

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА
ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМЕНІ Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»

КОНДРАТЮК ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]:577.112:612.592]-085

**Кріоглобулінемічний синдром у хворих з хронічним
гепатитом С і можливості його корекції.**

Спеціальність 14.01.13 - інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, **Голубовська Ольга Анатоліївна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «інфекційні хвороби».

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Федорченко Сергій Валерійович**, завідувач відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»;

доктор медичних наук, професор **Дубинська Галина Михайлівна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Захист відбудеться “28” вересня 2015 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». (03680, м. Київ, вул. М. Амосова 5).

Автореферат розісланий “27” серпня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



Л.В. Березіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічний гепатит С (ХГС) розглядається ВООЗ як серйозна проблема галузі охорони здоров'я, що зумовлена глобальним поширенням, тривалим перебігом, несприятливими близькими і віддаленими наслідками. За даними ВООЗ на сьогоднішній день близько 130 – 150 млн. населення світу страждають ХГС, проте вважається, що реальна кількість значно більша (Інформаційний бюлетень ВООЗ № 164, 2014). Україна за рівнем інфікованості посідає одне з перших місць в Європі і спостерігається постійне зростання показника захворюваності на ХГС (Голубовська О.А., 2010; Дубинська Г.М. та співавт., 2014).

За даними наукових досліджень вірус гепатиту С (ВГС) займає особливе місце не тільки через значну поширеність та важливу роль у розвитку хронічних захворювань печінки, але і за своїм значенням у розвитку позапечінкових уражень, частота яких при ХГС становить 40-76% (Игнатова Т.М., 2007; Голубовська О.А., 2012; Mauss S., Berg T. et al., 2012; Рябоконт Ю.Ю., 2013). Провідне місце в структурі позапечінкових уражень при ХГС належить кріоглобулінемічному синдрому (КГС) (Ferri C., 2007; Zignego AL., 2007). КГС згідно даних літератури може негативно впливати на перебіг та наслідки ХГС (Ferri C., 2004).

КГС характеризується наявністю специфічних імуноглобулінів – кріоглобулінів (КГ), які зворотно осідають (преципітують) у судинах при температурі нижче 37°C, утворюючи кріопреципітати (Чоп'як В.В., 2006). Клінічно кріоглобулінемія може перебігати безсимптомно, або проявлятися у вигляді системного васкуліту, який характеризується відкладанням циркулюючих імунних комплексів у судинах малого і середнього калібру, що призводить до розвитку відповідних клінічних проявів від легких, таких як слабкість, артралгії та шкірні симптоми (тріада Мельтцера) до загрозливих життю – швидкопрогресуючий гломерулонефрит, периферична нейропатія, системний васкуліт та лімфатична і печінкова малігнізація (Чоп'як В.В., 2006; Saadoun D., 2007; Fabrizi F., 2013).

Однак на сьогодні частота розвитку КГС при ХГС а також комплексна оцінка його клініко-лабораторних, ультрасонографічних даних залежно від характеристик збудника (генотип ВГС, вірусне навантаження), стану макроорганізму (стать, вік, вираженість фіброзу та наявність стеатозу печінки, поліморфізм гену ІЛ-28В) при кріоглобулінемії з метою пошуку груп ризику розвитку КГС не проводилася.

Ураження нирок при ХГС спостерігається у хворих з КГС і характеризується переважно розвитком мембранопроліферативного гломерулонефриту типу 1 (МБПГН), який асоціюється з II типом кріоглобулінемії (кріоглобулінемічний гломерулонефрит (ГН) (Козловская Л.В. и соавт., 2001; Saddadi F. et al., 2010; Latt N. et al, 2012; Fabrizi F. et al., 2013). При розвитку ВГС-асоційованих ГН прогноз для життя несприятливий через прогресування хвороб нирок, розвиток цирозу печінки, високий ризик серцево-судинних ускладнень (McGuire V.M. et al., 2006; Герасун Б.А. та співавт., 2012; Latt N. et al, 2012). На сьогодні відносно мало інформації у вітчизняній літературі про поширеність та особливості ураження нирок у хворих на ХГС з КГС, у яких автори з'ясовують частоту уражень нирок в загальній структурі

позапечінкових проявів гепатиту (Рябоконт Ю.Ю., 2011; Герасун Б.А. та співавт., 2012), клінічні симптоми, лабораторні зміни при ниркових ураженнях у хворих на ХГС та підходи до лікування (Чоп'як В.В. та співавт., 2006; Урясьєва О.О., 2009; Федорченко С.В., 2010). Проте не проведена комплексна оцінка клініко-лабораторних та морфологічних даних з метою виявлення груп ризику ниркових проявів у хворих на ХГС і залишається нез'ясованою частота ураження нирок та зв'язок з КГС з урахуванням морфологічних досліджень біоптатів нирок у хворих на ХГС.

Враховуючи комплексний етіопатогенез і клінічний поліморфізм КГС, лікування представляє складну задачу. Для правильного терапевтичного підходу необхідно враховувати одну з основних причин розвитку КГС – хронічну ВГС інфекцію, тому у всіх випадках ВГС-асоційованого КГС повинна бути зроблена спроба ерадикації ВГС (Чоп'як В.В. та співавт., 2006; Урясьєва О.О., 2009; Sokal E.M. et al., 2010; Fabrizi F. et al., 2013). На сьогоднішній день призначення стандартної подвійної протівірусної терапії (ПВТ) у пацієнтів з ХГС та КГС показало добрі результати, так як разом з зникненням РНК ВГС з сироватки крові, спостерігається регрес клінічної симптоматики КГС (Игнатова Т. М., 2006; Mauss S., Berg T. et al., 2012). Однак питання щодо першочерговості призначення ПВТ у хворих на ХГС з КГС залишається дискусійним та недостатньо з'ясованим.

Отже, вивчення особливостей перебігу ХГС з різними проявами КГС з метою оптимізації ведення таких хворих має науково-практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових робіт НМУ імені О.О.Богомольця і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб на тему «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (державний номер 0114U004673).

Метою роботи є вивчення клініко-лабораторних проявів КГС та ниркових уражень у хворих на ХГС для оптимізації алгоритму їх ранньої діагностики та підвищення ефективності ПВТ.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. З'ясувати частоту розвитку та клінічні прояви КГС у хворих на ХГС.
2. Проаналізувати клініко – біохімічні характеристики перебігу ХГС у хворих з субклінічною кріоглобулінемією та клінічно маніфестним КГС.
3. Простежити залежність розвитку КГС у хворих на ХГС від генотипу та вірусного навантаження ВГС, поліморфізму гену ІІ-28В і вираженості фіброзу та наявності стеатозу печінки.
4. З'ясувати частоту ураження нирок та охарактеризувати клініко-лабораторні і морфологічні зміни у нирках, їх різновиди у хворих на ХГС.
5. Проаналізувати ефективність ПВТ у хворих на ХГС з КГС.

Об'єкт дослідження: перебіг хронічного гепатиту С з та без КГС.

Предмет дослідження: частота КГС та ниркові ураження при ХГС, клініко–біохімічні, ультрасонографічні, молекулярно-генетичні показники, морфологічні зміни в нирках, ефективність специфічної ПВТ пегильованим інтерфероном альфа та рибавірином у хворих на ХГС з КГС.

Методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, ультрасонографічні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна. Вперше в Україні проведене комплексне вивчення клініко-біохімічних характеристик перебігу ХГС у хворих з субклінічним перебігом та клінічно маніфестним КГС. Показано, що ХГС у хворих з субклінічним КГС перебігав типово, але мали місце деякі відмінності в лабораторних змінах, клінічно маніфестний КГС характеризувався поєднанням ознак ХГС з КГС з характерними змінами в лабораторних показниках.

Встановлена частота розвитку КГС, вивчена залежність розвитку КГС у хворих на ХГС від генотипу та вірусного навантаження ВГС, поліморфізму гену ІІ-28В і стадії фіброзу та наявності стеатозу печінки, розроблені клініко-лабораторні критерії ризику розвитку субклінічного та клінічно маніфестного КГС у хворих на ХГС.

Визначена частота ураження нирок у хворих на ХГС, проведена комплексна клініко-лабораторна характеристика, описані морфологічні зміни у нирках у хворих з КГС та без нього, сформульовані критерії ризику розвитку ниркових уражень при ХГС. На основі даних морфологічних досліджень встановлено, що ураження нирок при ХГС обумовлено не лише кріоглобулінемією, але і прямою пошкоджуючою дією ВГС, у зв'язку з чим в подальшому можуть бути рекомендовані різні методи лікування таких хворих.

Оцінено взаємний вплив ПВТ на перебіг безсимптомного та клінічно маніфестного КГС при ХГС - наявність субклінічного, легкого або середньої тяжкості КГС у хворих на ХГС не впливає на досягнення СВВ на стандартну ПВТ (пегільованим інтерфероном та рибавірином), та при досягненні СВВ спостерігається регрес клінічної симптоматики КГС, зменшення та нормалізація рівнів КГ в сироватці крові.

Практичне значення та впровадження результатів роботи. Отримані результати клініко-лабораторних, ультрасонографічних та морфологічних особливостей перебігу КГС у хворих на ХГС можуть бути використаними в практичній медицині для оцінки перебігу та прогнозу ХГС.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблені клініко-лабораторні критерії ризику розвитку субклінічного та клінічно маніфестного КГС, а також ниркових уражень у хворих на ХГС.

Для покращення якості діагностики та тактики ведення хворих на ХГС з наявністю клініко-лабораторних критеріїв підозри на КГС, разом з загальноприйнятим протоколом обстеження, доцільне визначення вмісту КГ у сироватці крові. Підвищений рівень КГ (незалежно від наявності клінічних симптомів КГС) слід вважати додатковим фактором для першочергового початку ПВТ.

Також доцільно проводити скринінг протеїнурії (визначення білку в загальному аналізі сечі та при необхідності – добову протеїнурію) у всіх пацієнтів з ВГС-інфекцією та наявністю факторів ризику розвитку ниркових уражень (кріоглобулінемії, анемії, підвищеного рівня ШОЕ, нормальних рівнів цитолітичних ферментів та розвиненого фіброзу печінки (F3-F4) для їх ранньої діагностики. А

хворим на ХГС з КГС та нирковими ураженням слід проводити біопсію нирок з наступним морфологічним дослідженням для визначення патогенезу уражень і подальшої лікувальної тактики.

Для використання в практичній медицині за матеріалами дисертації запропоновано інформаційний лист «Оптимізація показань до специфічної протівірусної терапії хронічного гепатиту С».

Матеріали роботи впроваджені в роботу інфекційного відділення та гепатологічного центру Клінічної лікарні № 15 м. Києва. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця при проведенні практичних занять і лекцій для студентів та при навчанні лікарів-інтернів та курсантів факультету удосконалення викладачів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана здобувачем особисто і полягає в аналітичному огляді світової наукової літератури по даному питанню, розробці основних завдань досліджень, самостійному веденні та обстеженні хворих, проведенні клінічних та ультрасонографічних досліджень, інтерпретації загальнолабораторних, біохімічних аналізів. Дисертанткою здійснені статистичні підрахунки результатів дослідження, узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на VIII з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії» (6-8 жовтня 2010р., м. Вінниця), 64 міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (3-4 листопада 2010р., м. Київ), на Всеукраїнській науково – практичній конференції з міжнародною участю та пленумі Асоціації інфекціоністів України «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (19-20 травня 2011 р., м. Суми), на міжнародній науковій конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (19-20 квітня 2012р., м. Харків), на 66 Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (17-19 жовтня 2012р., м. Київ), конкурсі наукових робіт (стендових доповідей) молодих вчених на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» 13.05.2015р., м. Київ.

Публікації. Результати дисертації відображені у 11 друкованих працях: з них 7 статей та 1 тез у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до Переліку наукових фахових видань ВАК України, 2 з яких входять в міжнародні наукометричні бази, 3 тези доповіді на конференціях та з'їздах, опубліковано 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежуваних хворих та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охорони здоров'я, списку використаних джерел. Робота викладена на 137 сторінках друкованого тексту, її основний текст

займає 114 сторінки, ілюстрована 11 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія складається із 172 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось на кафедрі інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та в інфекційному відділенні /гепатологічному центрі клінічної лікарні №15 м. Києва протягом 2011-2014рр.

Під спостереженням знаходилося 109 хворих на ХГС: чоловіків – 49, жінок – 60 віком від 18 до 63 років (середній вік - $42,08 \pm 10,96$), серед них 1 генотип ВГС визначався у 54 (49,5%), 2 – у 5 (4,6%), 3 – у 50 (45,9%) пацієнтів.

Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювалися за інформованою згодою хворих.

Діагноз ХГС встановлювали згідно Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10) та міжнародної класифікації хронічних хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994 р.) та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-генетичних маркерів ВГС (anti-ВГС сумарні) методом ІФА, виявлення в крові РНК ВГС методом ПЛР (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням). Для виключення інфікування іншими гепатотропними вірусами та ВІЛ у сироватці крові всіх хворих досліджувалися HBsAg, anti HBc IgG та IgM, anti HAV IgM, антитіла до ВІЛ методом ІФА. У жодного з обстежених не було супутніх соматичних (з декомпенсацією функцій життєво важливих органів), онкологічних та аутоімунних захворювань, що могли б вплинути на результати дослідження.

Діагноз КГС виставляли згідно рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, 2012р) на основі серологічних (наявність в сироватці крові змішаних КГ, антитіл до ВГС, позитивного ревматоїдного фактора (РФ), зниження рівня комплементу С4), морфологічних (лейкоцитокластичний васкуліт, інфільтрація тканин моноклональними В-клітинами) та клінічних (шкірна пурпура, слабкість, артралгії, МБПГН, периферична нейропатія) критеріїв. Ступінь важкості перебігу КГС визначався згідно класифікації (EASL, 2012; F. Fabrizi, et al., 2013).

В залежності від наявності КГ у сироватці крові пацієнти з ХГС були розподілені на групи наступним чином:

I група – 67 хворих на ХГС та кріоглобулінемією (чоловіків - 25, жінок – 42, віком від 29 до 63 років (середній вік - $42,6 \pm 10,6$), які в залежності від наявності клінічних проявів КГС були розподілені на дві підгрупи:

- ІА – 21 з наявними КГ та клінічними проявами КГС;
- ІБ – 46 з наявними КГ без клінічних проявів КГС (субклінічний перебіг).

II група – 42 пацієнти із ХГС без клініко-лабораторних ознак КГС (чоловіків -24, жінок – 18 віком від 18 до 57 років (середній вік $41,8 \pm 11,5$).

Усім хворим, що увійшли в дослідження проводилось клінічне обстеження, загальнолабораторні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження в динаміці у лабораторіях КЛ №15 та акредитованих комерційних лабораторіях. Вираженість астено-вегетативного, артралгічного синдромів та зміни емоційної сфери оцінювалися за допомогою аналогової вербальної шкали в балах (0 — 3): 0 —

немає; 1 — незначний; 2 — помірний; 3 — виражений прояв, яка для оцінки змін емоційної сфери включала в себе також психо-емоційну лабільність, ознаки депресії, порушення сну. Гематологічні тести проводилися на аналізаторі “ Sysmex XT-2000i” та "Hemorider". Біохімічні дослідження виконані на аналізаторі Express-550 фірми Ciba-Corning (Велика Британія) та Cobas 6000 фірми Roche Diagnostics (Швейцарія). Для оцінки функціонального стану та можливого ураження щитоподібної залози, хворим визначалися рівні T_3 , T_4 , ТТГ, АТПО за допомогою імунохімічного методу з електрохемилюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (e 601 модуль), тест-система Roche Diagnostics (Швейцарія). Вміст КГ в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом. Використовували методику, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4°C та 37°C, спектрофотометр - APEL PD303UV (Чоп'як В.В. та співавт., 2006). Референтні значення рівнів КГ в сироватці крові - 0,1-0,25 у.о./мл.

Серологічні дослідження були проведені за допомогою ІФА на аналізаторі ELISA III покоління. Якісне та кількісне визначення РНК ВГС, а також генотипування ВГС проводилось за допомогою методики Real-Time PCR, кількісне визначення на аналізаторі TaqMan-48 (Roche Diagnostics, Швейцарія) за допомогою тест системи Roche Diagnostics (Швейцарія), аналітична чутливість якої 25 МО/мл. Генотип інтерлейкіну-28В (IL-28В) визначався методом Real-Time PCR на аналізаторі ДТ-96 (тест-система ДНК-Технологія (Росія).

Всім хворим дослідної групи проводили комплексне ультразвукове обстеження. УЗД виконувалося на апараті ультразвукової діагностики VOLUSON – 730 Expert після стандартної підготовки з дотриманням принципів ALARA (as low as reasonably applicable/practicable), що були сформульовані Американським інститутом ультразвуку в медицині (AIUM, 1994). При оцінці ступеня фіброзу використовували дані отримані в 2D режимі, такі як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри ворітної та селезінкової вони, а також показники порталного кровотоку, що доповнювались даними, отриманими при дослідженні в 3D режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення ділянок фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області, а саме наступних показників: індекс васкуляризації (VI), індекс кровотоку (FI) та індекс кровопостачання (FVI). На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки (Голубовська О.А., 2008).

Морфологічні дослідження нирок були проведені 11 хворим. Біопсійний матеріал отримували шляхом черезшкірної пункційної біопсії нирок за стандартною методикою під контролем УЗ-сканера. Застосовували методи світлової, імунофлюоресцентної та трансмісійної електронної мікроскопії. Для світлової мікроскопії парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, трихромом за Массоном, конго червоним основним, реактивом Шиффа та імпрегнували сріблом за Джонсом. При імунофлюоресцентному дослідженні на заморожених зрізах застосовували прямий метод Кунса з міченими FITC поліклональними антитілами до IgA, IgG, IgM, легких ланцюгів κ і λ , фібриногену та фракцій комплементу C1q і C3 в розведенні 1:10 – 1:60 (ДАКО, Данія). Отримані препарати для

світлооптичного та імунофлюоресцентного дослідження вивчали за допомогою люмінесцентного мікроскопу Olympus BX-51 (Японія). Матеріал для електронно-мікроскопічного дослідження заливали в епон-аралдитну суміш, з використанням ультрамікротому LKB-III (Швеція) виготовляли напівтонкі та ультратонкі зрізи. Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім. Ультратонкі зрізи контрастували 2% розчином ураніацетату і цитрату свинцю, досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ-125К (SELMІ, Україна) при прискорювальній напрузі 60 кВ. Морфологічний діагноз був оснований на морфологічній класифікації хвороб нирок для нефрологічної практики, 2010 р.

Специфічну комбіновану ПВТ отримали 45 пацієнтів на ХГС. Серед них було 12 (26,7%) пацієнтів інфікованих 1, 32 (71,1%) - 3 та 1 (2,2%) - 2 генотипом ВГС. Тривалість терапії визначалась генотипом ВГС та складала 24 тижні при інфікуванні 3 та 2 генотипами і 48 тижнів при 1 генотипі ВГС. Доза пегільованого інтерферону альфа-2в визначалась з розрахунку 1,5мкг/кг 1 раз на тиждень, пегільованого інтерферону альфа-2а – 180 мкг на тиждень. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта. В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій з ведення хворих на ХГС (EASL, 2012) на наступних етапах: на 4 тижні оцінювалася швидка вірусологічна відповідь (ШВВ), на 12 тижні - рання вірусологічна відповідь (РВВ), на 24/48 тижні – безпосередня вірусологічна відповідь (БВВ), на 24 тижні після закінчення терапії - стійка вірусологічна відповідь (СВВ). Крім того додатково усім пацієнтам здійснювали визначення вмісту КГ крові до терапії, на 12 тижні, наприкінці лікування, а також через 24 тижні після її завершення.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики. Для оцінки категоріальних змінних — кількість, частка у %, для кількісних даних — n, середнє арифметичне, стандартне відхилення. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм "Statistica 6,0". Для оцінки кореляційних взаємозв'язків використовували аналіз чотирьохпольних таблиць з обчисленням коефіцієнта χ^2 Пірсона з поправкою Йетса або точним критерієм Фішера, в залежності від передумов. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками – величини однієї ознаки від ряду варіюючих ознак іншої використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. Відносний рівень ризику розвитку досліджуваної ознаки оцінювався за допомогою відносного ризику з 95% довірчим інтервалом. Статистичну значимість середніх та відносних величин визначали по t-критерію Ст'юдента (для незалежних виборок), при нормальному розподілі порівнювальних сукупностей. У разі невиконання цієї умови використовувався непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Рівень статистичної вірогідності для критеріїв Ст'юдента та U-критерій Манна-Уїтні прийнятий $p \leq 0,05$ (95% довірчий інтервал).

Результати досліджень та їх обговорення. Клінічні особливості перебігу, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження хворих на ХГС з КГС. Проведені дослідження показали, що зі 109 обстежених хворих 67 (61,5%) мали підвищений рівень КГ у сироватці крові, з них у переважної більшості

- 46 (68,7%) мав місце субклінічний перебіг КГС, а у третини - 21 (31,3%) відмічалися його клінічні прояви, серед яких найчастіше діагностували астено-вегетативний – у 51 (76,1%) та артралгічний – у 15 (22,4%) синдроми, пурпуру – у 7 (10,4%), тріаду Мельтцера - у 6 (8,9%), симптоми ураження нирок – у 7 (10,4%), холодний уртикарний висип – у 6 (8,9%), периферичну нейропатію – у 4 (5,9%). За ступенем тяжкості клінічних проявів КГС хворі розподілилися наступним чином: важкий перебіг мали 6 (8,9%) пацієнтів з кріоглобулінемією, обумовлений переважно нирковими ураженнями, у 1 (1,5%) пацієнта спостерігалися загрозові для життя стани (швидкопрогресуючий ГН, ураження легень – альвеолярний фіброз), 14 (20,9%) мали легкий та середньоважкий перебіг КГС.

Аналіз, проведений по групах залежно від наявності клінічних ознак КГС, показав, що при розподілі за статтю у ІА групі переважали жінки - 16 (76,2%), що в 1,8 разів частіше, ніж у ІІ - 18 (42,9%), $p < 0,05$. При розподілі за віком, відмічено, що достовірно частіше КГС діагностований у хворих середнього віку (45-60 років), яких у ІА групі було 11 (52,4%) та у ІБ - 28 (60,9%) хворих ($p < 0,05$). При розрахунку показника відносного ризику встановлено, що розвиток кріоглобулінемії був в 1,6 рази вищим у пацієнтів середнього віку (45 – 60 років), ніж у хворих молодого віку (25-44 роки), а ймовірність розвитку клінічно маніфестного КГС у 2,7 рази вище у жінок ($p < 0,05$). Привертало увагу, що у пацієнтів з клінічно маніфестним КГС ймовірна тривалість інфікування була достовірно довшою ($8,9 \pm 1,5$ років), ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії ($4,1 \pm 1,7$ років), $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз клінічних проявів у хворих досліджуваних груп показав, що в усіх обстежених ХГС мав типовий перебіг, але відрізнявся за частотою та вираженістю окремих синдромів при клінічно маніфестному КГС (табл. 1).

Таблиця 1.

Частота клінічних симптомів та синдромів ХГС у хворих з КГС, абсолютне число (%)

Групи	ІА група, n=21	ІБ група, n=46	ІІ група, n=42	Достовірність
Клінічні симптоми/синдроми				
Астеновегетативний синдром	21 (100%)	30 (65,2%)	24 (57,1%)	* $p(ІАтаІБ) < 0,05$, $t=4,95$ * $p(ІАтаІІ) < 0,05$, $t=5,61$ $p(ІБтаІІ) > 0,05$, $t=0,78$
Диспепсичний синдром	10 (47,6%)	22 (47,8%)	17 (40,5%)	$p(ІАтаІБ) > 0,05$, $t=0,02$ $p(ІАтаІІ) > 0,05$, $t=0,53$ $p(ІБтаІІ) > 0,05$, $t=0,7$
Гепатомегалія	14 (66,7%)	30 (65,2%)	31 (73,8%)	$p(ІА,ІБ) > 0,05$, $t=0,11$ $p(ІА,ІІ) > 0,05$, $t=0,72$ $p(ІБ,ІІ) > 0,05$, $t=0,57$
Спленомегалія	7 (33,3%)	8 (17,4%)	6 (14,3%)	$p(ІА,ІБ) > 0,05$, $t=1,34$ $p(ІА,ІІ) > 0,05$, $t=1,61$ $p(ІБ,ІІ) > 0,05$, $t=0,40$

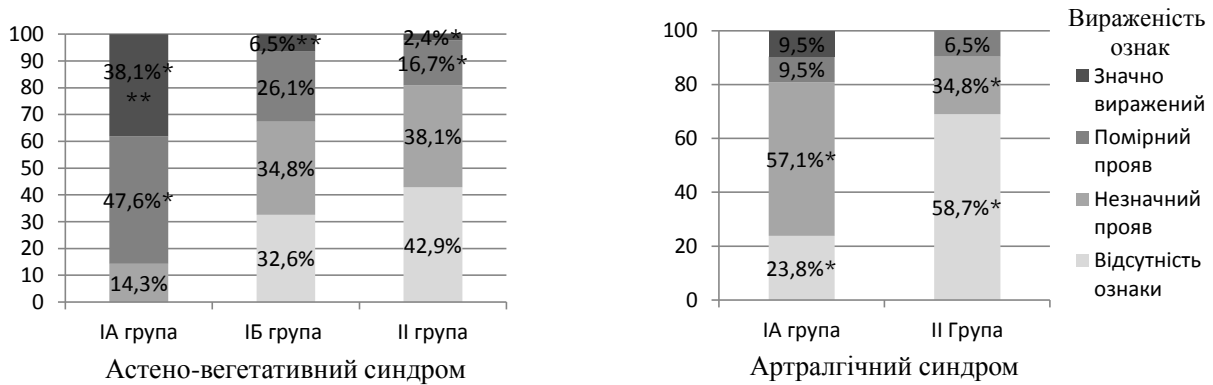
Епізоди жовтяниць	1 (4,7%)	2 (4,4%)	2 (4,8%)	$P(\text{IAтаIB}) > 0,05$, $t = 0,07$ $p(\text{IBтаII}) > 0,05$, $t = 0,09$ $p(\text{IAтаII}) > 0,05$, $t = 0,0$
Зміни емоційної сфери	13 (61,9%)	17 (36,9%)	11 (26,2%)	* $p(\text{IAтаII}) < 0,05$, $t = 2,79$ $p(\text{IAтаIB}) > 0,05$, $t = 1,92$ $p(\text{IBтаII}) > 0,05$, $t = 1,09$
Периферична лімфаденопатія	8 (38,1%)	10 (21,7%)	5 (11,9%)	$p(\text{IAтаIB}) > 0,05$, $t = 1,31$ * $p(\text{IAтаII}) < 0,05$, $t = 2,19$ $p(\text{IBтаII}) > 0,05$, $t = 1,25$
Тривалий субфебрилітет	5 (23,8%)	6 (13,0%)	3 (7,1%)	$p(\text{IAтаII}) > 0,05$, $t = 1,62$ $p(\text{IAтаIB}) > 0,05$, $t = 1,0$ $p(\text{IBтаII}) > 0,05$, $t = 0,93$
Артралгічний синдром	15 (71,4%)	-	13 (31,0%)	* $p < 0,05$, $t = 3,27$
Пурпура	7 (33,3%)	-	-	-
Тріада Мельцера	6 (28,6%)	-	-	-
Холодовий уртикарний висип	6 (28,6%)	-	-	-
Сухість слизових оболонок	3 (14,3%)	-	-	-
Симптоми ураження нирок	7 (33,3%)	-	4 (9,5%)	* $p < 0,05$, $t = 2,08$
Периферична нейропатія	4 (19,0%)	-	-	-
Симптоми ураження щитоподібної залози	7 (33,3%)	-	6 (14,3%)	$p > 0,05$, $t = 1,61$
Симптоми ураження легень	1 (4,7%)	-	-	-

* різниця статистично достовірна, обчислена за t-критерієм Ст'юдента для порівняння відносних величин.

Так як видно з табл. 1, у хворих обох групах ХГС клінічно характеризувався провідними астено-вегетативним, артралгічним, диспептичним синдромами, гепато- та спленомегалією, лімфаденопатією. Зазначені симптоми та синдроми виявлялися практично з однаковою частотою у хворих IB та II груп. При наявності клінічно маніфестного КГС у хворих IA групи прояви астено-вегетативного синдрому, такі як загальна слабкість, втрата працездатності, швидка втомлюваність відмічалися в усіх 21 (100%), що 1,5-1,7 рази перевищувала частоту виявлення у хворих IB та II груп ($p < 0,05$). В цій групі значно частіше реєструвалися також прояви артралгічного синдрому у вигляді болю, що посилювався вранці переважно в колінних та кульшових суглобах без деформації та обмеження рухів – у 15 (71,4%) обстежених (II група $n = 13$ (31,0%), $p < 0,05$). Зміни емоційної сфери (психо-емоційна лабільність, ознаки депресії, порушення сну) також виявилися характерними для хворих IA групи ($n = 13$, 61,9%), що достовірно перевищувало дані II групи ($n = 11$, 26,2%,

$p < 0,05$). За даними показника відносного ризику, ризик розвитку астено-вегетативного синдрому вищий в 8,6, артралгічного в 3,1, зміни емоційної сфери – у 2,6, периферичної лімфаденопатії - у 2,4 рази у хворих ІА групи порівняно з пацієнтами ІІ групи.

При оцінці клінічного перебігу ХГС з'ясувалося, що І та ІІ груп відрізнялись не лише за частотою виявлення астено-вегетативного та артралгічного синдромів, але й за їхньою вираженістю (рис. 1).



* різниця статистично достовірна при порівнянні ІА та ІІ групи; ** - при порівнянні ІА та ІБ груп, обчислена за t-критерієм Ст'юдента для порівняння відносних величин.

Рис.1. Вираженість астеновегетативного та артралгічного синдромів у хворих порівнювальних груп.

Серед пацієнтів ІА групи закономірно виявляли ознаки помірно та значно вираженого астено-вегетативного синдрому (85,7%), той час як в ІБ та ІІ групах значно менше (32,6% та 19,1% відповідно), а за даними показника відносного ризику, ризик розвитку вираженого астено-вегетативного синдрому у пацієнтів ІА групи був в 3,1 та 3,7 рази вищим порівняно з ІБ та ІІ групою ($p < 0,05$). У хворих ІІ групи достовірно частіше реєструвалася відсутність артралгії, ніж у ІА, а незначна артралгія мала місце достовірно частіше у пацієнтів ІА, ніж у ІІ групи ($p < 0,05$).

У хворих ІА групи відмінності клінічних проявів також були обумовлені поєднанням ознак ХГС та КГС наступними проявами останнього: пурпура, тріада Мельтцера, холодний уртикартний висип, сухість слизових оболонок, периферична нейропатія, ураження нирок тощо). Пурпура спостерігалася у 33,3% пацієнтів ІА групи і виявлялася при огляді хворого або анамнестично у вигляді дрібноплямистих крововиливів на шкірі з переважним розташуванням на нижніх кінцівках. Тріада Мельтцера (астено-вегетативний синдром, артралгії та пурпура) була діагностована у 28,6% хворих. Симптоми ниркових уражень в структурі клінічно маніфестного КГС були діагностовані у 33,3% пацієнтів. Холодовий уртикартний висип спостерігався у 28,6% пацієнтів і проявлявся у вигляді щільнуватих гіперемованих ущільнень на відкритих ділянках шкіри в холодні пори року. Периферична сенсорна нейропатія була виявлена у 19,0% хворих і проявлялася вона клінічно у вигляді парестезій, відчуття похолодання та болю у верхніх та нижніх кінцівках. Сухість

слизових оболонках мала місце лише у 14,3% пацієнтів, а ураження легень (альвеолярний фіброз) спостерігали у 1 (4,7%) пацієнтки з тяжким перебігом КГС з системними ураженнями.

За даними загальноклінічних досліджень також виявлені особливості у хворих з клінічно маніфестним КГС. Проведений аналіз за даними середніх величин еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів не виявив достовірної різниці між групами порівняння, що підтвердилося даними індивідуального аналізу гемограм - еритроцитопенія, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія у пацієнтів досліджуваних груп діагностувалася практично з однаковою частотою. При аналізі лейкоцитарної формули відмічено, що лімфоцитоз спостерігався в 1,7 та 2,3 рази частіше ($p < 0,05$) в ІА групі - 15 (71,4%), порівняно з ІБ - 19 (41,3%) та ІІ групою - 13 (31,0%). При розрахунку показника відносного ризику встановлено, що ризик розвитку клінічно маніфестного КГС був у 3 рази вищим у хворих з лімфоцитозом ($p < 0,05$). Привертало увагу, що показники ШОЕ за даними середніх величин в ІА та ІБ групах становили $24,67 \pm 8,65$ та $11,11 \pm 6,24$ мм/год відповідно, що в 2,2 та в 4 рази рази перевищували дані ІІ групи ($6,15 \pm 2,62$ мм/год) та були вірогідно вищими у хворих з клінічно маніфестним КГС порівняно з пацієнтами без КГС ($p < 0,05$). За даними індивідуального аналізу, підвищений рівень ШОЕ діагностувався у 14 (66,7%) пацієнтів ІА групи, що достовірно частіше порівняно з ІБ - 16 (34,8%) та ІІ - 7 (16,7%) групами, також достовірна різниця була при порівнянні ІА та ІБ груп ($p < 0,05$). При розрахунку показника відносного ризику встановлено, що ризик розвитку клінічно маніфестного та субклінічного КГС у хворих з підвищеним рівнем ШОЕ був відповідно у 4 та 1,5 рази вищим ($p < 0,05$). Отримані дані можуть свідчити про виражений прозапальний статус пацієнтів із ХГС та клінічно маніфестним КГС. Таким чином, наявність лімфоцитозу та підвищений рівень ШОЕ > 10 мм/год у пацієнтів з ХГС можуть слугувати додатковим критерієм, за якими практичний лікар може звернути увагу на можливу наявність КГС у хворих на ХГС.

У сироватці крові за даними біохімічних показників спостерігалися деякі відмінності, які стосувалися переважно змін білкового спектру сироватки крові і були більш виражені у хворих ІА групи. Так порівняльний аналіз активності цитолітичних ферментів – АлАТ та АсАТ, ЛФ, рівнів загального білірубіну, креатиніну та сечовини не виявив достовірної різниці у досліджуваних груп. Проте виявлені статистично достовірні відмінності в рівнях тимолової проби між ІА ($8,5 \pm 2,1$ ОД) і ІІ ($3,4 \pm 1,4$ ОД) групою ($p < 0,05$). За даними індивідуального аналізу встановлено, що у ІА групі показники тимолової проби були підвищеними у 18 (85,7%) хворих, що достовірно частіше, ніж у ІБ - 18 (39,1%) та ІІ - 13 (39,5 %) групі ($p < 0,05$). При обчисленні показника відносного ризику, виявлено, що ризик розвитку клінічно маніфестного КГС в 6,1 рази був вищим у пацієнтів з підвищеною тимоловою пробою ($p < 0,05$), тому підвищений рівень тимолової проби може свідчити про наявність клінічно маніфестного КГС у пацієнтів з ХГС і вказує на більш виражену диспротеїнемію, внаслідок можливої гіпергамаглобулінемії. При оцінці даних протеїнограми встановлено, що рівень загального білка та альбумінів істотно не відрізнявся у досліджуваних групах. Однак у ІА групі середнє значення

рівнів γ -глобулінів становило $17,3 \pm 2,7$ г/л, ІБ - $15,6 \pm 1,1$ г/л, що було достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів ІІ групи ($9,57 \pm 1,4$ г/л).

Порівняльний аналіз активності РФ показав, що у ІА групі підвищена активність РФ спостерігалася у 20 (95,2 %) пацієнтів і визначалися на рівні від 14 до 330 ОД та у ІБ групі – у 34 (73,9%) (від 5,5 до 54 ОД), що виявилось достовірно частіше, ніж у пацієнтів ІІ групи - 11 (26,2%) (від 4 до 17 ОД), $p < 0,05$. При оцінці кореляції між позитивним РФ та підвищеним рівнем КГ у пацієнтів ІА групі за коефіцієнтом кореляції Пірсона, встановлений помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,372$), а за даними оцінки показника відносного ризику, встановлено, що ризик розвитку клінічно маніфестного та субклінічного КГС у хворих з підвищеною активністю РФ був відповідно у 20,6 та у 2,7 разів вищим ($p < 0,05$). Таким чином, підвищена активність РФ у пацієнтів з ХГС може вважатися предиктором наявності КГС у хворих на ХГС та вказувати на ризик розвитку її клінічної симптоматики.

Середній рівень КГ у пацієнтів з КГС був значно підвищеним у ІА - $1,44 \pm 0,67$ у.о./мл ($p < 0,05$) та ІБ - $1,01 \pm 0,44$ у.о./мл ($p < 0,05$) групах, проти пацієнтів ІІ групи - $0,10 \pm 0,06$ у.о./мл. Враховуючи отримані дані, представилось за доцільним простежити наявність симптомів КГС в залежності від рівня КГ. Тому за вмістом КГ пацієнти ІА та ІБ груп умовно розбили наступним чином: з незначно підвищеним рівнем КГ (0,3-1,0 у.о./мл); 2 – з помірно підвищеним рівнем КГ (1,1-2,0 у.о./мл); 3 – з високим рівнем КГ (2,1 у.о./мл і вище). Залежно від рівня КГ пацієнти розподілилися наступним чином: у ІА групі незначно підвищений рівень КГ діагностувався у 9 (42,9 %) пацієнтів, помірно підвищений та високий - по 6 (28,6 %), у ІБ групі відповідно - 33 (71,7 %), 11 (23,9 %) та 2 (3,4 %) пацієнтів. При оцінці показника відносного ризику ми звернули увагу, що ризик розвитку клінічно маніфестного КГС був у 2,8 рази вищим при рівні КГ > 2 у.о./мл, а субклінічного КГС в 1,5 рази вищим при рівні КГ $< 1,0$ у.о./мл ($p < 0,05$). Отже, у пацієнтів ІА та ІБ груп рівень КГ достовірно вищий, ніж у пацієнтів ІІ групи, а пацієнти з клінічними симптомами КГС достовірно частіше мали рівень КГ > 2 у.о./мл, тоді як у переважної більшості пацієнтів з субклінічним КГС рівень КГ $< 1,0$ у.о./мл, тобто чим вищий рівень КГ в крові, тим більший ризик розвитку клінічних симптомів КГС.

При аналізі частоти реєстрації КГС залежно від генотипів ВГС, ми не виявили достовірної різниці між групами: у ІА групі – у 14 (66,7%) пацієнтів діагностовано 1, у 1 (4,7%) – 2, у 6 (28,6%) - 3 генотип; у ІБ групі – у 20 (43,5%) – 1, у 2 (4,3%) – 2, у 24 (52,2%) – 3 генотип. Серед пацієнтів ІІ групи - 20 (47,6%) з 1, 2 (4,8%) з 2 та 20 (47,6%) з 3 генотипом ВГС. Оскільки малі вибірки, не вдалося простежити залежність розвитку КГС від генотипу ВГС, та, порівнюючи з іншими аторами (Weiner S. et al., 1998; Saadoun D., 2006), які також не знайшли жодного зв'язку, важко зробити висновок про залежність розвитку КГС від генотипу ВГС.

Нами не виявлено такого зв'язку між вірусним навантаженням (ВН) та розвитком КГ у досліджуваних групах пацієнтів (у ІА групі середнє значення ВН становило $2,7 \cdot 10^5 \pm 3,6 \cdot 10^5$ МО/мл, ІБ – $4,9 \cdot 10^5 \pm 5,6 \cdot 10^5$ МО/мл, ІІ – $6,6 \cdot 10^5 \pm 5,9$ МО/мл), однак це питання вимагає додаткових досліджень, оскільки нами не вивчався рівень ВН в складі КГ.

При вивченні поліморфізму гена ІЛ 28В у пацієнтів досліджуваних груп з 1 генотипом ВГС ми не виявили достовірної різниці між різними генотипами гену, так як різні алелі гену ІЛ28В (rs8099917) з однаковою частотою зустрічаються у пацієнтів з 1 генотипом ВГС: у ІА групі генотип С/С виявлявся у 16,7 %, С/Т – у 66,7 %, Т/Т – у 16,7%, у ІБ групі – у 30%, 60% та 10% відповідно, у ІІ групі - у 30,8%, 53,8% та 15,4% відповідно. Оскільки малі вибірки, не вдалося простежити залежність поліморфізму гену ІЛ 28В на розкиток КГС у пацієнтів з 1 генотипом ВГС.

У хворих на ХГС з КГС виявилися деякі відмінності параметрів УЗД при оцінці у 2D-режимі. Збільшення внутрішньочеревних лімфатичних вузлів спостерігалось вдвічі частіше серед хворих ІА групи (n=10, 47,6%), ніж у ІІ групі (n=6, 14,3%, $p<0,05$). За даними індивідуального аналізу встановлено, що розвинений фіброз печінки F3-F4 у ІА групі діагностований у 8 (38,1%), що в 2,5 та 4,0 рази частіше, ніж у ІБ - 7 (15,2%) та ІІ 4 (9,5%) групах ($p<0,05$). При розрахунку показника відносного ризику виявлено, що ризик розвитку клінічно маніфестного КГС 2,8 разів вищий у хворих на ХГС з розвиненим фіброзом печінки (F3-F4), $p<0,05$. Стеатоз печінки практично в однаковій мірі спостерігався у пацієнтів ІА та ІБ групи (10 (47,6%) та 20 (43,5%) відповідно), що в 1,7 рази частіше ніж у пацієнтів ІІ групи (n=11, 26,2%) ($p<0,05$). Отже, у пацієнтів з клінічно маніфестним КГС, за даними ультрасонографічного обстеження, збільшення внутрішньочеревних лімфатичних вузлів та виражений фіброз печінки діагностувалися достовірно частіше, ніж у хворих без КГС. Також має місце асоціація між стеатозом печінки та КГС.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, а також враховуючи дані наукової літератури нами були сформульовані клініко-лабораторні критерії ризику розвитку кріоглобулінемії та клінічно маніфестного КГС у хворих на ХГС.

Клініко-лабораторні критерії ризику розвитку клінічно маніфестного КГС у хворих на ХГС:

- жіноча стать;
- виражений астено-вегетативний синдром;
- артралгічний синдром;
- зміни емоційної сфери (психо-емоційна лабільність, ознаки депресії, порушення сну);
- наявність периферичної лімфаденопатії;
- лімфоцитоз;
- підвищений рівень ШОЕ;
- підвищений рівень тимолової проби;
- підвищена активність РФ;
- рівень КГ >2 у.о./мл;
- наявність вираженого фіброзу/цирозу (F3-F4) печінки.

Оскільки в практичній діяльності лікаря важливою є діагностика субклінічної кріоглобулінемії, яка передуює клінічно маніфестній, були виділені критерії ризику розвитку безсимптомної кріоглобулінемії у хворих на ХГС:

- середній вік пацієнтів (45-60 років);

- підвищений рівень ШОЕ;
- підвищена активність РФ.

За наявністю відповідних клініко-лабораторних ознак хворі на ХГС повинні обстежуватися на визначення рівнів КГ у сироватці крові.

Ураження нирок у пацієнтів з ХГС та їх зв'язок з КГС. У 14 (12,8%) хворих на ХГС діагностовано ураження нирок від ізольованої протеїнурії до хронічної хвороби нирок (від 1 до 5 стадії), чоловіків - 9 (64,3%) та жінок - 5 (35,7%), середній вік хворих становив $41 \pm 12,4$ років, орієнтовна тривалість ВГС-інфекції – $9,8 \pm 3,9$ років. Результати обстеження пацієнтів з ураженнями нирок порівняли з даними 14 пацієнтів II групи без ниркових уражень.

Домінуючими скаргами у хворих з ХГС та ураженнями нирок були загальна слабкість (92,8%), артеріальна гіпертензія (78,6%) та набряки нижніх кінцівок і обличчя (64,3%), проте клінічно у пацієнтів з ураженнями нирок діагностувалися і інші симптоми кріоглобулінемії: артралгії (21,4%), сухість слизових оболонок (14,3%), пурпура (7,1%), що свідчить про асоціацію КГС з нирковими ураженнями.

За даними аналізів загальноклінічних та біохімічних показників відмічалася достовірна різниця при оцінці середніх рівнів ниркових проб (креатиніну, сечовини, ШКФ), загального білка та альбумінів, що є закономірним для пацієнтів з нирковим ураженнями. Слід відмітити, що активність АлАТ та АсАТ визначалася достовірно нижчою в групі пацієнтів з нирковими проявами порівняно з пацієнтами з ХГС без супутніх уражень нирок, що підтвердилося індивідуальним аналізом, за даними якого гіпертрансфераземія діагностована у 3 (21,4%) хворих на ХГС з нирковими ураженнями, що в 3,3 рази рідше, ніж у пацієнтів без ниркових уражень ($n=10$, 71,4%, $p<0,05$). При оцінці показника відносного ризику, встановлено, що ризик розвитку ниркових уражень при ХГС був 3,2 рази вищим у хворих з нормальною активністю трансаміназ ($p<0,05$). Також за даними індивідуального аналізу даних гемограм, встановлено, що анемія та підвищений рівень ШОЕ спостерігалися у 7 (50%) пацієнтів з нирковими проявами, що достовірно частіше, ніж у пацієнтів II групи (анемія не діагностувалася, підвищений рівень ШОЕ – у 2 (14,3%), ($p<0,05$). Кріоглобулінемія була діагностована у 10 (71,4%) хворих з нирковими проявами, що у 2,5 разів частіше, ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії ($n=4$, 28,6%), $p<0,05$. При оцінці показника відносного ризику встановлено, що у хворих на ХГС ризик розвитку уражень нирок був у 3,0 рази вищим у хворих з анемією та в 2,5 рази вищим у пацієнтів з підвищеним рівнем ШОЕ та кріоглобулінемією ($p<0,05$).

Слід підкреслити, що серед даної групи пацієнтів фіброз печінки на стадії F3-F4 діагностовано у 6 (42,8%), у групи порівняння – у 1 (7,1%) хворого, що в 6,0 разів частіше ($p<0,05$). При оцінці показника відносного ризику встановлено, що у хворих на ХГС ризик розвитку уражень нирок був у 2,3 рази вищим при наявності розвиненого фіброзу печінки (F3-F4).

За результатами аналізу сечі встановлено, що протеїнурія була виявлена у всіх хворих та коливалася від незначної (0,24 г/л) до масивної (9,5 г/л) та в середньому становила $3,9 \pm 2,9$ г/л, добова протеїнурія складала в середньому $3,8 \pm 2,6$ г/л. У 3 (21,4%) пацієнтів протеїнурія була єдиним симптомом, який вказував на ниркові

прояви ХГС. Еритроцитурія (від 10 еритроцитів в полі зору до масивної) була виявлена у 11 (78,6%) пацієнтів, лейкоцитурія - у 9 (64,3%), циліндрурія – у 11 (78,6%). Нефротичний синдром розвинувся у 9 (64,3%) пацієнтів. Отже, у пацієнтів з нирковими ураженнями діагностувалися відповідні зміни в сечі, найчастіше серед яких зустрічалася протеїнурія, тому, слід усім пацієнтам на ХГС з КГС виконувати скринінг протеїнурії (визначення білку в сечі в загальному аналізі сечі, та при необхідності – добову протеїнурію), з метою ранньої діагностики ураження нирок.

Слід зазначити, що важливе місце в диференціальній діагностиці та для визначення подальшої тактики лікування хворих з ураженнями нирок при ХГС відіграє морфологічне дослідження нирок, так як клінічні прояви ураження нирок є неспецифічними у тому числі у хворих з ХГС. Для більш детального дослідження, за показаннями 11 пацієнтам була проведена пункційна біопсія нирок з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу. У більшості пацієнтів - 7 (63,6 %) з ХГС та ураженнями нирок діагностовано МБПНГ типу 1 - кріоглобулінемічний ГН, основною патогенетичною ланкою якого є осідання КГ в капілярах клубочків та мезангії. Проте зустрічалися й інші типи ураження нирок - це МБПНГ без кріоглобулінемії, при якому відбувається осідання імунних комплексів (антигени ВГС, IgG, компоненти комплементу) в мезангії; мембранозна нефропатія, при якій відбувається субепітеліальне відкладання імунних комплексів (антигени ВГС, IgG, компоненти комплементу); фокальний сегментарний гломерулосклероз, зумовлений прямим пошкодженням ВГС подоцитів та мезангіопроліферативний ГН, зумовлений прямою дією ВГС на мезангій через TLR-3 або MMP-2 – по 1 (9,1%) хворому кожен.

Особливістю кріоглобулінемічного ГН була наявність в просвіті гломерулярних капілярів еозинофільних та ШИК-позитивних гіалінових тромбів від поодиноких – в окремих капілярних петлях деяких клубочків до численних – в більшості петель переважної частини клубочків, а також виразніша гломерулярна інфільтрація мононуклеарними клітинами. Дані електронно-мікроскопічного дослідження показували наявність субендотеліальних, мезангіальних та інтраюмінальних електронно-щільних депозитів. При великому збільшенні в окремих випадках можна було виявити їх мікротубулярну або кристалоїдну структуру. При імунофлюоресцентному дослідженні в усіх випадках ВГС-асоційованого МБПНГ спостерігались дрібно- та крупногранулярні депозити комплементу C3, IgM і IgG вздовж капілярної стінки та в мезангії.

Підсумовуючи наведені вище дані, ми сформулювали критерії ризику розвитку ниркових уражень при ХГС з метою їх доклінічної діагностики:

- наявність анемії;
- підвищення рівня ШОЕ;
- наявність кріоглобулінемії;
- відсутність гіпертрансфераземії;
- розвинений фіброз (F3-F4) печінки.

Аналіз ефективності специфічної ПВТ хворих на ХГС з КГС. Специфічну комбіновану ПВТ отримали 45 хворих на ХГС: 8 – ІА, 11 – ІБ та 26 - ІІ групи. Оскільки пацієнти І групи, які брали участь у дослідженні мали субклінічний, легкий та середньої тяжкості перебіг КГС, то їм була призначена специфічна комбінована

ПВТ, яка проводилася препаратами пегельованого інтерферону та рибавірином, враховуючи рекомендації EASL, 2012. Розподіл по генотипах був наступний: в ІА групі - 2 (25%) були інфіковані 1 та 6 (75%) - 3, в ІБ - 11 (100%) інфіковані 3, в ІІ - 10 (38,5%) - 1, 1 (3,8%) – 2 та 15 (57,7%) – 3 генотипами ВГС.

При розподілі по групах за частотою досягнення вірусологічної відповіді, встановлено, що частота досягнення ШВВ, РВВ, БВВ та СВВ практично не відрізнялася у пацієнтів досліджуваних груп і становили в ІА групі: ШВВ – 4 (50,0%), РВВ – 3 (37,5%), БВВ – 8 (100%) та СВВ – 6 (75,0%) пацієнтів; в ІБ групі - ШВВ – 7 (63,6%), РВВ – 6 (54,5%), БВВ – 10 (90,9%) та СВВ – 9 (81,8%); в ІІ групі – ШВВ – 14 (53,6%), РВВ – 11 (42,3%), БВВ – 23 (88,4%) та СВВ – 19 (73,1%) пацієнтів. У ІА групі рецидив діагностований у 2 (25,0%), в ІБ – 1 (9,1%) невідповідач, у 1 (9,1%) - рецидив, в ІІ групі – невідповідачів - 3 (11,5%), рецидив - 4 (15,4%). Таким чином, наявність субклінічного, легкого або середньої важкості КГС у хворих з ХГС практично не впливали на досягнення СВВ на стандартну ПВТ (пегельованим інтерфероном та рибавірином).

Привертало увагу те, що на фоні проведеного лікування мав місце регрес клінічної симптоматики КГС у хворих ІА групи та зниження рівнів КГ у пацієнтів ІА та ІБ груп. У пацієнтів ІА групи, які отримували ПВТ, до призначення терапії були діагностовані наступні симптоми КГС: холодний уртикарний висип - у 2 (25%), пурпура – у 5 (62,5%), артралгії – у 5 (62,5%), периферична сенсорна нейропатія – у 1 (12,5%) хворого, жоден хворий з тяжким перебігом КГС специфічну ПВТ не отримував. В результаті ПВТ спостерігався регрес клінічної симптоматики у пацієнтів ІА групи: холодний уртикартний висип зник у 50% випадків (у 1 пацієнта з 2), пурпура та артралгії – у 80% (у 4 з 5 пацієнтів), периферична сенсорна нейропатія у 100%. Отже, повна клінічна відповідь спостерігалася у 6 (75,0%) пацієнтів, що співпадало з СВВ. Нормалізація рівнів КГ відбулася у 5 (62,5%) ІА та у 7 (63,6%) ІБ груп, зниження циркулюючих КГ >50% від початкового рівня - у 2 (25%) та 3 (27,3%) відповідно, у 1 (12,5%) пацієнта ІА та 1 (9,1%) ІБ груп рівень КГ залишився підвищеним після завершення ПВТ. Таким чином, регрес клінічних симптомів та нормалізація рівнів КГ співпадали з досягненням СВВ у пацієнтів з ХГС з субклінічним та клінічно маніфестним КГС. Отже, стандартна ПВТ ефективна для лікування ХГС з субклінічним, легким або середнього ступеню важкості КГС. Привертало увагу те, що на 12 тижні ПВТ у 9 (60,0%) пацієнтів, які в подальшому досягли СВВ спостерігалася нормалізація рівнів КГ в крові, тоді коли у пацієнтів з рецидивом, рівень КГ нормалізувався у 1 (6,7%) пацієнта. Схожа тенденція спостерігалася і при дослідження активності РФ (у 11 (73,3%) та 1 (6,7%) хворого відповідно). За аналізом чотирьохпольних таблиць, достовірність отриманих результатів не було підтверджено ($p > 0,05$), проте за критерієм Чупрова показана середня сила зв'язку між досліджуваними ознаками, тому дане питання потребує додаткових спостережень з більшою кількістю пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлень про особливості перебігу ХГС з КГС на основі комплексного вивчення клініко-лабораторних, ультрасонографічних та морфологічних даних. Отримані результати дали змогу удосконалити прогнозування перебігу, діагностику КГС у тому числі ниркових уражень у хворих на ХГС, а також оцінити ефективність специфічної ПВТ у даній категорії хворих.

1. За даними наукових досліджень ВГС займає особливе місце серед гепатотропних вірусів за своїм значенням у розвитку позапечінкових уражень, у тому числі КГС. Однак на сьогодні частота розвитку КГС при ХГС, а також комплексна оцінка клініко-лабораторних, ультрасонографічних даних, характеристики збудника та стану макроорганізму в залежності від наявності кріоглобулінемії з метою пошуку груп ризику розвитку КГС не проводилася. Особливе значення має ураження нирок при ХГС, проте на сучасному етапі не була здійснена комплексна оцінка клініко-лабораторних даних та морфологічних характеристик таких пацієнтів з метою виявлення груп ризику розвитку ниркових проявів у хворих на ХГС. Тому, високий рівень захворюваності на ХГС, що може обтяжуватися наявністю КГС, недостатнє вивчення впливу КГС на перебіг та наслідки ХГС, вивчення груп ризику розвитку КГС та ниркових уражень, першочерговості призначення ПВТ таким хворим є актуальними завданнями.
2. З 109 хворих на ХГС кріоглобулінемія була діагностована у 67 (61,5%) випадках. З них 46 (68,7%) мали субклінічний перебіг та 21 (31,3%) - клінічно маніфестний КГС, що переважно проявлявся астено-вегетативним (76,1%), артралгічним (22,4%) синдромами, пурпурою (10,4%), тріадою Мельтцера - (8,9%), симптомами ураженнями нирок (10,4%), холодним уртикарним висипом (8,9%), периферичною нейропатією (5,9%). Ризик розвитку кріоглобулінемії при ХГС в 1,6 рази вище у пацієнтів середнього віку (45 – 60 років), а клінічно маніфестного КГС в 2,7 рази вищий у жінок ($p < 0,05$).
3. У групі хворих з субклінічним КГС перебіг ХГС не відрізнявся від пацієнтів без кріоглобулінемії. У хворих з клінічно маніфестним КГС достовірно частіше зустрічалися астено-вегетативний (100%), артралгічний (71,4%) синдроми, зміни емоційної сфери (61,9%) та наявність периферичної лімфаденопатії (38,1%), порівняно з хворими на ХГС без КГС ($p < 0,05$). При оцінці лабораторних змін було встановлено, що у хворих з субклінічним перебігом та клінічно маніфестним КГС достовірно частіше зустрічалися підвищені рівні ШОЕ (34,8% та 66,7% відповідно) та активність РФ (73,9% та 95,2% відповідно), ніж у хворих на ХГС без КГС. Крім того, у пацієнтів з клінічно маніфестним КГС достовірно частіше діагностувалися лімфоцитоз (71,4%) та підвищений рівень тимолової проби (85,7%), порівняно з пацієнтами з субклінічним перебігом та без КГС ($p < 0,05$). У хворих з субклінічним перебігом КГС достовірно частіше (71,7%) рівень КГ реєструвався в межах 0,3-1 у.о./мл, порівняно з пацієнтами з клінічно

- маніфестним КГС, у яких достовірно частіше (28,6%) рівень КГ > 2,1 у.о./мл ($p < 0,05$).
4. Не встановлено прямої залежності розвитку субклінічного та маніфестного КГС від генотипу ВГС, вірусного навантаження та поліморфізму гену ІЛ 28В. У пацієнтів з маніфестним КГС розвинений фіброз печінки F3-F4 діагностувався достовірно частіше ніж у пацієнтів з субклінічним перебігом та без КГС. Стеатоз печінки достовірно частіше спостерігався у хворих на ХГС з кріоглобулінемією, ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії ($p < 0,05$).
 5. Ниркові ураження при ХГС діагностувалися у 14 (12,8%) хворих. Домінуючими ознаками у цих хворих були загальна слабкість (92,8%), артеріальна гіпертензія (78,6%), набряки нижніх кінцівок і обличчя (64,3%) та симптоми КГС: артралгії (21,4%), сухість слизових оболонок (14,3%), пурпура (7,1%). У хворих на ХГС з нирковими ураженнями достовірно частіше мали місце анемія, кріоглобулінемія, підвищений рівень ШОЕ, а показники цитолізу, навпаки, рідше, фіброз печінки на стадії F3-F4 також діагностувався достовірно частіше ($p < 0,05$). За даними морфологічного дослідження нирок у 63,6 % пацієнтів з ХГС та ураженнями нирок діагностовано МБПНГ 1 типу - кріоглобулінемічний ГН, крім того виявлені також по 1 (9,1%) випадку МБПНГ без кріоглобулінемії, мембранозна нефропатія, фокальний сегментарний гломерулосклероз та мезангіопроліферативний ГН.
 6. Наявність субклінічного, легкого або середньої важкості КГС у хворих на ХГС практично не впливають на досягнення СВВ на стандартну ПВТ, ефективність ПВТ у хворих з субклінічним перебігом КГС склала - 81,8%, клінічно маніфестним - 75,0%. Досягнення СВВ супроводжувалося нормалізацією рівнів КГ у крові (в 62,5% пролікованих з клінічно маніфестним та у 63,6% субклінічним КГС) зниженням рівнів КГ > 50% від початкового у 25,0% з клінічно маніфестним та у 27,3% субклінічним КГС.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворих на ХГС середнього віку (45-60 років), з підвищеними рівнем ШОЕ і активністю РФ необхідно обстежити на наявність КГ в сироватці крові з метою діагностики кріоглобулінемії.
2. Хворих на ХГС при виявленні поєднання факторів ризику розвитку клінічно маніфестного КГС таких як: жіноча стать, виражений астено-вегетативний синдром, артралгічний синдром, зміни емоційної сфери (психо-емоційна лабільність, ознаки депресії, порушення сну), наявність периферичної лімфаденопатії, лімфоцитозу, підвищеного рівня ШОЕ, тимолової проби та активності РФ, наявністю вираженого фіброзу/цирозу (F3-F4) печінки, а також кріоглобулінемією > 2 у.о./мл, слід першочергово розглянути щодо початку ПВТ.
3. Хворим на ХГС з кріоглобулінемією, анемією, підвищеним рівнем ШОЕ при відсутності підвищення активності цитолітичних ферментів, а також при наявності розвиненого фіброзу (F3-F4) печінки слід проводити скринінг

протеїнурії (визначення білку в загальному аналізі сечі та при необхідності – добову протеїнурію) з метою ранньої діагностики ниркових уражень. Пацієнтам з наявним ураженням нирок – біопсію нирок з наступним морфологічним дослідженням для визначення патогенезу уражень і подальшої лікувальної тактики.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кондратюк Л. О. Характер позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Кондратюк. // Збірник публікацій VIII з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії». – 2010. – С. 75–77.
2. Кондратюк Л.О. Клініко-лабораторна характеристика позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С / Л. О. Кондратюк. // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму асоціації інфекціоністів України “Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб”. – 2011. – С. 32.
3. Голубовська О. А. Клініко-лабораторна характеристика позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С / О. А. Голубовська, Л. О. Кондратюк. // Сучасні інфекції. – 2011. – №1. – С. 96–103.
4. Кондратюк Л.О. Клінічні та лабораторні особливості позапечінкових проявів хронічного гепатиту С / Л. О. Кондратюк. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. - №2. – С. 87-90.
5. Кондратюк Л.О. Кріоглобулінемічний синдром у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Кондратюк. // Тези конференції «Актуальні питання сучасної медицини». - 2012. – С.77-78.
6. Кондратюк Л.О. Кріоглобулінемічний синдром у хворих на хронічний гепатит с зі стеатозом печінки / Л. О. Кондратюк. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. - Спеціальний випуск №3. – С. 152-153.
7. Кондратюк Л.О. Клініко-лабораторні особливості перебігу кріоглобулінемічного синдрому у хворих з хронічним гепатитом С / Л. О. Кондратюк. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. - №1. – С. 66-69.
8. Кондратюк Л. О. Вплив кріоглобулінемічного синдрому та інсулінорезистентності на прогресування цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Кондратюк, О. В. Безродна, О. В. Кулеш. // Лікарська справа. – 2014. – №1-2. – С. 91–97.
9. Кондратюк Л.О. Вивчення можливого впливу деяких факторів на розвиток кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Кондратюк. // Гепатологія. – 2014. - №2. – С. 73-79.
10. Кондратюк Л.О. Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С з кріоглобулінемічним синдромом / Л. О. Кондратюк. // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2014. – Випуск №42. – Т.2. – С. 168-174.
11. Кондратюк Л. О. Оптимізація показань до специфічної противірусної терапії хронічного гепатиту С / Л. О. Кондратюк. – Київ, 2015. – 4 с. – (інформаційний

лист про нововведення в сфері охорони здоров'я). – (Випуск 3 з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби»; №145-2015).

- 12.Голубовська О. А. Клинико-морфологические особенности поражения почек у больных с хроническим гепатитом С / О. А. Голубовская, Л. А. Кондратюк, В. Н. Непомнящий. // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №2(13). – С. 6–14.

АНОТАЦІЯ

Кондратюк Л.О. Кріоглобулінемічний синдром у хворих з хронічним гепатитом С і можливості його корекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», Київ, 2015.

Проведене комплексне вивчення клініко - біохімічних характеристик перебігу ХГС у хворих з субклінічною кріоглобулінемією та клінічно маніфестним КГС. Показано нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлень про особливості перебігу ХГС з КГС на основі комплексного вивчення клініко-лабораторних, ультрасонографічних та морфологічних даних.

Встановлена частота розвитку КГС, вивчена залежність розвитку КГС у хворих на ХГС від генотипу та вірусного навантаження ВГС, поліморфізму гену ІЛ-28В і вираженості фіброзу та наявності стеатозу печінки, розроблені клініко-лабораторні критерії ризику розвитку субклінічного та клінічно маніфестного КГС у хворих на ХГС з метою раннього виявлення кріоглобулінемії.

Встановлена частота ураження нирок у хворих на ХГС, проведена комплексна клініко-лабораторна характеристика, описані морфологічні зміни у нирках, сформульовані критерії ризику розвитку розвитку ниркових уражень при ХГС.

Оцінено взаємний вплив ПВТ на перебіг безсимптомного та клінічно маніфестного КГС при ХГС - наявність субклінічного, легкого або середньої важкості КГС у хворих на ХГС не впливає на досягнення СВВ на стандартну ПВТ (пегильованим інтерфероном та рибавірином), та при досягненні СВВ спостерігається регрес клінічної симптоматики КГС, зменшення та нормалізація рівнів КГ в сироватці крові.

Ключові слова: хронічний гепатит С, кріоглобулінемія, кріоглобулінемічний синдром, противірусна терапія.

АННОТАЦИЯ

Кондратюк Л.А. Крiogлобулинемический синдром у больных с хроническим гепатитом С и возможности его коррекции. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины », Киев, 2015.

Проведенное комплексное изучение клинико - биохимических характеристик течения ХГС у больных с субклинической криоглобулинемией и клинически манифестным КГС. Показано новое решение научно-практической задачи, которая заключается в углублении представлений об особенностях течения ХГС с КГС на

основе комплексного изучения клинико-лабораторных, ультрасонографических и морфологических данных.

Установлена частота развития КГС, изучена зависимость развития КГС у больных ХГС от генотипа и вирусной нагрузки ВГС, полиморфизма гена ИЛ-28В, выраженности фиброза и наличия стеатоза печени, разработанные клинико-лабораторные критерии риска развития субклинического и клинически манифестного КГС у больных ХГС с целью раннего выявления криоглобулинемии.

Установленная частота поражения почек у больных ХГС, проведена комплексная клинико-лабораторная характеристика, описаны морфологические изменения в почках, сформулированы критерии риска развития почечных поражений при ХГС.

Оценено взаимное влияние ПВТ на течение бессимптомного и клинически манифестного КГС при ХГС - наличие субклинического, легкого или средней тяжести КГС у больных ХГС не влияет на достижение УВО на стандартную ПВТ (пегелированным интерфероном и рибавирином), а при достижении УВО наблюдается регресс клинической симптоматики КГС, уменьшение и нормализация уровней КГ в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемия, криоглобулинемический синдром, противовирусная терапия.

ANNOTATION

Kondratiuk L. Cryoglobulinemic syndrome in patients with chronic hepatitis C and possibilities of its correction. - Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.13 - infectious diseases. SI " Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of Medical Sciences of Ukraine ", Kyiv, 2015.

The complex study of clinical and biochemical characteristics of the course of chronic hepatitis C (CHC) in patients with subclinical and clinically manifested cryoglobulinemia was performed. A new solution of scientific and practical problem was showed, which widens the peculiarities of the course of CHC with cryoglobulinemic syndrome that improves knowledge in a comprehensive study of the clinical, laboratory, ultrasonographic and morphological data.

Incidence of cryoglobulinemic syndrome was established. Dependence of development of cryoglobulinemic syndrome in patients with CHC from genotype and viral load of HCV, IL-28B polymorphism and stage of hepatic fibrosis and steatosis were studied. Clinical and laboratory criteria of risk of development of subclinical and clinically manifested cryoglobulinemic syndrome in patients with CHC were designed.

Incidence of kidney damage in patients with CHC was established. The comprehensive clinical and laboratory characteristics of these patients were performed. Morphological changes in kidneys were described. The criteria of risk of development of renal lesions in patients with CHC were designed.

The mutual influence of antiviral therapy on the course of subclinical and clinically manifested cryoglobulinemic syndrome in case of CHC was estimated: in case of subclinical, mild or moderate cryoglobulinemic syndrome in patients with CHC do not

affect the achievement of SVR on standard antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin), and the regression of cryoglobulinemia clinical symptoms and reduction or normalization of cryoglobulins level were observed after achieving SVR.

Key words: chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, cryoglobulinemic syndrome, antiviral therapy.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛАТ	Аланінамінотрансфераза
АсАТ	Аспартатамінотрансфераза
АТПО	Антитіла до тиреопероксидази
БВВ	Безпосередня вірусологічна відповідь
ВГС	Вірус гепатиту С
ВН	Вірусне навантаження
ГН	Гломерулонефрит
ІФА	Імуноферментний аналіз
КГ	Кріоглобуліни
МБПГН	Мембранопрولیферативний гломерулонефрит
ПВТ	Противірусна терапія
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
РВВ	Рання вірусологічна відповідь
РНК	Рибонуклеїнова кислота
РФ	Ревматоїдний фактор
СВВ	Стійка вірусологічна відповідь
Т ₃	Трийодтиронін
Т ₄	Тироксин
ТТГ	Тиреотропний гормон
УЗД	Ультразвукове дослідження
ХГС	Хронічний гепатит С
ШВВ	Швидка вірусологічна відповідь
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації