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією мали лише тенденцію

($p > 0,05$) до відновлення (табл. 9).

Таблиця 9

Динаміка біохімічних і ультразвукових параметрів функції ендотелію та L-аргініну в сироватці крові у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на тлі різного патогенетичного 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
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)
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 ($p=0,006-0,009$).

Позитивна динаміка показників функції ендотелію у хворих на ХГС при проведенні базисної патогенетичної терапії з додатковим включенням L-аргініну асоціювалася зі скороченням на 4,5 діб ($p < 0,05$) тривалості клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту, зменшенням виразності інших клінічних ознак змішаної кріоглобулінемії, зокрема вираженої загальної слабкості (з 76,7 % до 40,0 %, $\chi^2=8,28$, $p < 0,01$) й частоти реєстрації артралгій (з 60,0 % до 33,3 %, $\chi^2=4,29$, $p < 0,05$), зменшенням виразності цитолітичного синдрому на 43,5 % ($p < 0,05$) за даними активності АлАТ у сироватці крові. На тлі тільки базисного курсу патогенетичного лікування у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією відзначена певна тенденція ($p > 0,05$) до зменшення частоти реєстрації вищезазначених клінічних ознак.

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 базисного 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:

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.

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 протівірусних 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 криоглобулінемії: при перевищенні вмісту змішаних криоглобулінів у 2 рази за референтні значення збільшується частота артралгій (з 80,8 % до 96,4 %, $\chi^2=4,04$, $p<0,05$), відбувається маніфестація геморагічного криоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера. Лише за умов клінічної маніфестації змішаної криоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С відбувається ураження нирок, формування В-клітинної неходжкінської лімфоми, пізньої шкірної порфірії, сенсорної полінейропатії, синдрому Рейно. Прогресування змішаної криоглобулінемії 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 криоглобулінемією.

5. Хронічний гепатит С у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 характеризується частішою появою у сироватці крові змішаних криоглобулінів (94,2 % проти 64,7 %, $p<0,01$), вищим їх кількісним вмістом ($p=0,0004$), частішим розвитком геморагічного криоглобулінемічного 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 криоглобулінемічного 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 криоглобулінемії. Вміст ревматоїдного фактора IgM й IgG, кардіоліпіну IgM й IgG, циркулюючих імунних комплексів найвищий ($p=0,04-0,0001$) у пацієнтів за наявності геморагічного криоглобулінемічного васкуліту, а вміст змішаних криоглобулінів 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 C-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, C-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 протівірусне 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), C-реактивного протеїну (X_9) в сироватці крові, показник тимолової проби (X_{11}) з подальшим застосуванням математичної моделі з використанням таких формул:

$$\text{ЛД}\Phi_0 = - 33,32 + 4,66X_1 + 0,11X_2 + 0,33X_3 + 0,03X_6 + 0,14X_7 + 0,94X_9 + 0,19X_{11}$$

$$\text{ЛД}\Phi_1 = - 38,78 + 5,99X_1 + 0,99X_2 + 0,09X_3 + 0,04X_6 + 0,2X_7 + 1,26X_9 + 0,33X_{11}$$

Оцінка ймовірності клінічної маніфестації кріоглобулінемічного синдрому в конкретного хворого проводиться шляхом порівняння отриманих при розрахунку показників. Якщо лінійна дискримінантна функція $\text{ЛД}\Phi_0 > \text{ЛД}\Phi_1$ – хворий на хронічний гепатит С має низьку ймовірність маніфестації кріоглобулінемічного синдрому (діагностична точність – 83,2 %), а якщо $\text{ЛД}\Phi_0 < \text{ЛД}\Phi_1$ – 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рябоконт Ю. Ю. HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська лімфома / Ю. Ю. Рябоконт, Б. Самура, Ю. О. Шатовський // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 1 (63). – С. 81–84 (*Здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку*).

2. Рябоконт Ю. Ю. Особливості ураження нирок у хворих на хронічний гепатит С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні спостереження) / Ю. Ю. Рябоконт, В. О. Туманський, Т. Г. Светличенко // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2 (64). – С. 25–29 (*Здобувачем проведено пошук і опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку*).

3. Рябоконт Ю. Ю. Клінічна характеристика позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 43–44.

4. Рябоконт Ю. Ю. Вміст нітритів у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів / Ю. Ю. Рябоконт, М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3 (65). – С. 15–17 (*Здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку*).

5. Рябоконт Ю. Ю. Показники якості життя у хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами / Ю. Ю. Рябоконт // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 38–39.

6. Рябоконт Ю. Ю. Показники функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами / Ю. Ю. Рябоконт // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 48–50.

7. Рябоконт Ю. Ю. HCV-асоційовані ураження щитоподібної залози у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (70). – С. 26–27.

8. Рябоконт Ю. Ю. Випадок HCV-асоційованої імунної тромбоцитопенії у хворого на

хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт // Патологія. – 2012. – № 1 (24). – С. 101–102.

9. Рябоконт Ю. Ю. Вміст ревматоїдного фактора IgM/IgG та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С / Ю. Ю. Рябоконт // Гепатологія. – 2012. – № 1 (15). – С. 78–82.

10. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1 (67). – С. 31–39 (Здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

11. Рябоконт Ю. Ю. Сучасні уявлення про позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 2 (68). – С. 76–81.

12. Рябоконт Ю. Ю. Клінічні особливості HCV-асоційованих уражень нервової системи у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 121–123.

13. Рябоконт Ю. Ю. Взаємозв'язки показників ендотеліальної функції ендотелію та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 2 (71). – С. 52–55 (Здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

14. Рябоконт Ю. Ю. Динаміка змін спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С на фоні лікування L-аргініном / Ю. Ю. Рябоконт // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 3 (72). – С. 12–14.

15. Рябоконт Ю. Ю. Автоімунні порушення у хворих на хронічний гепатит С із різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконт // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 80–83.

16. Рябоконт Ю. Ю. Стан ендотеліальної функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію з позапечінковими проявами / Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4 (70). – С. 26–33.

17. Рябоконт Ю. Ю. Взаємозв'язки показників якості життя та функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих з позапечінковими проявами HCV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконт // Biomedical and biosocial anthropology. – 2012. – № 19. – С. 179–181.

18. Сучасні підходи до лікування хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів / Ю. Ю. Рябоконт, О. П. Машко, А. В. Абрамов, Д. П. Іпатова // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (77). – С. 67–69 (Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

19. Рябоконт Ю. Ю. Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно

від інфікування різними генотипами вірусу та вірусного навантаження / Ю. Ю. Рябоконт // Патологія. – 2013. – № 2 (28). – С. 78–80.

20. Рябоконт Ю. Ю. Фіброзуучий альвеоліт як позапечінковий прояв в умовах системності уражень при хронічній HCV-інфекції / Ю. Ю. Рябоконт, Д. П. Іпатова // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 1 (75). – С. 101–105 (*Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку*).

21. Рябоконт Ю. Ю. Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від морфологічних змін в печінці / Ю. Ю. Рябоконт, М. А. Андрейчин, В. О. Туманський // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 2 (76). – С. 14–18 (*Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку*).

22. Рябоконт Ю. Ю. Роль аутоімунних порушень в розвитку внепеченочних проявлень хронічного гепатиту С / Ю. Ю. Рябоконт // Georgian Medical News. – 2013. – № 4 (217). – С. 40–44.

23. Рябоконт Ю. Ю. Роль дисфункції ендотелія в прогресивуванні фіброза печені і манифестації криоглобулінемічного синдрому при хронічному гепатиті С / Ю. Ю. Рябоконт // Georgian Medical News. – 2013. – № 7–8 (220–221). – С. 34–38.

24. Рябоконт Ю. Ю. Клиніко-патогенетическа роль функціонального стану вегетативної нервної системи в прогресивуванні змішаної криоглобулінемії при хронічному гепатиті С / Ю. Ю. Рябоконт // Georgian Medical News. – 2013. – № 11 (224). – С. 51–55.

25. Рябоконт Ю. Ю. Ячесиво життя больних хроніческім гепатитом С при різній степені вираженості змішаної криоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконт // Georgian Medical News. – 2014. – № 4 (229). – С. 48–52.

26. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3 (26). – С. 8–14 (*Здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку*).

27. Пат. № 71715. Україна, МПК А 61 К 31/00, А 61 В 8/00. Спосіб вибору тактики патогенетичного лікування хронічного гепатиту С / Рябоконт Ю. Ю. – № u 2012 00010 ; заявл. 03.01.2012 ; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14.

28. Рябоконт Ю. Ю. Спосіб вибору тактики патогенетичного лікування хронічного гепатиту С (реєстр. № 64/38/13) // Реєстр галузевих нововведень МОЗ України № 38–39 2013 року.

29. Рябоконт О. В. Деякі клінічні особливості хронічного гепатиту С у пацієнтів з позапечінковими проявами / О. В. Рябоконт, Д. П. Іпатова, Ю. Ю. Рябоконт // Інфекційні хвороби:

досягнення і проблеми в діагностиці та терапії : VIII з'їзд інфекціоністів України, 6-8 жовтня 2010 р. : матеріали з'їзду. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 95–96 (*Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку*).

30. Рябоконт Ю. Ю. Стан ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії у хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С / Ю. Ю. Рябоконт, М. А. Андрейчин, М. Ю. Колесник // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Всеукр. наук.-практ. конф. і пленум Асоціації інфекціоністів України, 19-20 травня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 51–52 (*Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку*).

31. Рябоконт Ю. Ю. Особливості ураження щитоподібної залози у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт // Современные достижения медицинской и фармацевтической науки : I Междунар. интернет-конф. молодых ученых, 23-25 октября 2012 г. : материалы конф. – Запорожье, 2012. – С. 82.

32. Рябоконт Ю. Ю. Вміст ревматоїдного фактору IgM в сироватці крові хворих на хронічну HCV-інфекцію з різним ступенем виразності кріоглобулінемічного синдрому / Ю. Ю. Рябоконт // Медицина та фармація XXI століття : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 19-20 квітня 2012 р. : матеріали конф. – Запоріжжя, 2012. – С. 140–141.

33. Рябоконт Ю. Ю. Вміст ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з різним ступенем змішаної кріоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконт // Природно-осередкові інфекції : Всеукр. наук.-практ. конф. інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. – С. 282–284.

34. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3 (26) – 4 (27). – С. 18 (*Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку*).

35. Рябоконт Ю. Ю. Роль імунологічних порушень у розвитку змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт, М. А. Андрейчин, Д. П. Іпатова // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД : Всеукр. наук.-практ. конф. інфекціоністів, 3-4 жовтня 2013 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. – С. 150–152 (*Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку*).

36. Рябоконт Ю. Ю. С-реактивний протеїн у хворих на хронічний гепатит С залежно від наявності та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконт // Сучасні аспекти

медицини та фармації – 2014 : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 15-16 травня 2014 р. : матеріали конф. – Запоріжжя, 2014. – С. 133.

37. Рябоконт Ю. Ю. Прогностична значимість лабораторних параметрів в оцінці ризику маніфестації клінічних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконт, М. А. Андрейчин // Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб : Всеукр. наук.-практ інтернет-конф. інфекціоністів : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. – С. 170–172 (*Здобувачем проведено пошук та опрацювання літератури, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку*).

АНОТАЦІЯ

Рябоконт Ю.Ю. Хронічний гепатит С з позапечінковими проявами: клініко-патогенетична роль нейрогуморальної та ендотеліальної дисфункції, оптимізація діагностики і лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2015.

У дисертаційній роботі представлені результати дослідження клініко-патогенетичних ланок розвитку позапечінкових проявів хронічного гепатиту С. На основі комплексного дослідження автоімунних порушень (змішані кріоглобуліни, ревматоїдний фактор, кардіоліпін, антинуклеарні антитіла), ендотеліальної функції (реактивна гіперемія плечової артерії, ендотелін-1, нітрити, L-аргінін), параметрів нейрогуморальної регуляції (варіабельність серцевого ритму) та якості життя (опитувальник SF-36) визначені найбільш інформативні лабораторні параметри, які асоціюються з появою й прогресуванням ознак кріоглобулінемічного синдрому та приєднанням інших позапечінкових проявів. Створено математичну модель для ранньої діагностики позапечінкових проявів. Обґрунтовано визначення функції ендотелію для прогнозування ризику клінічної маніфестації геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. Продемонстрована динаміка змішаної кріоглобулінемії і функції ендотелію залежно від формування ранньої вірусологічної відповіді. Обґрунтовано доцільність додаткового призначення L-аргініну хворим на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією для підвищення ефективності комплексного патогенетичного лікування.

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, змішана кріоглобулінемія, автоімунні порушення, ендотеліальна дисфункція, лікування.

АННОТАЦІЯ

Рябокоть Ю.Ю. Хронический гепатит С с внепеченочными проявлениями: клиничко-патогенетическая роль нейрогуморальной и эндотелиальной дисфункции, оптимизация диагностики и лечения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГВНУ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, 2015.

В диссертационной работе представлены результаты исследования клиничко-патогенетических звеньев развития внепеченочных проявлений хронического гепатита С. На основе комплексного исследования аутоиммунных нарушений (смешанные криоглобулины, ревматоидный фактор, кардиолипин, антинуклеарные антитела), эндотелиальной функции (реактивная гиперемия плечевой артерии, эндотелин-1, нитриты, L-аргинин), параметров нейрогуморальной регуляции (вариабельность ритма сердца) и качества жизни (опросник SF-36) определены наиболее информативные параметры, ассоциирующиеся с появлением и прогрессированием смешанной криоглобулинемии и развитием других внепеченочных проявлений. Обосновано определение функции эндотелия для прогнозирования развития риска клинической манифестации геморрагического криоглобулинемического васкулита. Создана математическая модель для ранней диагностики внепеченочных проявлений. Продемонстрирована динамика смешанной криоглобулинемии и функции эндотелия в зависимости от формирования раннего вирусологического ответа на противовирусное лечение. Обоснована целесообразность дополнительного назначения L-аргинина больным хроническим гепатитом С со смешанной криоглобулинемией для повышения эффективности базисного патогенетического лечения.

У больных хроническим гепатитом С появление и нарастание концентрации смешанных криоглобулинов в крови прямо коррелирует с длительностью заболевания, обуславливает развитие клинической симптоматики смешанной криоглобулинемии и степень ее выраженности: увеличивается частота развития артралгий и манифестации геморрагического криоглобулинемического васкулита с формированием триады Мельтцера. Только при появлении клинической симптоматики смешанной криоглобулинемии выявляются такие внепеченочные проявления, как поражение почек, В-клеточная неходжкинская лимфома, поздняя кожная порфирия, сенсорная полинейропатия, синдром Рейно. Наиболее часто смешанная криоглобулинемия регистрируется у больных хроническим гепатитом С со стадиями фиброза печени F 3-4.

При появлении и прогрессировании признаков смешанной криоглобулинемии увеличивается частота выявления органонеспецифических аутоантител. При этом количественное содержание ревматоидного фактора IgM и IgG, кардиолипина IgM и IgG, циркулирующих иммунных комплексов наиболее высокое у пациентов с HCV-ассоциированным геморрагическим

криоглобулинемическим васкулитом.

Прогрессирование биохимических и клинических признаков смешанной криоглобулинемии сочетается с появлением и усугублением эндотелиальной дисфункции: снижение реактивной гиперемии плечевой артерии, содержания нитритов и L-аргинина, повышение уровня эндотелина-1. На фоне прогрессирующей смешанной криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С усугубляются нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы за счет снижения мощности основных звеньев вегетативной регуляции и развития симпатикотонии, снижаются показатели качества жизни.

На основе дискриминантного анализа создана математическая модель, которая дает возможность при использовании семи лабораторных параметров утверждать о вероятности клинической манифестации криоглобулинемического синдрома. На основе кривой Каплана-Майера показано, что повышенный уровень эндотелина-1 у больных хроническим гепатитом С увеличивает риск развития геморрагического криоглобулинемического васкулита.

Формирование раннего вирусологического ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С со смешанной криоглобулинемией сопровождается уменьшением концентрации смешанных криоглобулинов, нормализацией содержания L-аргинина и регрессом геморрагического васкулита.

Оптимизирована базисная патогенетическая терапия больных хроническим гепатитом С со смешанной криоглобулинемией за счет дополнительного назначения L-аргинина с целью коррекции эндотелиальной дисфункции, что позволило уменьшить длительность клинических проявлений смешанной криоглобулинемии, снизить активность аланинаминотрансферазы и улучшить отдельные показатели вегетативного баланса.

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочные проявления, смешанная криоглобулинемия, аутоиммунные нарушения, эндотелиальная дисфункция, лечение.

ANNOTATION

Ryabokon Yu.Yu. Chronic hepatitis C with extrahepatic implications: clinical-pathogenetic role of neurohumoral and endothelial dysfunction, optimization of diagnostic and treatment. – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Doctor of Medical Sciences on specialization 14.01.13 – infectious diseases. – SHTI «Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky, Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2015.

In dissertation work results of research of clinical-pathogenetic links of development of extrahepatic implications of chronic hepatitis C are presented. On the basis of complex research of autoimmune disorders (mixed cryoglobulins, rheumatoid factor, cardiolipin, antinuclear antibodies), endothelial function (reactive hyperemia of a humeral artery, endothelin-1, nitrites, L-arginine),

parameters of neurohumoral regulation (heart rate variability) and quality of life (SF-36 questionnaire) the most informative laboratory parameters which are associated with appear and progression of signs of cryoglobulinemia syndrome and appear of other extrahepatic implications are determined. The mathematical model for early diagnostics of extrahepatic implications is framed, definition of function of endothelium for forecasting of risk of a clinical manifestation of hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis is proved. Dynamics of clinical-biochemical parameters of mixed cryoglobulinemia and function of an endothelium depending on formation of the early virologic answer is shown. Additional purpose of L-arginine for patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia for rising of efficiency of complex pathogenetic treatment is proved.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic implications, mixed cryoglobulinemia, autoimmune disorders, endothelial dysfunction, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

ВРС – варіабельність серцевого ритму

ЛДФ – лінійна дискримінантна функція

НХЛ – неходжкінська лімфома

УЗД – ультразвукове дослідження

ХГС – хронічний гепатит С

ЦІК – циркулюючий імунний комплекс

ANA – антинуклеарні антитіла

CRP – С-реактивний протеїн

НСV – 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

RF – ревматоїдний фактор

Total power – загальна потужність спектра варіабельності ритму серця

VLF – потужність спектра гуморальних систем