МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

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

14.01.13 - інфекційні хвороби

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник :
доктор медичних наук, професор
Голубовська Ольга Анатоліївна,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Київ – 2015

ЗМІСТ

Стор

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 4

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 12

1.1. Епідеміологічні та патогенетичні особливості ВГС-інфекції на сучасному етапі 12

1.2. Кріоглобулінемічний синдром у хворих на хронічний гепатит С, епідеміологічні та патогенетичні особливості 16

1.3. Клінічні прояви та діагностика кріоглобулінемічного синдрому. 20

1.4. Особливості лікування хворих на хронічний гепатит С та кріоглобулінемічний синдром..... 29

1.5. Резюме..... 36

РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 37

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит С 37

2.2 Лабораторні методи діагностики 40

2.3 Інструментальні методи діагностики 42

2.4 Противірусна терапія хворих на хронічний гепатит С з кріоглобулінемічним синдромом 45

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ТА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ 47

3.1 Деякі епідеміологічні особливості кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С 47

3.2 Характеристика клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С 49

3.3 Результати дослідження загального та біохімічного аналізу крові ……... 59
3.4 Генотипова характеристика, рівень вірусного навантаження та поліморфізму гену ІЛ 28В у хворих на хронічний гепатит С та кріоглобулінемічний синдром …… 68
3.5 Характеристика даних УЗД хворих на хронічний гепатит С та кріоглобулінемічний синдром ……..... 71
3.6 Резюме ……... 75
РОЗДІЛ 4. УРАЖЕННЯ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ …….. 83
4.1. Клініко-лабораторні особливості ниркових уражень у хворих на хронічний гепатит С……. 83
4.2. Морфологічна характеристика уражень нирок у пацієнтів з хронічним гепатитом С……. 87
4.3. Резюме ……. 91
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ …… 94
5.1. Вірусологічна відповідь на специфічну противірусну терапію хворих на хронічний гепатит С та кріоглобулінемічний синдром ……..... 94
5.2. Вплив специфічної противірусної терапії на перебіг кріоглобулінемічного синдрому …… 97
5.3. Резюме ……. 101
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ ……... 104
ВИСНОВКИ …….. 116
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ …….. 119
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ……. 120

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	Аланінамінотрансфераза
АсАТ	Аспартатамінотрансфераза
АТПО	Антитіла до тиреопероксидази
БВВ	Безпосередня вірусологічна відповідь
ВГВ	Вірус гепатиту В
ВГС	Вірус гепатиту С
ВН	Вірусне навантаження
ГБМ	Гломерулярна базальна мембрана
ГН	Гломерулонефрит
ІЛ-28В	Інтерлейкін 28В
ІФА	Імуноферментний аналіз
ІФН	Інтерферон
КГ	Кріоглобуліни
КГС	Кріоглобулінемічний синдром
ЛПДНЩ	Ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛФ	Лужна фосфатаза
МбПГН	Мембранопроліферативний гломерулонефрит
ОЧП	Органи черевної порожнини
ПВТ	Противірусна терапія
ПЕГ-ІФН	Пігильований інтерферон
ПЛР, PCR	Полімеразна ланцюгова реакція
РВВ	Рання вірусологічна відповідь
РНК ВГС	Рибонуклеїнова кислота вірусу гепатиту С
РФ	Ревматоїдний фактор
СВВ	Стійка вірусологічна відповідь
$Т_3$	Трийодтиронін
$Т_4$	Тироксин
ТП	Тимолова проба
УЗД	Ультразвукова діагностика
ХГС	Хронічний гепатит С
ШВВ	Швидка вірусологічна відповідь
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

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 [2, 3, 63, 97, 152].

Численні дослідження показали, що при ВГС-інфекції на різних стадіях ураження печінки розвиваються також і ураження інших органів та систем, які можуть перебігати латентно, і у вигляді яскравих клінічних синдромів, що можуть виступати на передній план і маскувати прояви основного захворювання. ВГС-інфекція характеризується особливо високою частотою позапечінкових уражень і різноманітністю їх проявів. Згідно з результатами різних досліджень, частота позапечінкових проявів ХГС становить 40-76% [17, 18, 34, 152]. Провідне місце в структурі позапечінкових уражень при ХГС належить кріоглобулінемічному синдрому (КГС) [78, 172]. КГС згідно даних літератури може негативно впливати на перебіг та наслідки ХГС [78].

КГС характеризується наявністю специфічних імуноглобулінів – кріоглобулінів (КГ), які зворотно осідають (преципітують) у судинах при температурі нижче 37°С, утворюючи кріопреципітати [42]. 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 [42, 93, 96].

На сучасному етапі взаємозв‘язок ВГС-інфекції із розвитком КГС не викликає сумнівів та підтверджується високою частотою виявлення КГ у хворих на ХГС від 19 до 71%, в середньому 44%. Причини подібних коливань не цілком з'ясовані і, можливо, пов'язані з географічним регіоном, відображаючи особливості взаємодії домінуючих в регіоні генотипів ВГС та імунної системи населення. Слід підкреслити, що частота кріоглобулінемії у хворих на ХГС значно вище, ніж при інших хронічних захворюваннях печінки (32%). Частота розвитку кріоглобулінемії корелює з тривалістю захворювання і частіше трапляється у хворих зі сформованим цирозом печінки [12, 16, 31, 95, 152, 168, 169].

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) [32, 35, 42, 73]. При розвитку ВГС-асоційованих ГН прогноз для життя несприятливий через прогресування хвороб нирок, розвиток цирозу печінки, високий ризик серцево-судинних ускладнень. 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 [32, 34], клінічні симптоми, лабораторні зміни при ниркових ураженнях у хворих на ХГС та підходи до лікування [37, 42]. 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 [42, 93]. На сьогодні призначення стандартної подвійної противірусної терапії (ПВТ) у пацієнтів з ХГС та КГС показало добрі результати, оскільки разом із зникненням РНК ВГС з сироватки крові, спостерігається регрес клінічної симптоматики КГС [17, 152]. Однак питання щодо першочерговості призначення ПВТ у хворих на ХГС з КГС залишається дискутабельним 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» (№ держреєстрації 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 поставленої 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 ІЛ-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 ІЛ-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 (пегильованим 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 противірусної 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 з даного питання, розробці основних завдань досліджень, самостійному ведені та обстеженні хворих, проведені 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.

Структура та обсяг 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 сторінок, ілюстрована 11 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія складається із 172 джерел.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологічні та патогенетичні особливості ВГС-інфекції на сучасному етапі

Вірусні гепатити (ВГ), особливо вірусний гепатит С, на сьогодні є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я світу. Це пояснюється значними темпами його поширення, труднощами своєчасної діагностики, високим відсотком хронізації, розвитком таких життєво небезпечних ускладнень як цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, що призводить до значного зниження якості життя хворих і навіть їх інвалідизації. За даними ВООЗ, сучасна інфікованість ВГС становить приблизно 3% населення земної кулі (180 млн. людей) населення Землі, що за масштабом в 5 разів перевищує розповсюдженість ВІЛ [2, 3, 25]. Ознаками сучасного епідеміологічного процесу вірусного гепатиту С вважається зниження кількості зареєстрованих гострих форм захворювання (проте, за даними деяких авторів станом на початок 2010 року спостерігається тенденція до збільшення кількості реєстрації гострих форм вірусного гепатиту С, що може бути пов'язане з реєстрацією первинно виявлених форм гепатиту С як гострої форми), збільшення кількості коінфекцій (ВГС/ВІЛ, ВГС/ВГВ-коінфекції), збільшення показників смертності від хронічних гепатитів та цирозів печінки, що зумовлені ВГС. Підраховано, що парентеральні гепатити складають основну частку збитків серед найбільш розповсюджених інфекційних хвороб [2, 9, 10, 152].

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусний гепатит в Україні займає домінуюче місце у структурі інфекційної патології [2, 10, 11, 31].

Основним шляхом передачі вірусу вважається парентеральний, в основному під час переливання інфікованої крові та її компонентів. У 1989 р. було доведено, що більшість вірусних гепатитів, що виникли після переливання крові, спричинена ВГС. Тому основна група ризику – реципієнти крові. Значна частина інфікованих ВГС осіб серед пацієнтів, які хоча б одноразово зазнали гемодіалізу

(до 20%), а також хворих на гемофілію (понад 70%). Велика (до 70%) частка інфікованих серед споживачів ін'єкційних наркотичних речовин. Можливий статевий шлях передачі інфекції, але він має менше значення, ніж парентеральний [9, 10, 45, 47, 53].

Вірусний гепатит С має гостру та хронічну форми, проте гострий період хвороби перебігає частіше у вигляді стертих безжовтяничних форм, і хворі не звертаються за медичною допомогою, а захворювання дебютує на стадії хронічного гепатиту, або навіть цирозу печінки [2, 5, 9, 36].

Збудник ВГС належить до родини Flaviviridae і вважається представником «нових» вірусів, оскільки виділений лише в 1988 р. дослідниками Q. Choo і M. Houghton. Розміри вірусної частинки – 30-50 нм. Геном ВГС представлений однонитчастою РНК і складається із 10 000 нуклеотидів. Вони кодують синтез структурних протеїнів, що розташовані в 5' ділянці генома – core protein (протеїн С), який є нуклеокапсидним білком (p9) та envelope – E_1 (p18 і gp33) та E_2/NS_1 глікопротеїни (p38 і gp72), ці білки відіграють роль у прикріпленні та проникненні вірусу в клітину; та неструктурних протеїнів – NS_2, NS_3, NS_{4a}, NS_{4b}, NS_{5a}, NS_{5b}, розташованих у 3'ділянці генома [107, 108].

Згідно даних літератури, виділяють до 11 генотипів вірусу, більш, ніж 100 його субтипів та велику кількість квазівидів (антигенних варіантів), які відіграють основну роль у чутливості до інтерферонотерапії та формуванні стійких до лікування штамів вірусу. Так в інфікованого ВГС пацієнта одночасно може знаходитися багато мільйонів різних квазівидів вірусу. Швидка зміна вірусу гепатиту С в організмі інфікованого пацієнта лежить в основі тривалого, можливо, і довічного носійства ВГС [18, 40, 75].

Поширеність генотипів вірусу відрізняються в залежності від регіону. На території України найчастіше зустрічаються генотипи 1a, 1b, 2a, 3a, 4 [66, 71].

Основна роль у патогенезі ВГС-інфекції належить взаємодії факторів макроорганізму і властивостей самого вірусу, від якої залежить відповідь на інфікування: персистенція вірусу, реплікація його в печінці та поза нею, продукція антигенів та характер імунної відповіді [41, 53, 57, 65, 115].

Після інфікування вірусом, в організмі пацієнта активізується неспецифічний імунний захист – інтерферони та природні кіллери. Через декілька днів розвивається специфічна імунна відповідь, що направлена проти структурних і неструктурних антигенів вірусу та спрямована на елімінацію вірусних частинок і захист від повторного інфікування [43, 44, 46].

$CD4^+$ Т-хелпери відіграють важливу роль імунної відповіді на ранніх етапах ВГС-інфекції, проте повної елімінації вірусу, як правило, не відбувається. Персистенція вірусу в мінімальних кількостях зберігається, у зв'язку з великою кількістю квазівидів вірусу, підвищеною здатністю до мутацій, реплікації ВГС в місцях, недоступних для специфічної Т-клітинної відповіді (клітини імунної системи, що розглядаються як резервуар ВГС-інфекції і джерело реінфікування гепатоцитів; головний мозок, оскільки він захищений гематоенцефалічним бар'єром). Також можливі порушення функцій інфікованих вірусом лімфоцитів, що може бути пов'язано з припущенням про дефекти контролю імунної системи, опосередковані апоптозом інфікованих лімфоцитів [45, 47, 48, 65, 90, 149].

На результат і перебіг ВГС-інфекції також має значення вік в момент інфікування, зловживання алкоголем, коінфекції іншими вірусами гепатиту або гепатотропними вірусами, наявності порушень ліпідного обміну та інших чинників [45, 89].

Основними ланками ураження печінки вірусом гепатиту С на сьогодні є поєднання трьох основних патогенетичних механізмів: пряма цитопатична дія вірусу, імуноопосередкована дія, спрямована на внутрішньоклітинні антигени ВГС (безпосередня або опосередкована цитокінами взаємодія цитотоксичного Т-лімфоцита з клітиною-мішенню) та стимульований вірусом автоімунний механізм ушкодження [5, 46].

Певну роль в патогенезі розвитку ВГС відіграє безпосередня цитопатогенетична дія вірусу, яка пов'язана, з core-протеїном ВГС, що бере участь у великій кількості клітинних процесів і здатний моделювати транскрипцію і трансляцію деяких клітинних генів, викликаючи фенотипові зміни гепатоцитів. Core-протеїн відіграє безпосередню роль у розвитку жирової дистрофії гепатоцитів, яка є однією з характерних морфологічних ознак ХГС, що

продемонстровано на моделях тварин у роботах деяких дослідників [101]. Пізніше встановлений взаємозв'язок між печінковим навантаженням core-протеїном і наявністю жирової дистрофії у хворих на ХГС. Особливостями core-протеїна та деяких неструктурних білків вірусу є те, що вони мають онкогенний потенціал. Це зумовлено здатністю ВГС моделювати транскрипцію ряду генів, у тому числі генів супресорів пухлинного росту (p53, RB), факторів росту, а також впливати на апоптоз і клітинну проліферацію. Ці механізми ураження при дослідженні ВГС вказували на перевагу прямої цитопатичної дії вірусу, що ґрунтувалося на належності ВГС до сімейства Flaviviridae (представники якого мають властивість вираженої прямої цитопатичної дії). На сучасному етапі цитопатична дія віруса не є основною у розвитку ХГС, на що вказує відсутність прямої залежності між вірусемією, ступенем активності АлАТ і АсАТ та тяжкістю пошкодження гепатоцитів [5, 87, 106].

Домінуючим механізмом ушкодження печінки у розвитку ХГС вважають імуноопосередкований. Виявлено активовані CD4+- та CD8+ Т-лімфоцити в портальних каналах, а також експресію молекул HLA I і II класу і молекул адгезії на поверхні гепатоцитів та клітинах жовчних шляхів. На користь імуноопосередкованого механізму ураження печінки також свідчить ефективність призначення коротких курсів глюкокортикостероїдів, що призводить до зниження активності сироваткових амінотрансфераз, хоч і супроводжується підвищенням рівня віремії [63, 85, 145].

Сучасними дослідженнями показано, що основною ланкою патогенезу вірусного гепатиту С вважають утворення аутоантитіл до печінкового ліпопротеїду [5].

Крім того, серед гепатотропних вірусів вірус гепатиту С займає особливе місце не тільки через значну поширеність у світі та важливу роль у розвитку хронічних захворювань печінки, але і за своїм значенням у розвитку позапечінкових уражень [42, 97, 96, 152].

1.2. КГС у хворих на ХГС, епідеміологічні та патогенетичні особливості

Концепція системності ураження при хронічному вірусному гепатиті С, сформульована ще на початку 80-х років, набула широкого поширення в світі відразу після відкриття вірусу у 1988 р.

Велика увага до цієї інфекції приділяється завдяки її широкому розповсюдженню, високою частотою хронізації, та розвитком різноманітних позапечінкових проявів. Згідно з результатами різних досліджень, частота позапечінкових проявів хронічного гепатиту С в країнах Європи становить 40-74% [17].

Описано більше десятка патологій, асоційованих з ВГС, серед яких виділяють ураження кровоносної та нервової систем, слинних залоз, очей, підшлункової та щитоподібної залоз, м'язів, суглобів, нирок тощо.

Увага дослідників вже багато років привертається до синдрому кріоглобулінемії (КГС), при якому в крові виявляються імуноглобуліни, здатні преципітувати в умовах холоду. Поява кріоглобулінів вже розцінюється як позапечінковий прояв ВГС-інфекції, проте їх поява може бути «патогенетичною ланкою» в формуванні ряду інших асоційованих з ВГС-інфекцією патологій, таких як кріоглобулінемічний васкуліт, мембрано-проліферативний гломерулонефрит (МбПГН), В-клітинна неходжкінська лімфома [24, 44].

Згідно епідеміологічних даних, реєструється збільшення захворюваності на КГС як в Україні, так і в світі, що може бути пов’язано з підвищенням захворюваності на ВГС. Проте поширеність КГС має свої географічні особливості: частіше КГС зустрічається в країнах Південної Європи, ніж Північної Європи або Північної Америки. Підраховано, що близько у 19-90% хворих на ХГС виявлена низька концентрація циркулюючих змішаних кріоглобулінів, тоді коли явні прояви КГС присутні в 5-30% хворих [42, 79, 97].

КГС трапляється в осіб після 40 років, при чому жінки хворіють дещо частіше (55-60%), ніж чоловіки, проте ця різниця залежить від вікового зниження рівня естрадіолу в крові жінок, внаслідок чого знижується відштовхуюча функція ендотелію судин. Іншими чинниками, які впливають на розвиток КГС у хворих на

ХГС є вживання алкоголю (>50 г/д), розвиток фіброзу та стеатозу печінки. Чинниками, що сприяють розвитку КГС можуть бути також сильне і тривале переохолодження (призводить до кріопреципітації навіть тих протеїнів, які залишаються розчинними при незначному зниженні температури тіла), різке зневоднення організму (зумовлює розвиток тимчасової гіперпротеїнемії і зниження розчинності білків). Деякі дослідження показали асоціацію 2а генотипу вірусу гепатиту С з розвитком змішаної кріоглобулінемії, проте ці дані потребують додаткового підтвердження [42, 88, 97, 152].

Причини синтезу КГ при ХГС на сьогодні мало вивчені. Враховуючи неможливість вбудовування вірусу в геном клітин, внаслідок того, що він є однонитковою спіраллю, але доведену можливість зв'язування ВГС з В-лімфоцитами та виявлення віруса в клітинах імунної системи, на сьогоднішній день загальноприйнятою теорією синтезу КГ є теорія хронічної стимуляції В-клітин [59, 78, 172].

Існують дослідження, що демонструють генетичну схильність до розвитку кріоглобулінемії у вигляді частих зміні локуса DR3 HLA, DR6 HLA, та дослідження, щодо схильності до клінічної маніфестації позапечінкових провів ХГС за наявності кріоглобулінемії та змін у локусах DR7 і DR15 HLA [54, 148].

КГС часто асоціюється із появою ревматоїдного фактора (РФ), кількість якого варіює, за даними різних авторів, від 12 до 70% [42, 157].

Феномен кріопреципітації вперше був описаний в 1929 році, проте тоді цей феномен не трактувався як патологічний. Проте через 4 роки M.Wintrobe і M. Buell описали хвору на мієломну хворобу, у якої спостерігалися прогресуючий синдром Рейно, пурпура, тромбоз вен сітківки, гепато- і спленомегалія. В сироватці крові цієї хворої був виявлений білок з властивостями КГ. В 1947 р. A.Lerner та J.Watson виконали перше систематичне дослідження, присвячене нерозчинним холодовим білкам, які запропоновано називати «кріоглобулінами». Оскільки деякі білки сироватки крові, у тому числі фібриноген, при деяких умовах стають кріопреципіпітуючими, на той час був запропонований термін «кріоімуноглобуліни» у випадку молекул антитіл з цими властивостями [111, 171].

КГ належать до гамма-глобулінової фракції протеїнів крові і проявляють активність імуноглобулінів або імунних комплексів низької молекулярної маси, вони погано фагоцитуються і здатні до тривалої циркуляції у кров'яному руслі. До складу КГ можуть входити віріони (при чому, концентрація ВГС-РНК і анті-ВГС в кріопреципітатах є набагато вищою, ніж в сироватці крові), РФ, ліпопротеїди низької щільності [42, 78, 79].

КГ поділяються на три типи: I, II та III (за Brout et al., 1974 р.) [51].

При I типі кріоглобуліни складаються з моноклональних імуноглобулінів IgG або IgM, рідше з IgA, а саме їх легких ланцюгів. Зустрічаються цей тип при лімфопроліферативних захворюваннях (множинна мієлома, макроглобулінемія Вальденстрема, хронічна лімфоцитарна лейкемія, В-клітинна неходжкінська лімфома та інших плазмоклітинних дискразіях). У випадку виявлення КГ без супутніх ознак плазмоклітинної дискразії, говорять про ессенціальну моноклональну кріоглобулінемію [42, 51, 60].

При II типі кріоглобуліни складаються з моноклонального IgM (який має активність РФ), або, рідше, IgA та поліклонального IgG, який виступає як антиген до IgM чи IgA. II тип кріоглобулінемії часто асоціюється з автоімунними захворюваннями та ВГС-інфекцією. Про цей факт свідчать дані, що у 60-80% пацієнтів зі ЗКГ виявляють антитіла до вірусу гепатиту С. При чому, рівень ВГС РНК та ВГС-антигенів в 100-1000 разів вищі при наявності КГ. При КГС II-го типу можливе повторне розчинення кріокомплексів з наступним вивільненням інфекта. У складі кріопреципітатів збудники є практично невразливими до засобів етіотропної терапії. За рахунок зв'язування самих інфекційних агентів та антитіл до них зменшується можливість їх виявлення, а отже зростає ймовірність хибнонегативних результатів в ІФА та, меншою мірою – в ампліфікаційних реакціях [42, 50, 51, 102, 119].

При III типі кріоглобуліни складаються з поліклональних імуноглобулінів, найчастіше IgM РФ та IgG, а також IgM з низькою молекулярною масою та з неімуноглобулінових субстанцій (комплемент, полінуклеотиди, вірусні антигени тощо). Цей тип КГ виявляється при багатьох вірусних (передусім ВГС, а також ВГВ, Епштейна-Барр та цитомегаловірусна інфекція), бактеріальних

(бактеріальний ендокардит, лепра, сифіліс тощо), паразитарних (токсоплазмоз, ехінококоз, малярія тощо), аутоімунних захворюваннях, хворобах печінки (міліарний цироз) та нирок. Доведеним вважається факт більш повільного і доброякісного перебігу хронічних інфекцій на тлі КГС III типу. Встановлено, що ці білки можуть практично незворотньо зв'язувати збудників і виводити з їх місць реплікації [42, 51, 77, 150, 122].

При розвитку КГС основне значення належить імунним реакціям, що виникають у відповідь на реплікацію ВГС в печінці і в інших органах. Хронічна стимуляція імунної системи через різні вірусні протеїни ВГС, наприклад, через cor-протеїн призводить до продукції автоантигенів та/або молекулярної мімікрії, яка проявляється перехресною активністю автоантитіл як до ВГС-core протеїну, так і до ядерних антигенів клітин. Інші автори припускають, що асоціація ВГС з ліпопротеїдами дуже низької щільності (ЛПДНЩ) може індукувати Т-незалежну проліферацію особливого саморегулювального клону В-клітин ($CD5^+$ або B_1) та спровокувати продукцію РФ (IgMk). Цей моноклональний компонент сироваткових КГ II типу в 83% випадків містить WA-кросс ідіотип, який має особливу тропність до гломерулярного матриксу і здатний перехресно реагувати з тканиною нирок [93, 94, 142].

Основне значення в патогенезі КГС має лімфотропність ВГС. Хоча точні механізми реплікації ВГС до сьогодні залишаються ще не достатньо вивченими, проте відомо, що вона відбувається через синтез комплементарних проміжних форм – ланцюгів РНК з негативною полярністю (-) РНК. Завдяки застосуванню розроблених в останні роки модифікацій ПЛР, а також за допомогою in situ-гібридизації доведена лімфотропність ВГС – переважна реплікація вірусу відбувається в В-лімфоцитах. У багатьох дослідженнях (-) РНК була виявлена в мононуклеарних клітинах крові (моноцитах/макрофагах, В-лімфоцитах і поліморфно-ядерних лейкоцитах) у 8-40% обстежених хворих на ХГС. Взаємодія антигенів вірусу (Е2 протеїну) зі специфічними рецепторами на поверхні В-лімфоцитів (CD 81) призводить до надмірної проліферації В-лімфоцитів з підвищеною продукцією аутоантитіл та імунних комплексів, у тому числі змішаних кріоглобулінів, які власне і є субстратом імунопатологічних реакцій, шо

лежать в основі КГС. Реплікація вірусу в В-лімфоцитах призводить до активації протоонкогену Bcl-2, та/або інгібування факторів апоптозу (p53, c-myc), внаслідок чого відбувається полі- і моноклональна проліферація В-лімфоцитів. Крім того, можуть розвиватися генетичні аберації, такі як транслокація t(14,18), що призводить до В-клітинної малігнізації як пізнього ускладнення КГС [55, 72, 86, 93, 97, 129, 130, 162].

КГ, в склад яких входять ВГС, анти-ВГС поліклональні IgG і моноклональні IgM РФ, уникають транспортної системи еритроцитів завдяки наявності в їх складі IgM РФ, що перешкоджає включенню C3b фактору комплементу в кріокомплекс і таким чином залишає КГ вільно циркулювати в крові. Блокада фагоцитів ВГС, робить неможливим знешкодити КГ при фагоцитозі. КГ, що вільно циркулюють в крові, легко відкладаються в тканинах і сприяють розвитку запального каскаду. Моноцити також не в змозі знешкодити імунний матеріал у зв'язку з порушеннями в біогенезі лізосомальних ферментів, проте вони беруть участь у запаленні і периваскулярній інфільтрації. На органному рівні морфологічно це проявляється розвитком лейкокластичного васкуліту як центральних (частіше при кріоглобулінемії II типу), так і периферичних (при III типі) судин [137].

1.3. Клінічні прояви та діагностика КГС

КГС характеризується різноманітністю клінічних проявів, які виникають на різних стадіях захворювання і залежать від локалізації ураження судин, тривалості розвитку синдрому, типу КГ [42, 97].

ВГС-асоційований КГС може перебігати безсимптомно та не має особливого впливу на перебіг хронічного гепатиту, з іншого боку, симптоматичний КГС асоціюється з вищою смертністю. У випадку безсимтомного початку КГС перші клінічні прояви можуть з’явитися навіть через 1-3 роки після появи в крові термолабільних білків. У багатьох пацієнтів початок синдрому може бути поступовим. Майже у половини випадків феномен кріопреципітації сироватки крові виявляють випадково. Проте іноді хвороба дебютує у вигляді системного

васкуліту, ниркових проявів, периферичної нейропатії та цирозу печінки. Клінічні прояви КГС, частота формування уражень певних органів і систем дещо відрізняються в залежності від типу кріоглобулінемії. Згідно літературних даних [22, 42], при I типі кріоглобулінемії частіше всього зустрічається тромбогеморагічний синдром, дещо рідше ураження шкіри (виразки, некрози, ліведо), нирок (нефротичний синдром). При II типі найчастіше уражуються нирки, дещо рідше – шкіра (уртикарний висип, акроціаноз), центральна нервова система та органи травлення, при III типі кріоглобулінемії найчастіше уражуються шкіра (синдром Рейно, судинна пурпура) та периферична нервова система (полінейропатії), дещо рідше суглоби, нирки та органи травлення

КГС класично проявляється тріадою симптомів (тріада Мельтцера) – пурпурою, загальною слабкістю та артралгією, а також серією патологічних станів, у тому числі хронічним гепатитом, мембранопроліферативним гломерулонефритом (МбПГН), периферичною нейропатією, виразками шкіри, системним васкулітом і лімфатичною та печінковою малігнізацією [93, 96, 152, 154, 165].

Ураження шкіри – найбільш частий симптом при КГС, спостерігається у 67-99% випадків. Геморагічна пурпура, найчастіший прояв КГС, звичайно не супроводжується свербежем, має інтермітуючий перебіг, постійно локалізується на нижніх кінцівках, іноді на нижній половині живота. Ступінь вираженості варіює від спорадичних ізольованих петехій до тяжкого васкуліту, який може ускладнюватися виразками на ногах в ділянці гомілки. Шкірні прояви, в тому числі пурпура, та виразки є наслідками імунокомплексного васкуліту, який характеризується периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами та мононуклеарними клітинами, набряком ендотелію та інколи внутрішньосудинними гіаліновими відкладаннями. У більшості випадків у стінці судин виявляються відкладання IgM, IgG та/або C3. Згідно даних експериментальних досліджень, для розвитку шкірних уражень необхідна наявність активного моноклонального РФ та інших властивостей КГ, тоді як для ураження клубочків достатньо лише підвищеної кріоглобулінової активності. Деякі автори не виключають роль інших ко-факторів, таких як хронічна венозна

недостатність, стрес, тривале стояння на ногах, волога тепла погода та, звичайно, високий рівень кріокриту, які призводять до розвитку пурпури. У цьому відношенні, поява пурпури часто трапляється в денний час доби, коли є найвищий рівень кріокриту, що часто поєднано з тривалим стоянням на ногах. Також шкірні елементи можуть виявлятися і на інших ділянках тіла: ніс, вуха. Відмічаються і інші шкірні зміни – ретикулярне ліведо та уртикарна висипка [1, 22, 32, 77, 78, 97, 161].

КГС часто асоціюється з **артралгією,** тоді як клінічні симптоми артриту (звичайно легкий, неерозивний олігоартрит) трапляється відносно рідко. Уражаються суглоби верхніх (ліктьові), та нижніх (колінні, гомілковостопні) кінцівок. Характеризується наявністю летючих артралгій (40-56%), які провокуються переохолодженням. Рентгенологічні зміни в суглобах, як правило, відсутні [32, 42, 93, 124].

Синдром Рейно (25-50%) — проявляється нападоподібними спазмами у периферичних частинах тіла — найчастіше у кистях рук [42].

Майже половина пацієнтів з КГС скаржаться на наявність **ксеростомії та ксерофтальмії,** проте траплялися лише кілька випадків з підтвердженим синдромом Шегрена [76, 84].

Ураження нервової системи може часто бути ускладненням КГС, в більшості випадків у вигляді легкого сенсорного невриту. Частими симптомами нейропатії є парестезії з відчуттям болю або печіння в нижніх кінцівках часто з нічними пароксизмами. В деяких випадках периферична нейропатія може бути ускладнена тяжкими сенсо-моторними проявами, які з’являються раптово у вигляді асиметричного мононевриту. В окремих пацієнтів, можливо, за наявності схильності, цей стан може ускладнювати терапія інтерфероном (ІФН)-альфа. При біопсії ураженого нерва виявляли васкуліт vasa vasorum з демієлінізацією або активною дегенерацією. Дизартрія та геміплегія як прояв ураження центральної нервової системи проявляються у рідких випадках. При КГС також можуть траплятися й інші ураження нервової системи у вигляді енцефалопатії або зорової невропатії [38, 52, 93, 141, 150].

Ураження нирок - ще один важливий прояв КГС, який впливає на прогноз і виживання пацієнтів з КГС. Вираженість ураження нирок варіює від ізольованої протеїнурії до тяжких форм швидкопрогресуючого нефриту. У 3 рази частіше залучення нирок трапляється при ВГС-асоційованій КГ II типу, проте трапляються і при кріоглобулінемії III типу. Якщо при III типі ниркові прояви варіабельні та неспецифічні, то при КГ II типу з моноклональними IgMк розвивається ГН, що має свої особливості та дозволяє позначити його як кріоглобулінемічний ГН. Ураження нирок трапляється однаково часто при низькому та при високому рівні КГ. Проте тяжкі клінічні варіанти кріоглобулінемічного ГН (рецидивуючий гостронефритичний синдром, нефротичний синдром, швидко прогресуючий перебіг) виявлені лише при високому рівні КГ II типу. Вважають, що IgMк-РФ відкладаються в нирках, що з'єднуються з антитілами IgG до ВГС. Високу нефрогенність утворених IgMк-IgG ІК намагаються також пояснити унікальними властивостями IgMк-РФ зв'язуватися з клітинним фібронектином гломерулярного матриксу [8, 12, 42, 92, 93, 152].

Ураження нирок трапляються у 1/3 хворих з КГС, у вигляді мембранопроліферативного (МбПГН) - у 70-80% випадків і рідше мезангіопроліферативного гломерулонефриту – у 10-20% випадків. Моноклональний компонент (IgMk РФ) КГ II типу, завдяки наявності в його антигензв'язувальній частині WA-крос-ідіотипів, володіє здатністю перехресно зв'язуватися з тканинними структурами нирки, зокрема з фібронектином мезангіального матриксу, чим пояснюють високу частоту розвитку при КГ II типу МбПГН, порівняно з КГ III типу. До розвитку МбПГН призводить формування in situ (в субендотеліальному просторі і мезангії клубочків нирок) імунних комплексів, які з IgM РФ, IgG (анти-HVC) і антигенів ХГС. Структурні білки ВГС (С 22 та ін.) були виявлені в імунних депозитах в клубочках та інтерстиційній тканині [8, 62, 115]. Зміни в нирках при кріоглобулінемічному МбПГН мають деякі особливості, що дозволяє відрізняти його від ідіопатичного МбПГН. Цими особливостями є:

1) внутрішньокапілярні PAS-позитивні тромби, які складаються з преципітатів КГ та мають вигляд фібрилярних або кристалоїдних структур при електронній мікроскопії;

2) гіперклітинність клубочків внаслідок масивної інфільтрації лейкоцитами, головним чином моноцитами, мононуклеарами (число інфільтруючих моноцитів у гостру стадію захворювання може сягати 80 клітин в одному клубочку);

3) виражене потовщення базальної мембрани клубочків нирок (більшою мірою за рахунок розташування по периферії моноцитів та інтрапозицією мезангіального матриксу та мезангіальних клітин);

4) васкуліт артерій дрібного та середнього калібру з ділянками фібриноїдного некрозу та моноцитарною інфільтрацією стінки. Васкуліт може виявлятися і за відсутності явного пошкодження клубочків, поєднуючись з іншими ознаками системного васкуліту. Склеротичні зміни в судинах нирок частіше виражені помірно і виявляються не постійно [93, 94, 97].

У всіх пацієнтів виявляються зернисті депозити Ig та комплементу. Також звертає на себе увагу ураження судин нирок. Васкуліт, який характеризується фібриноїдним некрозом та моноцитарною інфільтрацією, може виявлятися при відсутності явного ураження ниркових клубочків та поєднуватися з іншими симптомами системного васкуліту.

За даними літератури, також допускають, що в деяких випадках імунні комплекси, що складаються з ВГС-антигенів та антитіл IgG до ВГС можуть відкладатися в ниркових клубочках навіть при відсутності КГ, що призводить до розвитку некріоглобулінемічного мезангіокапілярного ГН. Також описані випадки розвитку при ВГС-інфекції мембранозного гломерулонефриту (МГН), фокального сегментарного гломерулосклерозу, фібрилярних та імунотактоїдних гломерулопатій. В літературі є дані і про інші, нетипові випадки ураження нирок – IgA нефропатія, швидкопрогресуючий гломерулонефрит і тромботична мікроангіопатія. Також описані випадки ізольованої альбумінурії без ураження нирок при ВГС-інфекції [32, 62, 93, 115, 116, 155].

Найбільш вивченими є клініко-лабораторні прояви поєднання ХГС з кріоглобулінемією та вторинним ГН. Ураження нирок у цьому випадку

розвивається через місяці і роки після появи перших клінічних симптомів кріоглобулінемії. У частини хворих ниркові та інші системні прояви виникають одночасно. Найбільш часто кріоглобулінемічний нефрит дебютує з помірної протеїнурії в рамках сечового синдрому. Гематурія, також помірна, трапляється практично у всіх пацієнтів, можлива поява лейкоцитурії і циліндурії. Ранніми ознаками залучення нирок в патологічний процес є підвищення екскреції з сечею β_2-мікроглобуліну (вище 200 нг/мл) та приєднання мікроальбумінурії та еритроцитурії. Можливий також дебют КГС з гострого нефритичного синдрому та олігоуричної гострої ниркової недостатності або нефротичного синдрому. У більшості хворих із патологією нирок при встановленні діагнозу виявляють гіпокомплементемію (зниження рівня С3, С4). Особливістю всіх варіантів гломерулонефриту є висока частота артеріальної гіпертензії, яка звичайно погано контролюється та призводить до серцево-судинних ускладнень [42, 93, 109, 163].

Щодо перебігу кріоглобулінемічного МбПГН, асоційованого з ВГС, думки неоднозначні. У більшості випадків дослідники відмічають наявність тривалої протеїнурії без прогресування та розвитку хронічної ниркової недостатності або рецидивуючий перебіг нефротичного або хронічного нефритичного синдрому, що часто поєднуються з загостреннями васкуліту. У ряді випадків відзначали швидкопрогресуючий перебіг захворювання і летальний кінець в основному від серцево-судинних ускладнень [93, 109, 164].

Крім гломерулярних змін одними з основних структурних змін при ВГС є тубуло-інтерстиціальні порушення, які в свою чергу є важливими предикторами розвитку дисфункції нирок. Ниркові канальці, та їх реабсорбційна функція, при ХГС є об'єктом прямого і опосередкованого впливу вірусу і його окремих протеїнів [32, 93, 165].

Ураження інтерстиціальної тканини легень дуже рідко трапляється як при КГС, так і при ВГС-інфекції без прояву КГС, і характеризується розвитком альвеоліту, що може призвести до інтерстиціального фіброзу легень [42, 78].

Загалом немає зв’язку між тяжкістю клінічних симптомів, таких як ГН, виразки шкіри або системний васкуліт, та рівнем КГ та/або комплемента в сироватці крові. Низький рівень комплементу безсумнівно зустрічається при КГС

з типовою моделлю низького або рівня комплементу С4, що не визначається та нормальним або відносно нормальним рівнем комплементу С3. Крім того, виснаження комплементу в умовах in vitro може також траплятися завдяки анти-комплементарній активності деяких КГ. Цікаво, що раптове підвищення рівня комплементу С4 до високого рівня може спостерігатися у пацієнтів із КГС при розвитку В-клітинної лімфоми. Така кореляція між рівнем циркулюючих КГ та проявів КГС може бути пояснена на основі наступних гіпотез: патогенетична роль інших некріопреципітуючих імунних комплексів, яким притаманна можливість активувати комплемент та/або утворення імунних комплексів *in situ* з концентрацією, пов'язаною з віріонами ВГС [77, 78].

Деякі **ендокринологічні розлади** значно частіші у пацієнтів зі КГС, ніж в загальній популяції. Найбільш поширені ураження щитоподібної залози (ЩЗ) – автоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз та рак ЩЗ, тоді як гіпертиреоз рідко трапляється і в основному є проявом побічного ефекту інтерферонотерапії. Крім того, у пацієнтів з ВГС-асоційованим КГС часто діагностується цукровий діабет II типу, порівняно з загальною популяцією. Також у чоловіків, інфікованих ВГС з або без КГС, може розвинутися еректильна дисфункція, яка пояснюється гормональною та/або нервово-судинною перебудовою [72, 78, 86].

Неходжкінска В-клітинна лімфома. Доведена етіологічна роль ВГС у розвитку КГ II типу, що представляє собою доброякісне лімфопроліферативне захворювання (ЛПЗ), в основі якого лежить клональная (IgMk) проліферація В-лімфоцитів. Встановлено, що в частини хворих ХГС доброякісна лімфопроліферація трансформується в злоякісну. У 8-10% хворих, що мають КГ II типу, розвивається В-клітинна лімфома. Показана висока частота ВГС-інфекції і при моноклональній імуноглобулінопатії, яка зумовлена проліферацією інших (що не продукують КГ) клонів лімфоцитів, а також значна (до 11%) частота виявлення моноклональної іммуноглобулінопатії серед хворих на ХГС. ВГС персистує в імунокомпетентних клітинах кровотворної системи, але він не здатний до інтеграції в геном клітини господаря. Процес лімфомогенезу (як і гепатоканцерогенеза) при ВГС-інфекції розглядається як тривалий багатостадійний процес, в основі якого лежить патологічна проліферація клітин,

що поєднується з пошкодженням їх геному. Патологічна проліферація пов'язується зі зниженням порогу активації В-лімфоцитів, що зумовлено взаємодією ВГС зі специфічними рецепторами В-клітин (CD81), а також пригніченням апоптозу. У В-лімфоцитах при ВГС-інфекції підвищується експресія bcl-2 білка (внаслідок t (14; 18) транслокації), що відіграє важливу роль в пригніченні апоптозу. Показано також, що core-протеїн ВГС регулює c-myc транскрипцію і що bcl-2 і c-myc взаємодіють в лімфомогенезі. Гістологічно найбільш поширені фолікулярна лімфома, В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія/лімфома з малих лімфоцитів, лімфоплазмоцитарна лімфома і лімфома маргінальної зони. Серед останніх була описана особлива асоціація ВГС-інфекції з MALT-лімфомою [72, 96, 159, 170].

На сьогодні існують діагностичні критерій КГС, які запропоновані у 1989 році італійською групою вивчення кріоглобулінемії. Переглянута та виправлена версія цих критеріїв поєднує в собі клініко-патологічні та вірусологічні дані та включає в себе великі (пурпура, наявність в крові змішаних КГ, низький рівень С4 та лейкоцитокластичний васкуліт) та малі (хронічний гепатит, МбПГН, периферична нейропатія, виразки на шкірі, наявність маркерів вірусних гепатитів ВГС +, ВГВ +, висока активність РФ, при патогістологічному дослідженні – інфільтрація В-клітинами (печінки та/або кісткового мозку) критерії. Діагноз КГС виставляється при: а) наявності циркулюючих змішаних кріоглобулінів (± низький С4) + пурпури + лейкоцитокластичного васкуліту; б) наявності циркулюючих змішаних кріоглобулінів (± низький С4) + 2 малих клінічних симптоми + 2 малих серологічних/патологічних критерії. Діагноз есенціальної або вторинної КГ ставиться при наявності або відсутності таких відомих порушень (інфекційних, імунологічних чи неопластичних) [78]. У практичних рекомендаціях Європейської асоціації по вивченню печінки в 2012 році також подані клінічні (пурпура, слабкість, артралгії, МбПГН, периферична нейропатія), серологічні (низький рівень С4, позитивний РФ, КГ II або III типу, анти-ВГС) та гістологічні (лейкоцитокластичний васкуліт, інфільтрація моноклонованими В-клітинами) діагностичні критерії КГС [152].

Також в літературі описана класифікація КГС по ступенях тяжкості, в залежності від якого визначається тактика лікування. Про легкий та середньо-тяжкий перебіг КГС свідчить наявність у хворих загальної слабкості, пурпури, артралгій, полінейропатії, про важкий перебіг - прогресуюче ураження нирок, різноманітні мононеврити, виразки на шкірі. Окремим пунктом в класифікації є наявність загрозливих для життя станів при КГС – це швидко прогресуючий нефрит, ураження ЦНС, шлунково-кишкового тракту та/або легень [93].

Методи, які використовуються для визначення КГ, різні. Незважаючи на те, що на сьогодні немає міжнародних стандартів визначення КГ, однак деякі аспекти визначення дотримуються всіма. Відібрана кров повинна бути витримана при температурі 37 ^{o}C від початку досліджень. Як тільки від крові відділилась сироватка проводиться центрифугування при 37^{o}C. Сироватку залишають протягом 4-7 днів при температурі від 0 до 4 ^{o}C. Випадання осаду чи поява інших включень свідчить про наявність КГ в сироватці крові. Цей принцип ліг в основу якісного візуального методу визначення КГ. Проте, у цих методах визначення КГ залежить від їх видимості – мала кількість КГ та КГ зі спеціальним фізичним аспектом, подібним до кріогелю будуть пропущені під час діагностики. Крім того, дані дослідження потребують багато часу. Тому для більш швидкого і кількісного визначення КГ запропонований спектрофотометричний метод, який грунтується на визначенні різниці оптичної густини проб, інкубованих при температурі 37 ^{o}C та 4 ^{o}C при довжині хвилі 500 нм. Деякі лабораторії виявляють кріоглобулінемію використанням імунофіксації або імуноелектрофореза і кількісне визначення рівня КГ шляхом визначення кріокріта (відношення об’єму кріопреципітату до об’єму сироватки) у відсотках. Використання імуноблотингу для імунохімічної характеристики – найчутливіший і специфічний метод, що дозволяє провести повну ідентифікацію типів КГ в 98% випадків, проте даний метод є дороговартісним. Також в літературі описаний метод гістерезисних кривих для визначення типів КГ в сироватці крові [20, 21, 42].

1.4. **Особливості лікування хворих на ХГС та КГС**

КГС у хворих з ХГС, який перебігає з вираженими клінічними симптомами, за даними літератури, асоціюється з вищою смертністю [14]. Загальний прогноз гірше у пацієнтів із залученням у процес нирок, печінковою недостатністю, лімфопроліферативними захворюваннями, злоякісними процесами. Середня 10-річна виживаність після встановлення діагнозу становить приблизно 50-60% [28, 30, 155].

Враховуючи комплексний етіопатогенез і клінічний поліморфізм КГС, лікування даного захворювання представляє складну задачу. Для правильного терапевтичного підходу необхідно враховувати три важливих чинники: наявність ВГС-інфекції, наявність автоімунного захворювання, можливі неопластичні ускладнення. Відповідно трьом основним ступеням етіопатогенезу від ВГС-інфекції до кріоглобулінемічного васкуліту і, врешті-решт, до В-клітинної проліферації, лікування захворювання має проводитися на різних рівнях, включаючи етіологічну, патогенетичну і симптоматичну терапію. Оскільки наявність ВГС-інфекції розглядається як основний етіологічний чинник, що викликає хронічну стимуляцію імунної системи. У всіх випадках ВГС-асоційованої кріоглобулінемії повинна бути зроблена спроба ерадикації ВГС інфекції [104, 127, 136].

Лікування ІФН-α широко використовувалося в останні десятиліття для лікування власне ХГС. Деякі дослідження показали, що ІФН викликає значне клінічне покращення у даної групи пацієнтів. Тим не менше, використання ІФН-α самостійно обмежено через тимчасову ефективність, часті рецидиви після припинення лікування та поява РНК вірусу в крові, іноді навіть погіршення шкірних проявів (можливо, у зв'язку з антиангіогенним ефектом ІФН-α), посилення нефротичного синдрому, периферичної нейропатії та виникнення автоімунного гепатиту. Лише невелика частина пацієнтів (менше 10%) досягли стійкої вірусологічної відповіді серед достатньо великої когорти пацієнтів з КГС із ураженням нирок. Нерідко монотерапія ІФН-α супроводжувалася розвитком

таких імуноопосредкованих побічних ефектів, як сенсорно-моторна нейропатія, тиреоїдит, ревматоїдноподібний поліартрит [99, 137, 153].

У зв'язку з цим більшість авторів поділяють думку про те, що лікування вірусного гепатиту С вже не може і не повинно здійснюватися моно ІФН-терапією. Стала очевидною необхідність одночасного використання декількох препаратів, здатних впливати як на різні ланки власне реплікації віруса, так і на імунну систему в цілому, хоча інтерферони продовжують залишатися базисним компонентом лікування [2, 10, 11, 99, 126, 143, 160].

Після початку застосування в клінічній практиці рекомбінантних ІФН-α пролонгованої дії (ПЕГ-ІФН-α), відкрилися нові можливості підвищення ефективності лікування вірусних гепатитів. Об'єднання молекули ІФН-α з молекулою поліетиленгліколю призводить до збільшення періоду напіввиведення даних препаратів за рахунок зниження швидкості кліренсу. У результаті збільшується тривалість дії і зменшуються коливання концентрації ПЕГ-ІФН- α в крові, що сприяє підвищенню їх противірусної активності. Принципово важлива перевага ПЕГ-ІФН-α перед короткоживучими рекомбінантними інтерферонами – можливість їх використання при цирозах печінки [2, 3].

Крім того, пролонговані ІФН-α володіють меншою антигенністю, вони можуть використовуватися у хворих із кардіологічними захворюваннями, порушеннями функції нирок, гемоглобінопатіями та кріоглобулінемією. Також використання ПЕГ-ІФН-α зручно і тим, що ін'єкція проводиться 1 раз на тиждень. Публікації останніх років наголошують найбільшу ефективність комбінованої терапії ВГС-інфекції, що включає поєднання пролонгованого рекомбінантного ІФН- α з рибавірином [10, 97, 152].

Рибавірин – це аналог гуанозина, який спричиняє гальмування РНК-полімерази вірусу і непряме гальмування синтезу протеїну. Він проявляє вірусостатичну дію відносно багатьох ДНК- і РНК-вірусів. Доза препарату розраховується залежно від маси пацієнта і становить 800-1000-1200 мг/добу. Доведено, що тривала монотерапія рибавірином не призводить до елімінації вірусу. Тому рибавірин застосовується в комбінованій терапії з ПЕГ-ІФН-α, що на сьогодні є "золотим стандартом" в лікуванні ХГС, у тому числі з КГС. Серед

пролікованих хворих, згідно даних літератури, стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) досягли 72% пацієнтів, при чому в групі ВГС 2 і 3 генотипів СВВ сягала 94%, а в групі з 1b генотипом - 63% [17, 26, 97, 133, 152].

Лікування ПЕГ-ІФН-α довело свою ефективність у регресії моноклонального В-клітинного росту. Противірусне лікування інтерфероном-α у поєднанні з рибавірином є ефективним при ВГС-інфекції та наявності лімфоми, пов'язаної з кріоглобулінемією [17, 65, 152].

Концепція впливу раннього пригнічення вірусної реплікації на стійкий стан кінетики ВГС послужила стимулом для розробки нового класу лікарських засобів, відомих як препарати прямої противірусної дії. До них належать інгібітори вірусних протеаз.

Найбільш вивчені інгібітори протеаз – телапревір і боцепревір, – схвалені для застосування в клінічній практиці в країнах Європи і Північної Америки з 2011 р., Україні – з 2013 р. (боцеприв ір).

Телапревір є селективним інгібітором серинових протеаз, боцепревір – інгібітор протеази NS3/4A. Ці препарати на сьогодні ефективно використовуються в потрійній схемі ПВТ у пацієнтів з 1 генотипом вірусу. За даними клінічних досліджень із телапревіром, частота СВВ в середньому становить 80%, а в деяких підгрупах перевищує 90% . При використанні боцепревіру СВВ досягається у 63% раніше нелікованих пацієнтів. Використання потрійної ПВТ у пацієнтів з КГС на сьогодні вивчається, проте вже є дослідження ефективності інгібіторів протеаз у цієї групи пацієнтів [2, 125, 138, 156].

Терапевтична стратегія в лікуванні ХГС та КГС повинна ґрунтуватися на активності/тяжкості клінічних симптомів і бути підібрана індивідуально для кожного пацієнта. На сьогодні існують три основні стратегії лікування таких хворих. При легкому та середньотяжкому перебігу КГС у пацієнтів з ХГС (наявність у хворих загальної слабкості, пурпури, артралгій, полінейропатії) рекомендовано проведення ПВТ (ПЕГ-ІФН-α + Рибавірин) за стандартною схемою. При тяжкому перебігу КГС (прогресуюче ураження нирок, різноманітні мононеврити, виразки на шкірі) рекомендована схема лікування - ПВТ (ПЕГ-ІФН-α + Рибавірин) та ритуксимаб. При наявності у хворих загрозливих для життя

станів (швидко прогресуючий нефрит, ураження ЦНС, шлунково-кишкового тракту та/або легень) – рекомендовано проведення наступної схеми лікування - глюкокортикостероїди, плазмаферез, циклофосфамід та/або ритуксимаб та ПВТ (ПЕГ-ІФН-α + Рибавірин). У разі наявності у хворих кріоглобулінемічного гломерулонефриту (ГН), пропонується наступна схема лікування, в залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). При помірній протеїнурії (розрахована ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м^2) пропонується наступна схема: ПЕГ-ІФН альфа (ПЕГ-ІФН альфа-2а, 180 мкг/ тиждень (п/шк), або ПЕГ- інтерферон альфа-2b, 1,5 мкг/кг/ тиждень (п/шк) та рибавірин 10-15 мг/кг/сут (через рот) - 12 місяців (при 1генотипі ВГС + противірусний засіб прямої дії 12 міс.), еритропоетин відповідно до рівня гемоглобіну. При помірній протеїнурії і/або стабільній нирковій недостатності (розрахована ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) - протягом 12 місяців призначається ПЕГ-ІФН альфа (ПЕГ-ІФН альфа-2а, 135 мкг/ тиждень (п/шк), або ПЕГ-ІФН альфа-2b, 1,0 мкг/кг/ тиждень (п/шк) та низькі дози рибавірину (через рот) після виконання деяких процедур, таких як щотижневий моніторинг рівня гемоглобіну, низькі дози рибавірину (200-400 мг / добу або 200-600 мг впродовж 3 тижнів), високі дози еритропоетину. При наявності у хворого нефротичної протеїнурії і/або швидкопрогресуючої ниркової недостатності пропонується 2 фази лікування. Фаза 1 - ритуксимаб внутрішньовенно 375 мг/м ^{2} у тиждень впродовж 1 міс., терапія кортикостероїдами: метилпреднізолон болюсно (1,0-0,5 г/добу впродовж 3 діб) + через рот кортикостероїди (0,5 мг/кг/добу повільно зжижуючи до 0,1-0,2 мг/кг/добу впродовж 4-6 міс.), циклофосфамід перорально (1-2 мг/кг/добу впродовж 3-4 міс.), плазмаферез (обмін 2-3 л плазми впродовж 2-3 тижнів). Після скорегування синдрому васкуліту приступають до 2 фази - ПВТ (по наведених вище схемах) [93].

До засобів патогенетичної терапії КГС відносять застосування глюкокортикостероїдів, цитостатиків (циклофосфаміду), моноклональних антитіл (ритуксимаб), внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами, плазмаферез (кріаферез), малоентигенна дієта.

Перспективним напрямком вважають застосування моноклональних антитіл до рецепторів В-клітин, зокрема ритуксимабу. Ритуксимаб – препарат

моноклональних антитіл до CD20 рецепторів, які входять до складу антигенрозпізнаючих рецепторів, поряд з CD19 і мембранними формами IgM і IgD, і відіграють важливу роль в трансдукції сигналу всередину клітини, в результаті чого відбувається швидке виснаження циркулюючих і тканинних В-клітин, а також перешкода синтезу кріоглобулінами моноклональних IgM [23, 27, 143, 148]. Використання ритуксимабу в пацієнтів зі КГС та іншими позапечінковими проявами, показало повну відповідь у 80% пацієнтів, у яких відбулася редукція клінічних проявів (пурпура, артралгії, периферична нейропатія), зниженні рівнів кріокріта, ревматоїдного фактора і титрів антитіл до ВГС. Є кілька досліджень щодо ефективності ритуксимабу у пацієнтів зі ВГС-асоційованим кріоглобулінемічним васкулітом, стійким до ПВТ або при непереносимості ПВТ [69, 112, 118, 140, 144]. Описані випадки успішного застосування ритуксимабу в пацієнтів із ВГС-асоційованим ГН - було значне зниження рівня протеїнурії (з екскрецією білка <1,0 г / день) після завершення терапії ритуксимабом без побічних ефектів або клінічних рецидивів. Але ритуксимаб не повинен використовуватися в якості монотерапії, оскільки основну вірусну інфекцію потрібно лікувати. В одному дослідженні було показано переваги терапії ритуксимабом з ПЕГ-ІФН альфа-2b / рибавірином в порівнянні з терапією тільки ПЕГ-ІФН альфа-2b / рибавірином у 31 пацієнта з важким ВГС-ассоційованим кріоглобулінемічним васкулітом з більш високою швидкістю повної клінічної відповіді (81% проти 40%) і хорошим профілем безпеки [148]. Ще одне велике дослідження [70] показало обнадійливі результати щодо використання ритуксимабу у пацієнтів, інфікованих ВГС, навіть без ПВТ. Проте, враховуючи несприятливі ефекти, пов'язані з ритуксимабом, включаючи інфекції, підвищення печінкових ферментів, підвищення рівня віремії, тромбоз артерій сітківки і реакцій, подібних на сироваткову хворобу, необхідні подальші дослідження, для визначення оптимальної стратегії лікування КГС. Для зниження ризику, пов’язаного із застосуванням ритуксимабу, його рекомендують вводити в дозі 375 мг / м^2 на тиждень протягом 4 тижнів, при виконанні плазмаферезу до інфузії ритуксимабу у пацієнтів з високими значеннями початкового рівня змішаних КГ [93].

Плазмаферез особливо ефективний у разі розвитку таких тяжких ускладнень (швидко прогресуючий нефрит, ураження ЦНС, шлунково-кишкового тракту та/або легень). Зокрема, як за допомогою традиційного плазмафарезу, так і плазмафарезу з подвійною фільтрацією, можна значно скоротити рівень циркулюючих імунних комплексів, особливо КГ. Використання кріофарезу більш обґрунтовано, оскільки проводиться вибіркова фільтрація білків при низьких температурах. Кожна процедура кріофарезу призводить до зниження кріокріта приблизно на 1/3 від початкового, без значного впливу на вміст інших білків плазми. Однак через 7-10 днів спостерігається ефект рикошету із зростанням рівня кріокріта. Поєднання кріофарезу з імуносупресивною терапією дозволяє попереджати розвиток даного ефекту. Використання циклофосфаміду per os (50-100 мг/добу впродовж 2-6 тижнів) у поєднанні з поступовим зменшенням частоти плазмаферезу може посилити позитивний ефект останнього; а також може запобігти феномену рикошету після його припинення [17, 42].

Малоантигена дієта є лікувальним харчуванням, яке може покращити кліренс циркулюючих імунних комплексів шляхом відновлення активності ретикулоендотеліальної системи, перевантаженої великою кількістю циркулюючих кріоглобулінів. Дієта з малим антигенним навантаженням спрямована на зменшенням вживання харчових макромолекул, що проникають через слизову ШКТ. Скорочення прийому харчових макромолекул може покращити функцію мононуклеарних фагоцитів в умовах високої ендогенної продукції імунних комплексів, відповідальних за пошкодження органів, тобто при кріоглобулінемії та інших імунокомплексних захворюваннях. Порушення функції мононуклеарних фагоцитів також має місце при IgA-нефропатії. Виходячи з вищезазначених механізмів патогенезу, дієти з малим антигенним навантаженням успішно використовувалися у пацієнтів з легким ступенем тяжкості КГС і IgA-нефропатією (зниження добової протеїнурії). Як правило, малоантигенна дієта і/або низькі дози стероїдів можуть виявитися достатніми для лікування легких клінічних проявів КГС (артралгії, спорадична пурпура і т.д.); пацієнти з легким/середнім ступенем тяжкості захворювання, наприклад, пальпуюча

пурпура, особливо чутливі до невеликих варіацій денної дози гормонів [17, 42, 83].

Ще одним досить новим методом патогенетичного лікування КГС у пацієнтів з ХГС є внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами, розроблена на базі кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету. Ефективність даного методу можна пояснити комплексною дією автореактивних клітин на механізми гуморального і клітинного імунітету. Клітини, які елімінованні з організму піддаються простим, малотравматичним маніпуляціям, та деякою мірою стають чужорідними для організму. Це підсилює імунологічну реакцію, можливо за рахунок активації неспецифічних чинників імунітету (система комплементу, макрофаги та ін). Можна припустити, що в умовах внутрішньошкірної імунізації лімфоцит периферичної крові втрачає частину захисних механізмів (знижується здатність до зміни форми і «маскування» рецепторів). Не виключено, що має місце і перехресне реагування за рахунок часткової ідентичності антигенних структур. У всякому випадку, лише взаємодією між імунізуючими клітинами (мішень) і автоантитілами можна пояснити досить швидке зниження концентрації останніх. Дану гіпотезу підтверджує і той факт, що в дослідах in vitro антинуклеарні антитіла реагують з лейкоцитами; для виявлення антинейтрофільних антитіл субстратом є фіксовані етанолом нейтрофіли. Тому даний метод може застосовуватися як самостійно, так і в комплексній терапії хворих на ХГС з КГС [32, 42].

Іншою альтернативою для лікування КГС у пацієнтів з ХГС є низькі дози інтерлейкіну 2 (ІЛ-2). За попередніми даними, ІЛ-2 викликає ослаблення ознак запалення у пацієнтів з ВГС-асоційованим васкулітом, який не піддається ПВТ, терапії ритуксимабом або обох. Ніяких серйозних небажаних явищ при цьому не було відмічено, однак подальші дослідження необхідні, перш ніж більш широко використовувати цю стратегію лікування [93, 135].

На закінчення слід ще раз підкреслити, що ВГС є інфекцією з ураженням різних органів і систем організму, що вимагає консолідації зусиль фахівців різного профілю для подальшого вивчення патогенезу інфекції та розробки підходів до лікування.

1.5. Резюме

Концепція системності ураження при ХГС сформульована ще на початку 80-х років. Описано більше десятка патологій, асоційованих з ВГС, проте увага дослідників вже багато років привертається до КГС – при якому в крові виявляються імуноглобуліни, здатні преципітувати в умовах холоду. КГС характеризується різноманітністю клінічних проявів, які виникають на різних стадіях захворювання і залежать від локалізації ураження судин, тривалості розвитку синдрому, типу КГ. Класично КГС проявляється тріадою симптомів (тріада Мельтцера) – пурпурою, загальною слабкістю та артралгією, а також серією патологічних станів, у тому числі хронічним гепатитом, МбПГН, периферичною нейропатією, виразками шкіри, системним васкулітом і лімфатичною та печінковою малігнізацією. КГС у хворих на ХГС, який перебігає з вираженими клінічними симптомами, за даними літератури, асоціюється з вищою смертністю [14]. Загальний прогноз гірший у пацієнтів із залученням у процес нирок, печінковою недостатністю тощо [28, 30, 155]. 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. На сьогодні призначення стандартної подвійної противірусної терапії (ПВТ) у пацієнтів з ХГС та КГС показало добрі результати, оскільки разом з зникненням РНК ВГС з сироватки крові, спостерігається регрес клінічної симптоматики КГС [17, 42, 93, 152].

Список публікацій за матеріалами цього розділу:

1. 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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку*).

РОЗДІЛ 2
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на ХГС

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±10,96), серед них 1 генотип ВГС визначався у 54 (49,5%), 2 – у 5 (4,6%), 3 – у 50 (45,9%) пацієнтів.

Розподіл пацієнтів за віком та статтю наведені у таблиці 2.1. Розподіл за віком проводився згідно класифікації ВООЗ, 2012 р.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ХГС за віком та статтю.

Вік / Стать	Кількість хворих та їх вік, роки								Разом	
	До 25 років		Від 25 до 44 років		Від 44 до 60 років		Більше 60 років			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
чоловіки	4	3,7	22	20,2	23	21,1	-	-	49	45,0
жінки	-	-	26	23,8	28	25,7	6	5,5	60	55,0
всього	4	3,7	50	44	49	46,8	6	5,5	109	

Орієнтовна тривалість ХГС визначалася згідно даних епідемічного анамнезу: наявність в минулому можливих факторів ризику зараження ВГС (переливання крові та її компонентів, оперативні втручання, гемодіаліз, професійне зараження тощо), дати вперше виявленого ВГС з врахуванням ступеню фіброзу печінки на той момент. Таким чином, тривалість захворювання коливалась від 1 до 17 років, та, в середньому, становила 6,2±1,79 років.

Генотипування (з визначенням 1, 2 та 3 генотипу) проведено у всіх 109 хворих, що увійшли у дослідження. Серед них 1 генотип визначався у 54 (49,5%), 2 генотип – у 5 (4,6%), 3 генотип – у 50 (45,9%) (рис. 2.1).

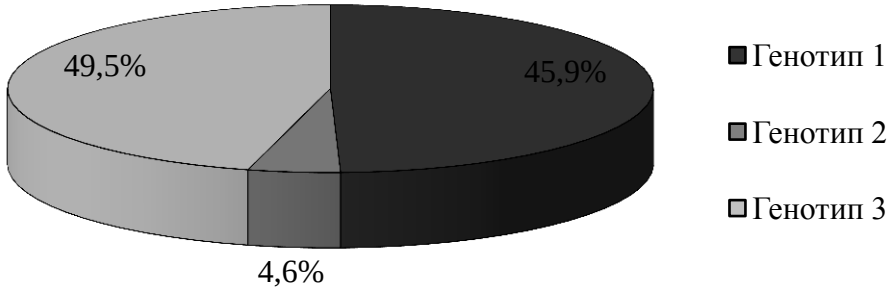


Рис.2.1. Розподіл пацієнтів за генотипами ВГС.

Серед всіх хворих, що увійшли у дослідження, фіброз печінки, за даними комплексного УЗД, стадії F0 визначався у 31 (28,4%); F1-F2 - у 59 (54,1%), F3-F4 у 19 (17,4%).

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.) [56] та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-генетичних маркерів ВГС (анті-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 би 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 тяжкості перебігу КГС визначався згідно класифікації EASL, 2012.

Всім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось повне клініко-лабораторне дослідження з проведенням ультразвукового обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), при якому оцінювали розміри та контури печінки, ехогенність та ехоструктуру паренхіми печінки, розмір селезінки, діаметр ворітної вени, з метою виявлення наявності та оцінки вираженості фіброзу печінки. Визначення фіброзу печінки базувалось на оцінці стандартного двохвимірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних, отриманих при сканування в троьхмірному режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD). Також хворим для верифікації позапечінкових проявів ХГС виконувалися УЗД щитоподібної залози та нирок.

Активність запального процесу оцінювали за біохімічними параметрами, насамперед за активністю АлАТ та АсАТ в сироватці крові. Крім оцінки виразності цитолізу печінкових клітин, хворим на ХГС проведені біохімічний аналіз крові з визначенням показників загального білірубіну та його фракцій (некон'югованого та кон'югованого білірубіну окремо), тимолової проби, що є маркером мезенхімально-запального синдрому, показника лужної фосфатази, що є маркером внутрішньопечінкового холестазу, проведений аналіз гемограми, протеїнограми з визначенням вмісту загального білка в сироватці крові та окремих його фракцій (альбумінів, γ-глобулінів).

При дослідженні біохімічних ознак КГС серед включених у дослідження пацієнтів у 67 (61,5%) було відзначено наявність змішаних КГ у сироватці крові від 0,3 до 3,25 у.о./мл, у середньому до (1,23±0,56) у.о./мл при референтних значеннях нижче за 0,1-0,25 у.о./мл.

В залежності від наявності КГС згідно клініко-лабораторних даних всі пацієнти із ХГС були розподілені на групи наступним чином:

І група – 67 хворих на ХГС та кріоглобулінемією (чоловіків - 25, жінок – 42, віком від 29 до 63 років (середній вік - 42,6±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).

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

2.2. Лабораторні методи діагностики.

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 гормонів T_3, T_4, ТТГ, антитіла до тиреопероксидази (АТПО) за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінісцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (е 601 модуль), тест-система Roche Diagnostics (Швейцарія).

Вміст КГ в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [21, 42]. Використовували методику, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (pH=8,6) при 4˚С та 37˚С.

Після забору кров поміщають в термостат при температурі 37 ^{0}С на 2 години, після чого центрифугують протягом 7 хв при 1000 об/хв. Після цього до 1,0 мл сироватки крові, додають 4,0 мл нагрітого до t=+37˚С 14% розчину поліетиленгліколя, приготованого на основі фосфатно-сольового буферу. Більше розведення робилося через те, що спектрофотометр дає досить велику похибку. Пробу піддавали інкубації протягом 2 годин при t=+37˚С вихідна D1 (OD37), після чого центрифугували протягом 10 хв. при 3000 об/хв. Супернатант відокремлювали від осаду та інкубували протягом 30 хв. при t=+37˚С, після чого вимірювали спектрофотометрично оптичну щільність при довжині хвилі 500 нм (контроль – 7 % розчин поліетиленгліколю). Після цього сироватку охолоджували протягом 1-2 доби при t=+4˚С та знову вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 500 нм (D2 (OD4) (контроль – 7% розчин поліетиленгліколю). Вміст кріоглобулінів визначали шляхом вираховування різниці оптичної щільності розчину сироватки крові за формулою:

ΔOD=(OD4-OD37)*10 (загальний вміст КГ)

де OD4 - оптична щільність сироватки крові при t=+4˚С,

OD37 - оптична щільність сироватки крові при t=+37˚С.

При чому, враховувалося, що моноклональні КГ (I типу, які при ХГС зустрічаються вкрай рідко) виявляються зазвичай протягом 24 год охолодження до 4 ^{0} С, проте змішані КГ (II та III типи, які, як правило, асоціюються з ХГС) можуть виявлятися лише через декілька днів, тому мінімальний інкубаційний період повинен бути до 72 днів. Спектрофотометр, який використовувався для дослідження – APEL PD303UV. Референтні значення рівнів КГ в сироватці крові - 0,1-0,25 у.о./мл [1, 21, 42,].

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-28B) визначався методом Real-Time PCR на аналізаторі ДТ-96 (тест-система «ДНК-Технология» (Росія).

2.3. Інструментальні методи діагностики.

Всім хворим дослідної групи проводили комплексне ультразвукове обстеження на апараті ультразвукової діагностики VOLUSON – 730 Expert після стандартної підготовки, у ранкові години з дотриманням принципів ALARA (as low as reasonably applicable/practicable), що були сформульовані Американським інститутом ультразвуку в медицині (AIUM, 1994) [81].

При 2D – візуалізації під час УЗД органів черевної порожнини проводилось сканування у двох проекціях – горизонтальній та вертикальній. Під час огляду печінки оцінювалися її контури, розміри, структура паренхіми (однорідна, помірно неоднорідна й виражено неоднорідна або "вузлувата"), ехогенність (нормальна або підвищена в різному ступені - від незначної до вираженої), діаметр і прохідність ворітної вени, печінкових вен, внутріпечінкових жовчних проток і загальної жовчної протоки, лінійні розміри та площа селезінки, наявність вільної рідини в пологих місцях черевної порожнини, наявність збільшених лімфатичних вузлів в воротах печінки та селезінки, парааортальних лімфатичних вузлів, проводилась оцінка стану жовчного міхура, підшлункової залози, нирок. Також проводилося УЗД щитоподібної залози. Всі виміри проводились за стандартними методиками.

3D+PD режим (режим трьохмірної візуалізації+енергетична доплерографія). Всім пацієнтам, що увійшли у дослідження проводилось комплексне УЗД з проведенням обстеження в 3D+PD режимі.

В основі методу трьохмірної реконструкції лежить комп'ютерна обробка серії эхотомографічних зрізів (колірних картограмм потоків), отриманих при скануванні потрібної ділянки й навколишніх його тканин з певними тимчасовими інтервалами. Результатом комп'ютерної обробки таких зрізів є його об'ємна реконструкція. В сполученні із режимом енергетичної доплерографії (PD)

трьохмірна візуалізація дозволяє оцінити стан мікроциркуляції паренхіми печінки (кількість, локалізація, наявність «обриву» судин, їх хід, виміряти швидкість периферійного кровотоку) при різних патологічних станах. Режим трьохмірної візуалізації дозволяє побачити такі зміни, як стан внутрішньої поверхні стінок крупних венозних судин і периваскулярних просторів печінкової паренхіми, розповсюдження фіброзу в печінці чи жирової інфільтрації в органі [4].

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 портального 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 васкулярізації (VI – Vascularization Index), який відоюражає відсотковий вміст судинних елементів в обсязі печінкової тканини, що цікавить; індекс кровотоку (FI – Flow Index), який відоюражає кількість клітин, що транспортуються на момент дослідження, тобто інтенсивність кровотоку; індекс кровопостачання (FVI – Flow Vascularization Index), що відображає кількість крові, що проходить через даний об'єм. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки [29] (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Характеристика показників мікроциркуляції паренхіми печінки при ультразвуковому дослідженні з використанням 3D+PD режиму в залежності від стадії фіброзу печінки за (METAVIR).

показник	норма	Стадії фіброзу печінки			
		F 1	F 2	F 3	F 4
Індекс васкуляризації (VI)	11,1 ± 2,2	10,2 ± 1,5	6,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,4 ± 0,02
Індекс					

кровотоку (FI)	44,3 ± 2,2	39,0 ± 3,4	25,2 ± 0,7	23,2 ± 1,0	15,1 ± 1,5
Індекс кровопостачання (VFI)	3,7 ± 0,9	2,5 ± 0,07	1,9 ± 0,08	1,0 ± 0,05	0,3 ± 0,01

Морфологічні дослідження нирок за показаннями 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 (DAKO, 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 уранілацетату і цитрату свинцю, досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ-125К (SELMI, Україна) при прискорювальній напрузі 60 кВ. Морфологічний діагноз був оснований на морфологічній класифікації хвороб нирок для нефрологічної практики, 2010 р. [19].

2.4. ПВТ хворих на ХГС з КГС

Специфічну комбіновану ПВТ отримали 45 пацієнтів з ХГС. Серед них 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 пегильованого інтерферону альфа-2в визначалась з розрахунку 1,5мкг/кг 1 раз на тиждень, пегильованого інтерферону альфа-2а – 180 мкг на тиждень. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта (табл. 2.3):

Таблиця 2.3

Дози рибавірину при комбінованій ПВТ в залежності від маси тіла пацієнта

Маса тіла пацієнта	Добова доза рибавірину	Кількість капсул по 200 мг
< 65 кг	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65 – 85 кг	1000 мг	5 (2 вранці, 3 ввечері)
86 – 105 кг	1200 мг	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105 кг	1400 мг	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Якщо під час ПВТ спостерігались небажані явища або погіршення лабораторних показників, а саме виникнення лейкопенії, гранулоцитопенії, анемії, тромбоцитопенії, в деяких випадках була проведена корекція доз препаратів відповідно до міжнародних рекомендацій [152]. Серед пацієнтів, що увійшли у наше дослідження, виникнення тяжких побічних реакцій, що б вимагали припинення комбінованої ПВТ, не було.

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 відповіді (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 % та графічне зображення розподілу, 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 між показниками використовували коефіцієнт χ^2 Пірсона з поправкою Йетса або точним критерієм Фішера, в залежності від передумов. Сила зв'язку оцінювалася за С коефіцієнтом спряженості Пірсона, інтерпретація отриманих результатів χ^2 Пірсона при значенні більшому за критичне (табличне), трактується як наявність статистичного взаємозв'язку між досліджуваним фактором та результатом при відповідному рівні значимості. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками – величини однієї ознаки від ряду варіюючих ознак іншої використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. При величині коефіцієнта кореляції менше 0,3 зв'язок оцінювали як слабкий, від 0,31-0,5 – як помірний, вище 0,5 – як значний.

Також оцінювався відносний ризик з 95% довірчим інтервалом (RR), якщо при його оцінці в довірчому інтервалі значення >1, це свідчить про достовірноість отриманих результатів та позитивний асоціативний зв'язок.

Статистичну значимість середніх та відносних величин визначали по t-критерію Ст'юдента (для незалежних вибірок), при нормальному розподілі порівнювальних сукупностей. У разі невиконання цієї умови, при порівнянні кількісних величин двох незалежних вибірок при умові відсутності в групах порівняння співпадаючих значень досліджуваної ознаки (всі числа різні) або дуже малу кількості таких співпадінь використовувався непараметричний U-критерій Манна-Уітні. Рівень статистичної вірогідності для критеріїв Ст'юдента та U-критерій Манна-Уітні прийнятий $p \leq 0,05$ (95% довірчий інтервал).

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ХГС ТА КГС

3.1. Деякі епідеміологічні особливості КГС у хворих на ХГС

Проведено клінічний аналіз 109 хворих на ХГС. В залежності від наявності КГ у сироватці крові пацієнти з ХГС були розподілені на групи наступним чином:

І група – 67 хворих на ХГС та кріоглобулінемією (чоловіків – 25, жінок – 42, віком від 29 до 63 років (середній вік – 42,6±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).

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

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%), холодовий уртикарний висип – у 6 (8,9%), периферичну нейропатію – у 4 (5,9%). Ступінь тяжкості перебігу КГС визначався згідно класифікації, поданої вище [93, 152]. За ступенем тяжкості клінічних проявів КГС хворі розподілилися наступним чином: тяжкий перебіг мали 6 (8,9%) пацієнтів з кріоглобулінемією, обумовлений переважно нирковими ураженнями, у 1 (1,5%) пацієнта спостерігалися загрозливі для життя стани (швидкопрогресуючий ГН, ураження легень – альвеолярний фіброз), 14 (20,9%) мали легкий та середньоважний перебіг КГС.

Розподіл по віку проводився згідно класифікації ВООЗ, 2012 р.

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

Рис. 3.1. Розподіл хворих за віком

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

Рис. 3.2. Розподіл хворих за статтю.

Як показано на рис.3.1, КГС спостерігався у 11 (52,4%) та у 28 (60,9%) пацієнтів середнього віку (45-60 років), що у 1,4 та 1,6 рази частіше в порівнянні з пацієнтами без кріоглобулінемії, де кількість пацієнтів середнього віку становила 16 (38,1%). Різниця є достовірною p (ІА та ІІ) < 0,05, t=2,73, p (ІБ та ІІ) < 0,05, t=2,19). При розрахунку показника відносного ризику з 95% довірчим інтервалом між пацієнтами ІБ та ІІ груп виявлено, що показник відносного ризику (RR) – 1,60 (довірчий інтервал 1,02-2,4). При аналізі чотирьохпольних таблиць χ^2 Пірсона становив 4,55, p<0,05, сила зв'язку за критерієм С (коефіцієнт спряженості Пірсона) – 0,22 – середня. Таким чином, у пацієнтів з ХГС середнього віку (45-60 років) в 1,6 разів більша ймовірність виникнення кріоглобулінемії (p<0,05).

При розподілі за статтю (рис.3.2) клінічно маніфестний КГС частіше виявлявся у жінок (16 (76,2%). У пацієнтів без кріоглобулінемії жінки становили 18 (42,9%), різниця між групами достовірна, p (ІА та ІІ) < 0,05, (t=2,73). При розрахунку показника відносного ризику з 95% довірчим інтервалом між пацієнтами ІА та ІІ груп, виявлено, що RR становить 2,7 (довірчий інтервал 1,1 - 6,5). При аналізі чотирьохпольних таблиць χ^2 Пірсона становив 6,26, p<0,05, сила зв'язку за критерієм С (коефіцієнт спряженості Пірсона) – 0,301 – середня. Таким чином, у пацієнтів жіночої статті значно вищий ризик розвитку клінічно маніфестного КГС, ніж у чоловіків.

Наступним завданням роботи було встановити зв`язок між розвитком КГС у хворих на ХГС від орієнтовної тривалості ВГС-інфекції. Встановлено, що орієнтовна тривалість ВГС-інфекції у хворих ІА групи становила 8,9±1,5 років, а у хворих ІБ групи – 5,7±2,1 років, середня тривалість хвороби у пацієнтів ІІ групи становить 4,1±1,7 роки, при підрахунку статистичної достовірності, виявлено, що у пацієнтів ІА групи орієнтовна тривалість ВГС-інфекції достовірно більша, ніж у пацієнтів ІІ групи (p (ІА та ІІ)<0,05, t=2,11). Таким чином, у пацієнтів з клінічно маніфестним КГС ймовірна тривалість інфікування була достовірно довшою, ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії.

3.2. Характеристика клінічних проявів КГС у хворих на ХГС

Для виявлення клінічних особливостей перебігу ВГС-асоційованого КГС, було порівняно низку клінічних симптомів та синдромів в основній групі та групі порівняння (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

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

Групи / Клінічні симптоми/синдроми	ІА група, n=21	ІБ група, n=46	ІІ група, n=42	Достовірність

Астено-вегетативний 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(ІАтаІБ)>0,05, t=0,07 p(ІБтаІІ)>0,05, t=0,09 p(ІАтаІІ)>0,05, t=0,0
Зміни емоційної сфери	13 (61,9%)	17 (36,9%)	11 (26,2%)	*p(ІАтаІІ)<0,05, t=2,79 p(ІАтаІБ)>0,05, t=1,92 p(ІБтаІІ)>0,05, t=1,09
Периферична лімфаденопатія	8 (38,1%)	10 (21,7%)	5 (11,9%)	p(ІАтаІБ)>0,05, t=1,31 *p(ІАтаІІ)<0,05, t=2,19 p(ІБтаІІ)>0,05, t=1,25
Тривалий субфебрилітет	5 (23,8%)	6 (13,0%)	3 (7,1%)	p(ІАтаІІ)>0,05, t=1,62 p(ІАтаІБ)>0,05, t=1,0 p(ІБтаІІ)>0,05, t=0,93
Артралгічний синдром	15 (71,4%)	-	13 (31,0%)	*p<0,05, t=3,27
Пурпура	7 (33,3%)	-	-	-
Тріада Мельтцера	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%)	-	-	-

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

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. 3.1). У хворих обох груп ХГС клінічно характеризувався провідними астено-вегетативним, артралгічним, диспептичним синдромами, гепато- та спленомегалією, лімфаденопатією. Зазначені симптоми та синдроми виявлялися практично з однаковою частотою у хворих ІБ та ІІ груп. При наявності клінічно маніфестного КГС у хворих ІА групи прояви астено-вегетативного синдрому, такі як загальна слабкість, втрата працездатності, швидка втомлюваність, відмічалися в усіх 21 (100%), що в 1,5-1,7 рази перевищувала частоту виявлення у хворих ІБ та ІІ груп ($p<0,05$). При розрахунку відносного ризику з 95% довірчим інтервалом між пацієнтами ІА та ІІ груп виявлено, що показник відносного ризику (RR) – 8,6 (довірчий інтервал 1,2 – 59,7), ймовірність розвитку клінічно маніфестного КГС у пацієнтів з наявністю астено-вегетативного синдрому в 8,6 разів більша, ніж у пацієнтів без астено-вегвтативного синдрому.

В ІА 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 (ІІ група n=13 (31,0%), $p<0,05$. При розрахунку відносного ризику з 95% довірчим інтервалом між пацієнтами ІА та ІІ груп виявлено, що показник відносного ризику (RR) – 3,1 (довірчий інтервал 1,4 – 7,0), ймовірність розвитку клінічно маніфестного КГС у пацієнтів з наявністю артралгічного синдрому в 3,1 разів більша, ніж у пацієнтів без артралгічного синдрому. Прояви ревматоїдного артриту відмічені у однієї хворої, у якої, крім артралгій, відмічалися припухання, почервоніння та гіпертермія в області колінних суглобів, та були виявлені підвищений рівень КГ в крові. Як ілюстрацію, наводимо історію хвороби хворої.

Приклад 1. Хвора К., 1971 р.н. (карта стаціонарного хворого №4002, 2012 р.), поступила у відділення гепатологічного центру КЛ №15 зі скаргами на періодичну тяжкість у правому підребер´ї, виражену загальну слабкість, артралгії. За даними анамнезу загальна слабкість та артралгії колінних суглобів непокоять

протягом останніх 5 років. При обстеженні в поліклініці за місцем проживання було виявлено підвищення активності амінотрансфераз крові та РФ. Була направлена в гепатологічний центр з метою обстеження та вибору подальшої тактики лікування. При огляді у відділенні відзначена незначна припухлість колінних суглобів. При пальпації відзначено збільшення розмірів печінки.

Хворій був проведений повний комплекс обстежень. У загальному аналізі крові: еритроцити – 4,63*10^{12}/л, гемоглобін – 142 г/л, лейкоцити – 5,9*10^{9}/л, п/я – 5%, с/я – 60%, лімфоцити – 32%, еозинофіли – 1%, моноцити – 2%, тромбоцити – 265*10^{9}/л, ШОЕ – 45 мм/год; в біохімічному аналізі крові: білірубін загальний – 6,5 мкмоль/л, АлАТ – 93 ОД/л, АсАТ – 75 ОД/л, ТП – 12 ОД, сечовина – 3,87 ммоль/л, креатинін – 75 мкмоль/л, загальний білок – 75,9 г/л, альбуміни – 51 г/л, ɣ-глобуліни – 17,2 г/л, коефіцієнт А/Г – 1,08, РФ - 3300,4 ОД, також були виконані і деякі імунологічні обстеження: ANA – 0,4 ОД, антитіла до тиреоглобуліну – 47,3МО/мл (n до 115), АТПО – 18,3 МО/мл (n до 34), T_3 – 3,41 пг/мл (n 2,5-4,3), T_4 – 1,29 нг/дл (0,93-1,7), циркулюючі імунні комплекси – 0,089 г/л (n 0-0,025), АТ до циклічного цитроулінового пептиду – 162,07 ОД/мл (n до 5). У крові методом ІФА позитивні анті-ВГС сумарні “+”, методом ПЛР ВГС-РНК – 1,29*10^{5} МО/мл, 3а генотип. В сироватці крові виявлені кріоглобуліни - 1,7 у.о./мл.

За даними УЗД ОЧП – УЗ ознаки хронічного гепатиту, вираженого стеатозу, хронічного панкреатиту, хронічного пієлонефриту.

Хвору також проконсультовано ревматологом, який встановив діагноз ревматоїдного артриту, серопозитивного варіанту, II ступінь активності, Ro 1 ступінь, функціональна недостатність суглобів (ФНС) II. Таким чином, клінічний діагноз: Хронічний гепатит С (За генотип), F1-2, A2 (METAVIR по комплексній оцінці динаміки біохімічних показників та УЗД). Кріоглобулінемічний синдром, легкий перебіг. Ревматоїдний артрит: поліартрит, серопозитивний варіант, II ступінь активності, Ro 1 ступінь, ФНС II. Хронічний пієлонефрит, ХНН 0.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої на ХГС, яка інфікована 3а генотипом ВГС, з наявністю КГС на тлі малої активності гепатиту за результатами біохімічних досліджень (активність АлАТ в сироватці крові до 3-

х норм) спостерігалися і супутній ревматоїдний артрит та хронічний пієлонефрит. Ці прояви були протягом декількох років домінуючими в клініці ХГС.

Щодо диспепсичного синдрому та епізодів жовтяниці, що пов’язані власне з ураженням печінки, то вони проявлялися практично в однаковій мірі в обох групах пацієнтів, що досліджувалися. Клінічно диспептичний синдром проявлявся у вигляді важкості в правому підребер’ї та епігастральній ділянці, гіркоти у роті, нудоти. При розподілі пацієнтів на групи за клінічними проявами диспептичного синдрому, отримані наступні дані: важкість в правому підребер’ї спостерігалася у 6 (28,6%) пацієнтів ІА групи, 14 (30,4%) ІБ та у 11 (26,2%) пацієнтів ІІ групи; важкість та болі в епігастральній ділянці відмічали 5 (23,8%) пацієнтів у ІА групі, 13 (28,3%) ІБ та у 11 (26,2%) пацієнтів ІІ групи; нудота була у 4 (19,0%), 9 (19,5%), 7 (16,7%) пацієнтів відповідно; на відчуття гіркоти у роті скаржилися 8 (38,1%) хворих ІА, 17 (37%) ІБ та 13 (31,0%) хворих ІІ групи. Таким чином, прояви диспептичного синдрому практично в однаковій мірі проявлялися в обох групах хворих (рис.3.3).

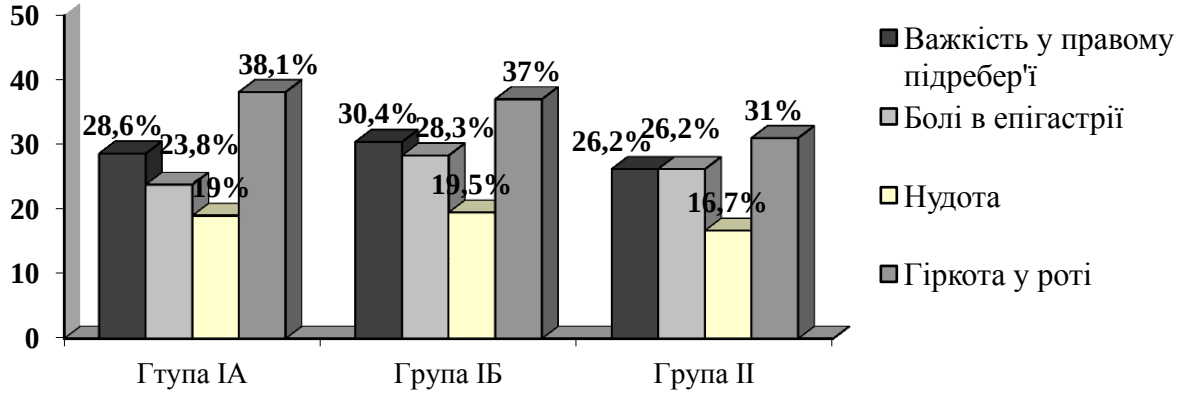


Рис. 3.3. Прояви диспептичного синдрому у пацієнтів досліджуваних груп.

Гепатомегалія спостерігалася практично в однаковій мірі у досліджуваних групах – 14 (66,7%), 30 (65,2%) та 31 (73,8%) пацієнтів ІА, ІБ та ІІ груп відповідно. Схожий розподіл по групах спостерігався і за частотою виявлення спленомегалії – у 7 (33,3%), 8 (17,4%) та 6 (14,3%) пацієнтів відповідно.

Зміни емоційної сфери (психо-емоційна лабільність, ознаки депресії, порушення сну) також виявилися характерними для хворих ІА групи (n=13, 61,9%), що достовірно перевищувало дані ІІ групи (n=11, 26,2%, p<0,05) (табл. 3.1.). Показник відносного ризику (RR) – 2,6 (довірчий інтервал 1,3 – 5,4), тому ймовірність розвитку клінічно маніфестного КГС у пацієнтів з наявністю астено-вегетативного синдрому в 2,6 разів більша, ніж у пацієнтів без астено-вегвтативного синдрому. При аналізі чотирьохпольних таблиць серед пацієнтів І та ІІ груп χ^2 Пірсона становив 10,85, p<0,01, сила зв'язку за критерієм С (коефіцієнт спряженості Пірсона) - 0,30 – середня.

Периферична лімфаденопатія (у вигляді незначного збільшення більшості груп регіонарних лімфатичних вузлів) – у 8 (38,1%) пацієнтів ІА групи, що достовірно частіше, ніж у пацієнтів ІІ групи (5 (11,9%). У пацієнтів ІБ групи периферична лімфаденопатія також спостерігалася частіше, ніж у пацієнтів ІІ групи, проте ця різниця була недостовірною (табл. 3.1). Показник відносного ризику (RR) – 2,4 (довірчий інтервал 1,3 – 4,5), тому ймовірність розвитку клінічно маніфестного КГС у пацієнтів з наявністю астено-вегетативного синдрому в 2,4 разів більша, ніж у пацієнтів без астено-вегетативного синдрому (p<0,05). При аналізі чотирьохпольних таблиць серед пацієнтів ІА та ІІ груп χ^2 Пірсона становив 5,86, p<0,05, сила зв'язку за критерієм С (коефіцієнт спряженості Пірсона) – 0,29 – середня.

Симптоми ураження щитоподібної залози в пацієнтів з КГС спостерігалися дещо частіше (7 (33,3%), ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії (6 (14,3%), проте ця різниця була недостовірною (p>0,05, t=1,61). Наявність ураження щитоподібної залози у пацієнтів ІІ групи може бути пов'язано з різними патогенетичними механізмами (автоімунними) розвитку даної патології.

Симптоми ниркових уражень у пацієнтів ІА групи зустрічалися у 7 (33,3%) випадків, що достовірно частіше, ніж у пацієнтів ІІ групи (4 (9,5%, p<0,05, t=2,08). Особливостям ураження нирок у хворих з ХГС присвячений розділ 5.

У хворих ІА групи відмінності клінічних проявів також були обумовлені поєднанням ознак ХГС та КГС наступними проявами останнього: пурпура, тріада Мельтцера, холодовий уртикартний висип, сухість слизових оболонок, периферична нейропатія, ураження нирок тощо). Пурпура спостерігалася у 7 (33,3%) пацієнтів ІА групи, і виявлялася вона при огляді хворого або анамнестичних даних у вигляді дрібноплямистих крововиливів на шкірі з переважним розташуванням на нижніх кінцівках (рис.3.4.). Тріада Мельтцера (астено-вегетативний синдром, артралгії та пурпура) була діагностована у 6 (28,6%) хворих.

Рис.3.4. Пурпура на нижніх кінцівках у хворої з ХГС та КГС.

Холодовий уртикарний висип спостерігався у 6 (28,6%) пацієнтів ІА групи і проявлявся у вигляді щільнуватих гіперемованих ущільнень на відкритих ділянках шкіри в холодні пори року. Сухість слизових оболонок спостерігались лише у 3 (14,3%) пацієнтів ІА групи. Периферична сенсорна нейропатія була виявлена у 4 (19,0%) хворих ІА групи і проявлялася вона клінічно у вигляді парестезій, відчуття похолодання та болю у верхніх та нижніх кінцівках. Симптоми ураження легень (альвеолярний фіброз) спостерігався лише у 1 (4,7%) пацієнтки з тяжким перебігом КГС з системним ураженням. Як ілюстрацію, наводимо історію хвороби хворої з важким перебігом КГС.

Приклад 2. Хвора Б., 1974 р.н. (карта стаціонарного хворого №7304434), надійшла у І реанімаційне відділення ОКЛ 15.10.2012 р. зі скаргами на сильний головний біль, виражену загальну слабкість, геморагічну висипку на гомілках та їх набряк, міалгії, підвищення АТ до 190/110 мм рт.ст., періодичну тяжкість у

правому підребер´ї, відсутність сечі протягом доби. За даними анамнезу відомо, що вважає себе хворою з березня 2007 року, коли після фізичних навантажень з'явилася гаморагічна висипка на гомілках, міалгії, проте не обстежувалася і не лікувалася. В серпні цього ж року відмітила свіжі геморагії на гомілках і звернулась до ревматолога, було призначено преднізолон 15 мг на добу. В жовтні 2007 року відмітила біль та оніміння кистей та лівої ступні, лікувалася в реанімаційному відділенні, поставлений діагноз кріоглобулінемічний васкуліт, тоді ж діагностували вірусний гепатит С. Хворій підвищили дозу преднізолону до 20 мг, стан хворої нормалізувався до 2009 року. В 2010 році хвора розпочала курс ПВТ, проте через місяць після початку курсу, у хворої відбувся ішемічний інсульт і ПВТ було відмінено. В 2011 році у пацієнтки виявили панцитопенію та підвищені рівні креатиніну та сечовини. Поступила в реанімаційне відділення з різким погіршенням загального стану, сильною головною біллю та анурією.

Під час огляду відмічено одутловатість обличчя, а також набряк гомілок. На шкірі обох гомілок - геморагічні висипання діаметром до 3-5 мм, несиметричні, які не зливалися, суб'єктивних відчуттів не викликали. Під час аускультації серця відмічено тахікардія, аритмія, ЧСС-112 уд/хв, АТ – 190/110 мм рт.ст., в легенях – дихання ослаблене, в нижніх відділах з обох сторін прослуховуються вологі хрипи, ЧД – 20 ДР/хв. Під час пальпації живота під правою реберною дугою пальпується нижній край печінки, щільнуватої консистенції.

Хворій був проведений повний комплекс обстежень. У загальному аналізі крові: еритроцити під час спостереження у відділенні коливалися у межах – 2,8-3,11*10^{12}/л, гемоглобін – 80 - 87 г/л, лейкоцити – 4,3-4,8*10^{9}/л, п/я – 1-5%, с/я – 65-74%, лімфоцити – 23-25%, моноцити – 2-4%, тромбоцити – 256-270*10^{9}/л, ШОЕ – 31-46 мм/год; в біохімічному аналізі крові: білірубін загальний – 12,4-13,9 мкмоль/л, АлАТ – 27,3-36,3 ОД/л, АсАТ – 24,7-26,2 ОД/л, сечовина – 12,21-17,2 ммоль/л, креатинін – 208-296 мкмоль/л, загальний білок – 41,1-44,1 г/л, альбуміни – 24,0-29,5 г/л, загальний холестерин – 5,61-6,44 ммоль/л, K^{+} - 3,47-4,92 ммоль/л, Na^{+} - 135,6-143,3 ммоль/л, Cl^{-} - 110,0 ммоль/л СРБ – 48 мг/л, коагулограма: фібрин – 11 мг, фібриноген – 2,75 г/л, активований час рекальцифікації – 37 с, ПТІ

– 108%, бета-нафтоловий тест – позитивний, етаноловий тест – негативний; аналіз сечі по Нечипоренку: лейкоцити – 1250/мл, еритроцити – 250/мл (незмінені), циліндри – не виявлені, добовий білок – 4,95-5,44 г/добу. У крові методом ІФА позитивні анті-ВГС сумарні "+", методом ПЛР ВГС-РНК – позитивні, 1 генотип. В сироватці крові виявлені кріоглобуліни - 1,5 у.о./мл.

Також хворій виконано ЕКГ – ритм синусовий, тахікардія, горизонтальне положення електричної осі серця, гіпертрофія лівого шлуночка з підвищенням навантаженням на нього; Ro ОГП – застійні явища в легенях, з наявністю випоту в плевральній порожнині, більше ліворуч, УЗД ОЧП – УЗ-ознаки хронічного гепатиту, збільшення селезінки, УЗ-ознаки хронічного кам'яного холециститу, в плевральних порожнинах з обох сторін помірна кількість рідини, асцит, підвищення ехогенності обох нирок; ехо-КГ – помірна недостатність мітрального клапану, помірна гіпертрофія міокарду лівого шлуночка, перикардит.

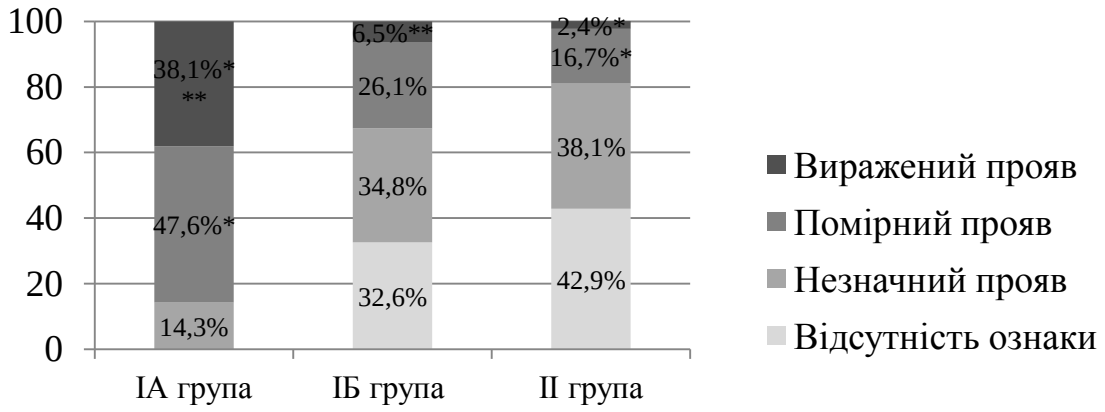
Хвору консультували нефролог, кардіолог, невропатолог.

Таким чином, у хворої має місце хронічний гепатит С (1 генотип), з виходом в цироз, кріоглобулінемічний васкуліт, з ураженням нирок (гломерулонефрит, нефротичний синдром, ХНН ІІ ст.), шкіри (пурпура), периферичної нервової системи (сенсорна нейропатія кистей, ступенів), РЕС (спленомегалія), м'язів (міалгії), легень (альвеолярний фіброз).

Таким чином, симптоми ураження печінки – диспептичний синдром, епізоди жовтяниць, гепато-, спленомегалія спостерігалися практично в однакової кількості пацієнтів в обох групах. Проте, у пацієнтів ІА групи були виявлені відмінності клінічного перебігу ХГС – значно частіше у них реєструвалися астено-вегетативний синдром, артралгії, зміни емоційної сфери, периферична лімфаденопатія. Ряд симптомів спостерігалися лише у пацієнтів з КГС – пурпури, холодового уртикарного висипу, сухості слизових оболонок, тривалого субфебрилітету, а деякі з них - периферичної нейропатії, ураження нирок та легень, значно обтяжували перебіг ХГС та прогноз захворювання.

При оцінці клінічного перебігу ХГС з'ясувалося, що I та II груп відрізнялись не лише за частотою виявлення астено-вегетативного та артралгічного синдромів, але й за їхньою вираженістю (рис. 3.5.). Астено-вегетативний синдром спостерігався у 21 (100%) пацієнтів ІА, 30 (65,2%) ІБ та у 24 (57,1%) пацієнтів II групи (p (ІА та ІБ) < 0,05, t=4,95, p (ІА та II) < 0,05, t=5,61, p (ІБ та II) > 0,05, t=0,78). Для статистичної оцінки вираженість астено-вегетативного синдрому вимірювалася за допомогою вербальної аналогової шкали (0 — 3 бали), а саме: 0 — немає; 1 — незначний; 2 — помірний; 3 — виражений. Так, при більш детальному аналізі, встановлено, що у пацієнтів ІА групи незначний астено-вегетативний синдром зустрічався у 3 (14,3%), помірний - у 10 (47,6%) та виражений – у 8 (38,1%) пацієнтів та відсутність проявів астеносегетативного синдрому – у жодного пацієнта, у пацієнтів ІБ групи, відповідно – у 16 (34,8%), 12 (26,1%), 3 (6,5%) та 15 (32,6%). Тоді коли серед пацієнтів II групи відсутність астено-вегетативного синдрому спостерігалася у 18 (42,9%), незначний астено-вегетативний синдром зустрічався у 16 (38,1%), помірний - у 7 (16,7%) та виражений – у 1 (2,4%) пацієнтів. Ці дані також представлені на рис. 3.5.

Таким чином, серед пацієнтів ІА групи достовірно частіше зустрічався виражений та помірно виражений астено-вегетативний синдром, ніж серед пацієнтів ІБ (p<0,05, t=2,40, t=2,87) та II груп (p<0,05, t=2,46). Серед хворих ІБ та II груп переважав незначно виражений астено-вегетативний синдром. Також серед пацієнтів II групи достовірно частіше (p<0,05, t=2,05) зустрічалась відсутність астено-вегетативного синдрому, порівняно з пацієнтами ІА групи. За даними показника відносного ризику, ризик розвитку (RR) вираженого астено-вегетативного синдрому у пацієнтів ІА групи був в 3,1 (довірчий інтервал 1,7-5,7) та 3,7 (довірчий інтервал 1,3-5,4) рази вищим порівняно з ІБ та II групою (p<0,05). Отже, ризик розвитку клінічно маніфестного КГС достовірно вищий у пацієнтів з вираженим астено-вегетативним синдромом.



* 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. 3.5. Вираженість астено-вегетативного синдрому у хворих порівнювальних груп.

При детальнішому дослідженні вираженості артралгії серед пацієнтів у групах, що досліджувалися, отримані наступні результати: серед пацієнтів ІІ групи були виявлені незначно виражена - у 13 (31,0%) та помірна артралгія – у 4 (9,5%) пацієнтів, відсутність артралгії спостерігалася у 25 (59,5%) пацієнтів. Встановлено, що лише серед хворих ІА групи спостерігалася виражена артралгія – у 2 (9,5%), помірна – у 2 (9,5%), незначна – у 12 (57,1 %), відсутність артралгії - у 5 (23,8%) пацієнтів. При обчисленні статистичної достовірності встановлено, що у пацієнтів ІІ групи достовірно частіше реєструвалася відсутність артралгії, ніж у ІА групі ($p<0,05$, $t=2,94$), незначна артралгія достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів ІА, ніж у пацієнтів ІІ групи ($p<0,05$, $t=2,0$).

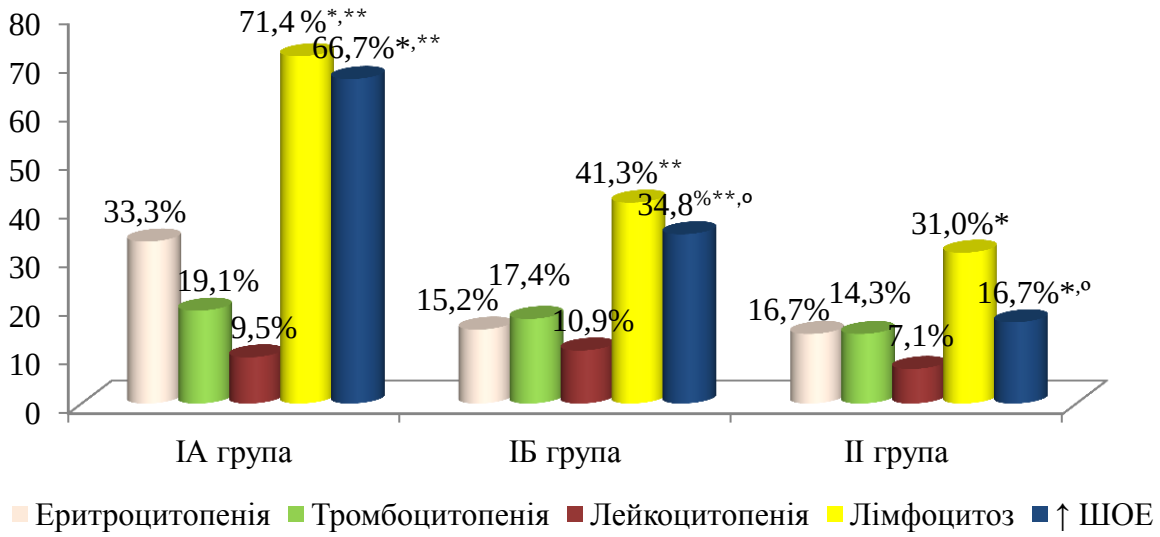
3.3. Результати досліджень загального та біохімічного аналізу крові

Оцінка даних гемограми показала, що в загальному абсолютний вміст еритроцитів в крові хворих ІА, ІБ та ІІ групи статистично не відрізнявся і складав 4,11±0,73; 4,65±0,58; 4,81±0,54*10^{12}/л відповідно. Еритроцитопенія (в межах 2,8-

3,8 *10 ^{12} /л) спостерігалася у 7 (33,3%) пацієнтів ІА групи, 7 (15,2%) ІБ та 7 (16,7%) пацієнтів ІІ групи (рис. 3.6) і ця різниця була статистично недостовірною (р (ІА та ІІ) >0,05, t=1,39, р (ІБ та ІІ) >0,05, t=0,19, р (ІА та ІБ) >0,05, t=1,54). Середні рівні гемоглобіну також істотно не відрізнялись між групами та склали в ІА групі – 127,0±19,45 г/л, в ІБ групі – 140,21±19,02 та 150,71±9,52 г/л в ІІ групі.

Абсолютний вміст лейкоцитів в крові хворих ІА, ІБ та ІІ групи в середньому становив 5,85 ±3,75; 5,73 ±1,22 та 6,19 ±1,43*10^9/л відповідно та статистично не відрізнявся між досліджуваними групами. Лейкопенія (в межах 2 – 3,9 *10^9/л) відмічалась у 2 (9,5%) хворих ІА, 5 (10,9%) ІБ групи та у 3 (7,1%) хворих ІІ групи (рис. 3.6) і також достовірно не відрізнялася (р (ІА та ІІ) >0,05, t=0,31, р (ІБ та ІІ) >0,05, t=0,61, р (ІА та ІБ >0,05, t=0,17). При оцінці даних лейкоцитарної формули відмічено, що в 1,7 та 2,3 рази частіше (р (ІА та ІІ) <0,05, t=3,27, р (ІБ та ІІ) >0,05, t=1,02, р (ІА та ІБ) <0,05, t=2,42) у пацієнтів ІА групи спостерігався лімфоцитоз (в межах від 41 до 52 %), в порівнянні з пацієнтами ІБ та ІІ груп. Так, у пацієнтів ІА групи лімфоцитоз був виявлений у 15 (71,4%), та у 19 (41,3%) ІБ групи, тоді коли у ІІ групи - у 13 (31,0%) (рис. 3.6). При розрахунку показника відносного ризику з 95% достовірним інтервалом встановлено, що ризик розвитку клінічно маніфестного КГС був у 3 рази вищим у хворих з лімфоцитозом (RR – 3,1, довірчий інтервал 1,4 – 7,0). При аналізі чотирьохпольних таблиць серед пацієнтів ІА та ІІ групи χ^2 Пірсона - 9,29, р<0,01, сила зв’язку - 0,36 - середня. Отже, ризик розвитку клінічно маніфестного КГС був у 3 рази вищим у хворих з лімфоцитозом (р<0,05).

Вміст тромбоцитів також значимо не відрізнявся між групами та склав у ІА групі 217±55*10^9/л, в ІБ групі – 210±54*10^9/л, та 216±62*10^9/л у ІІ групі. Тромбоцитопенія (в межах 87 – 146 *10^9/л) була виявлена у 4 (19,5%) хворих ІА групи, у 8 (17,4%) ІБ, та у 6 (14,3%) хворих ІІ групи та істотно не відрізнялася у групах хворих, що досліджувалися (р (ІА та ІІ) >0,05, t=0,46, р (ІБ та ІІ)>0,05, t=0,40, р (ІА та ІБ)>0,05, t=0,16).



* різниця статистично достовірна (p<0,05) при порівнянні IA та II групи; ** - при порівнянні IA та IБ груп, º при порівнянні IБ та II групи обчислена за t-критерієм Ст'юдента для порівняння відносних величин.

Рис. 3.6. Частота патологічних змін гемограми у пацієнтів досліджуваних груп.

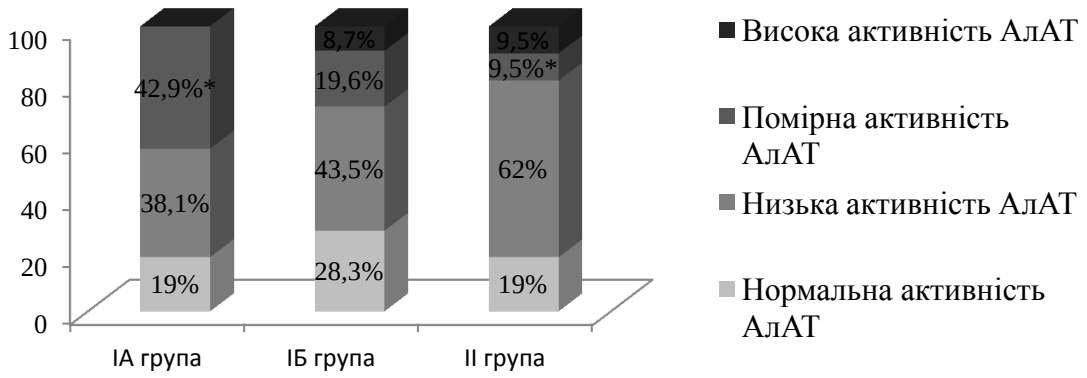
Середні значення ШОЕ серед хворих IA та IБ груп в 4 та 2,2 рази перевищували дані II групи (p (IA та II) <0,05, t=2,05, p (IБ та II) >0,05, t=0,73, p (IA та IБ) p>0,05, t=1,27) групи: IA група – 24,67 ±8,65, IБ група – 11,11±6,24, II група – 6,15 ±2,62 мм/год. Ця відмінність говорить про виражений прозапальний статус пацієнтів із ХГС та КГС, проте, згідно результатів нашого дослідження, у пацієнтів з клінічно вираженим КГС рівень ШОЕ достовірно вищий в порівнянні з пацієнтами без КГС, що відповідно і вказує на наявність можливого КГ-асоційованого запального процесу в уражених органах та тканинах. За даними індивідуального аналізу, підвищений рівень ШОЕ (>10мм/год) діагностувався у 14 (66,7%) пацієнтів IA групи, що достовірно частіше порівняно з IБ (n=16, 34,8%, p (IA та IБ) <0,05, t=2,52) та II - 7 (16,7%) групами (p (IA та II) <0,05, t=4,16), також достовірна різниця була при порівнянні IБ та II груп (p (IБ та II) <0,05, t=2,00). При розрахунку показника відносного ризику з 95% достовірчим інтервалом встановлено, що показник відносного ризику при порівнянні IA та II груп RR – 4,0, довірчий інтервал 1,9-8,4; при порівнянні IБ та II груп – RR – 1,5

довірчий інтервал 1,1-2,2). Таким чином, ризик розвитку клінічно маніфестного та субклінічного КГС у хворих з підвищеним рівнем ШОЕ був відповідно у 4 та 1,5 рази вищим ($p<0,05$). Отже, 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. Проведений порівняльний аналіз активності цитолітичних ферментів – АлАТ та АсАТ, який не виявив достовірної різниці між рівнями АлАТ та АсАТ між досліджуваними групами та групою порівняння. Так середня активність АлАТ у хворих ІА, ІБ та ІІ груп була 124,4±85,8, 131,0±149,3 та 118,8±112,4 ОД/л відповідно. Середня активність АсАТ у хворих ІА, ІБ та ІІ груп була 50,0±32,4, 65,4 ±55,6 та 78,2±69,3 Од/л відповідно (табл. 3.2).

При дослідженні структури вираженості цитолітичного синдрому – а саме активності АлАТ в сироватці крові між двома досліджуваними групами отримані наступні дані: у пацієнттів ІА та ІБ груп активність АлАТ в межах норми реєструвалася у 4 (19 %) та 13 (28,3%) пацієнтів, низька активність АлАТ (нижче 3-х норм) - у 8 (38,1 %) та 20 (43,5%), помірна активність АлАТ (від 3-х до 10-ти норм) – у 9 (42,9 %) та 9 (19,6%) та висока активність (вище 10 норм) – не була відмічена у пацієнтів ІА та у 4 (8,7%) пацієнтів ІБ групи. У пацієнтів ІІ групи спостерігалась наступна тенденція - активність АлАТ в межах норми реєструвалася у 8 (19 %) пацієнтів, низька активність АлАТ (нижче 3-х норм) - у 26 (62 %), помірна активність АлАТ (від 3-х до 10-ти норм) – у 4 (9,5 %) та висока активність – у 4 (9,5 %). Ці дані також представлені на рис. 3.7. Обчислено, що у пацієнтів ІА групи достовірно частіше реєструвалася помірна активність АлАТ, в порівнянні з пацієнтами ІІ групи ($p<0,05$, $t=2,79$), крім того, у пацієнтів ІБ та ІІ груп спостерігалася висока активність трансаміназ, на відмінну від пацієнтів ІА групи, де не було жодного пацієнта з високим АлАТ.

При дослідженні рівня лужної фосфатази (ЛФ) як маркера внутрішньо-печінкового холестазу, не було встановлено статистично достовірної різниці цього показника між пацієнтами досліджуваних груп. У пацієнтів ІА групи середнє значення ЛФ становило 124,5±45,3 ОД/л, ІБ групи - 114,5±55,9 ОД/л, ІІ групи - 120,6±49,3 ОД/л.



* різниця статистично достовірна ($p<0,05$) при порівнянні ІА та ІІ групи обчислена за t-критерієм Ст'юдента для порівняння відносних величин.

Рис. 3.7. Вираженість цитолітичного синдрому у групах хворих, що досліджувалися.

Не було також виявлено статистичної різниці при проведенні аналізу рівнів білірубіну серед груп хворих, що ввійшли у дослідження. Так середнє значення рівня загального білірубіну в І групі склало 12,7 ±5,5 мкмоль/л, при чому в ІА групі – 11,1±4,6, в ІБ групі – 13,5±5,7, в ІІ групі – 9,4±3,6 мкмоль/л (табл.3.2). Отже, рівень білірубіну в усіх групах статистично достовірно не відрізнявся.

Також був проведений порівняльний аналіз середніх значень тимолової проби (ТП) як мезенхімально-запального маркера, у досліджуваних групах пацієнтів. Встановлено, що у хворих ІА групи середнє значення рівня ТП становило 8,5±2,1 од., ІБ групи – 6,3±4,7 од. проти 3,4±1,4 од. у хворих ІІ групи. Таким чином, встановлено вищі рівні ТП серед хворих ІА групи в порівнянні як з хворими ІБ, так і ІІ групи. Виявлені статистично достовірні відмінності між ІА групою і ІІ

групою (p<0,05, t=2,06). Середні рівні ТП між групами ІА та ІБ, а також між ІБ та ІІ групою статистично не відрізнялися. За даними індивідуального аналізу встановлено, що у пацієнтів з ХГС та КГС цей показник був підвищеним у 36 (53,7%) хворих від 6,0 до 17,0 од., 18 (85,7%) пацієнтів ІА групи та 18 (39,1%) ІБ групи та 13 (39,5 %) ІІ групи від 5,0 до 15,0 од. (p (ІА,ІБ) < 0,05, t=4,38, p (ІА,ІІ) < 0,05, t=5,17, p (ІБ,ІІ) > 0,05, t=0,81). При розрахунку показника відносного ризику з 95% достовірчим інтервалом встановлено, що показник відносного ризику при порівнянні ІА та ІІ груп RR – 6,1, довірчий інтервал 2,0 – 18,9, p<0,05. При аналізі пацієнтів ІА та ІБ груп χ^2 Пірсона – 12,58, p<0,01, сила зв'язку – 0,40 – відносно сильна, ІА та ІІ χ^2 Пірсона - 16,8, p<0,01, сила зв'язку - 0,46 – відносно сильна. Отже, підвищений рівень тимолової проби може свідчити про ймовірність розвитку клінічно маніфестного КГС у пацієнтів з ХГС і вказує на більш виражену диспротеїнемію, внаслідок можливої гіпергамаглобулінемії.

Наступним етапом нашого дослідження було дослідження протеїнограми у даних пацієнтів, а саме рівня загального білка, альбумінів та γ-глобулінів.

Таблиця 3.2.

Біохімічні показники крові у пацієнтів досліджуваних груп.

Групи / Лабораторні показники	І група, n=67		ІІ група, n=42	Достовірність
	ІА, n=21	ІБ, n=46		
АЛТ, ОД/л (N-до 41 ОД/л)	124,4±85,8	131,0±149,3	118,8±112,4	p(ІА,ІБ)>0,05,t=0,04 p(ІА,ІІ)>0,05,t=0,05 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=0,07
АСТ, ОД/л (N-до 41 ОД/л)	50,0±32,4	65,4 ±55,6	78,2±69,3	p(ІА,ІБ)>0,05,t=0,24 p(ІА,ІІ)>0,05,t=0,37 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=0,15
ЛФ, ОД/л (N-35-129 ОД/л)	124,5±45,3	114,5±55,9	120,6±49,3	p(ІА,ІБ)>0,05,t=0,14 p(ІА,ІІ)>0,05,t=0,06 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=0,08
Загальний білірубін, мкмоль/л (N-до	11,1±4,6	13,5±5,7	9,4±3,6	p(ІА,ІБ)>0,05,t=0,33 p(ІА,ІІ)>0,05,t=0,29 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=0,61

17 мкмоль/л)				
ТП, (N-0-5 Од)	8,5±2,1	6,3±4,7	3,4±1,4	p(IA,IБ)>0,05,t=0,43 *p(IA,II)<0,05,t=2,02 p(IБ,II)>0,05,t=0,59
Загальний білок, г/л (N-66-87 г/л)	68,7±12,9	74,4±5,9	74,7±8,9	p(IA,IБ)>0,05,t=0,42 p(IA,II)>0,05,t=0,38 p(IБ,II)>0,05,t=0,00
Альбуміни, г/л (N-35-52 г/л)	36,6±10,6	48,5±4,4	45,8±9,8	p(IA,IБ)>0,05,t=1,09 p(IA,II)>0,05,t=0,6 p(IБ,II)>0,05,t=0,33
Глобуліни, г/л (N-14-52 г/л)	29,9±11,7	27,6±7,5	29,6±6,4	p(IA,IБ)>0,05,t=0,18 p(IA,II)>0,05,t=0,08 p(IБ,II)>0,05,t=0,14
γ-Глобуліни, г/л (N-6-13 г/л)	17,3±2,7	15,6±1,1	9,6±1,4	p(IA,IБ)>0,05,t=0,58 *p(IA,II)<0,05,t=2,56 *p(IБ,II)<0,05,t=3,37
Сечовина, ммоль/л (N-2,5-8,3 ммоль/л)	5,8±3,1	5,3±1,7	4,8±1,7	p(IA,IБ)>0,05,t=0,14 p(IA,II)>0,05,t=0,28 p(IБ,II)>0,05,t=0,21
Креатинін, мкмоль/л (N-44-115 мкмоль/л)	90,5±60,6	88,0±21,4	80,8±19,3	p(IA,IБ)>0,05,t=0,04 p(IA,II)>0,05,t=0,15 p(IБ,II)>0,05,t=0,25
РФ, ОД (N до 12 ОД)	163,06±75,45	27,23±8,82	8,22±3,05	p(IA,IБ)>0,05,t=1,80 *p(IA,II)<0,05,t=2,05 *p(IБ,II)<0,05,t=2,04
КГ загальні, у.о./мл	1,44±0,67	1,01±0,44	0,1±0,06	p(IA,IБ)>0,05,t=0,54 *p(IA,II)<0,05,t=2,00 *p(IБ,II)<0,05,t=2,07

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

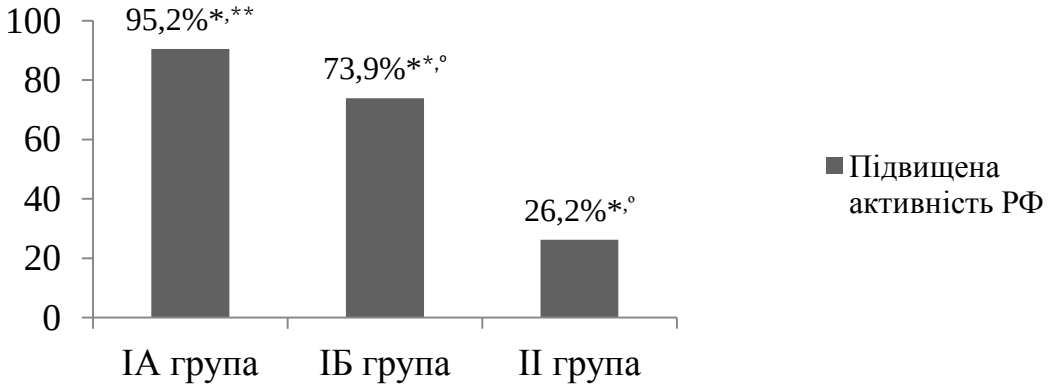
При оцінці даних протеїнограми встановлено, що рівень загального білка та альбумінів істотно не відрізнявся у пацієнтів досліджуваних груп (табл. 3.2). Проте у ІА групі середнє значення рівнів γ-глобулінів становило 17,3±2,7г/л, ІБ - 15,6±1,1 г/л, що було достовірно вищим, ніж у пацієнтів ІІ групи (9,57±1,4 г/л) ($p<0,05$), що є закономірним, оскільки усі КГ відносяться до гамма-глобулінової

фракції протеїнів крові і проявляють активність імуноглобулінів або імунних комплексів.

При оцінці рівня креатиніну не було виявлено статистичних відмінностей у хворих ІА, ІБ та ІІ груп і склали відповідно: (90,5±60,6), (88,0±21,4) та (80,8±19,3) мкмоль/л.

Проведений порівняльний аналіз рівня сечовини серед хворих обох груп не виявив між ними статистичної різниці, так середні значення рівня сечовини в ІА, ІБ та ІІ групі склали відповідно: 5,8±3,1 ммоль/л, 5,3±1,7 ммоль/л та 4,8±1,7 ммоль/л.

Порівняльний аналіз активності РФ показав (рис.3.8), що у ІА групі підвищена активність РФ спостерігалася у 20 (95,2 %) пацієнтів, і визначалася на рівні від 14 до 330 ОД та у ІБ групі – у 34 (73,9%) (від 5,5 до 54 ОД), що виявилося достовірно частіше, ніж у пацієнтів ІІ групи - 11 (26,2%) (від 4 до 17 ОД), p (ІА та ІБ) <0,05, t=2,65, p (ІА та ІІ) <0,05, t=8,33, p (ІБ та ІІ) <0,05, t=8,33. Те, що у пацієнтів ІІ групи також відмічалося помірне підвищення активності РФ, може бути пов’язано з іншими позапечінковими або супутніми автоімунними захворюваннями. При оцінці кореляції між позитивним РФ та підвищеним рівнем КГ у пацієнтів ІА групи за коефіцієнтом кореляції Пірсона, встановлений помірний кореляційний зв'язок (r=0,372). При розрахунку показника відносного ризику з 95% достовірчим інтервалом встановлено, що показник відносного ризику при порівнянні ІА та ІІ груп RR – 20,6 довірчий інтервал 2,9 – 144,6; при порівнянні ІБ та ІІ груп - RR – 2,7 довірчий інтервал 1,6 – 4,5. Отже, 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), тому підвищена активність РФ у пацієнтів з ХГС може вважатися предиктором наявності КГС у хворих на ХГС та вказувати на ризик розвитку її клінічної симптоматики. РФ є автоантитілом класу IgM до Fc-фрагмента IgG, а його продукція може стимулюватися імунними комплексами антигенів IgG та поліклональною активацією В-клітин, а при ВГС-інфекції має місце висока концентрація імунних комплексів, оскільки інфекція хронічна.

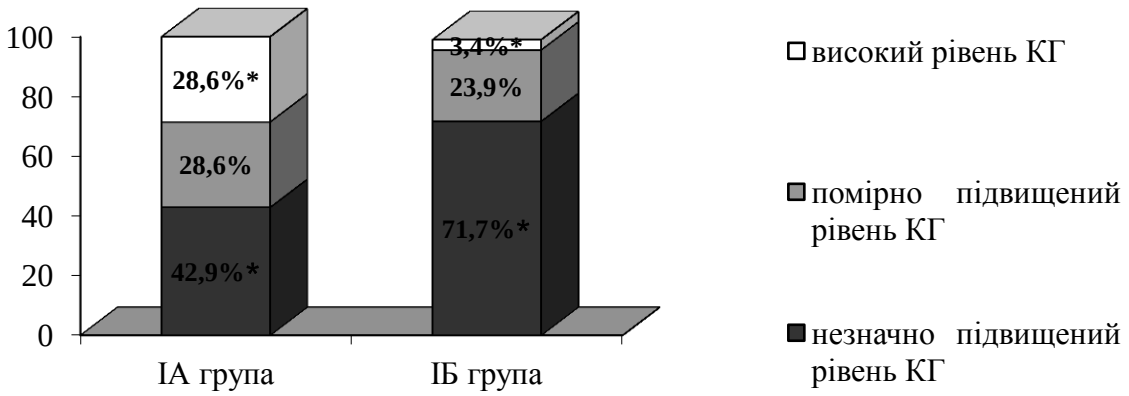


* різниця статистично достовірна (p<0,05) при порівнянні ІА та ІІ групи; ** - при порівнянні ІА та ІБ груп, º при порівнянні ІБ та ІІ групи обчислена за t-критерієм Ст'юдента для порівняння відносних величин.

Рис. 3.8. Частота підвищеної активності РФ у пацієнтів досліджуваних груп.

При оцінці рівнів КГ в сироватці крові хворих, встановлено, що рівень КГ у пацієнтів ІА групи становив 1,44±0,67 у.о./мл, ІБ групи – 1,01±0,44 у.о./мл, ІІ групи - 0,10±0,06 у.о./мл, тобто у межах фізіологічної норми (0,1-0,25 у.о./мл), p(ІА, ІІ)<0,05,t=2,00, p(ІБ, ІІ)<0,05,t=2,07.

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 (рис.3.9). У пацієнтів ІА групи незначно підвищений рівень КГ реєструвався у 9 (42,9 %) пацієнтів, помірно підвищений рівень КГ – у 6 (28,6%) та високий рівень КГ – у 6 (28,6%). У пацієнтів ІБ групи відповідно незначно підвищений рівень КГ був у 33 (71,7%), помірно підвищений рівень КГ – у 11 (23,9%) та високий рівень КГ – у 2 (3,4%) пацієнтів.



*p – різниця достовірна (p<0,05), обчислена за t-критерієм Ст'юдента для відносних величин.

Рис. 3.9. Розподіл пацієнтів І групи за рівнями КГ.

Таким чином, у пацієнтів ІА групи достовірно частіше (p<0,05,t=2,30) спостерігався високий рівень КГ, ніж у пацієнтів ІБ групи, натомість серед пацієнтів ІБ групи більшість становили пацієнти з незначно підвищеним рівнем КГ (p<0,05, t=2,24). Показник відносного ризику розвитку клінічно маніфестного КГС при рівні КГ > 2 у.о./мл, становив RR – 2,8 довірчий інтервал 1,6 – 5,3 (p<0,05). Показник відносного ризику розвитку субклінічного КГС при рівні КГ<1,0 у.о./мл, становив RR – 1,5, довірчий інтервал 1,1 – 2,2 (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.

3.4. Генотипова характеристика, рівень вірусного навантаження та поліморфізм гену ІЛ 28В у хворих на ХГС з КГС

Наступним етапом дослідження було виявлення залежності виникнення КГС від генотипу ВГС. Дані цього дослідження подані на рис. 3.10.

Так 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, так як у нашому дослідженні, як і в загальній популяції європейського регіону, переважають хворі з 1 та 3 генотипами ВГС.

Рис.3.10. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за генотипом ВГС.

Також було проаналізовано рівень вірусного навантаження (ВН) у хворих обох груп, який представлений на рис. 3.11. Співставляли показники першого визначення ВН, яке проводили в межах 1-го місяця після звертання хворих до нашої клініки. Такий підхід виключав можливість штучної селекції та впливу клінічної форми процесу на результат дослідження (випадковий відбір пацієнтів). Не виявлено в нашому дослідженні достовірної різниці в рівнях ВН між групами пацієнтів, що досліджувалися: у пацієнтів ІА групи середнє значення ВН становило $2,7*10^5 \pm 3,6*10^5$ МО/мл, ІБ – $4,9*10^5 \pm 5,6*10^5$ МО/мл, ІІ – $6,6*10^5 \pm 5,9$ МО/мл, однак це питання вимагає додаткових досліджень, оскільки нами не вивчався рівень ВН в складі КГ.

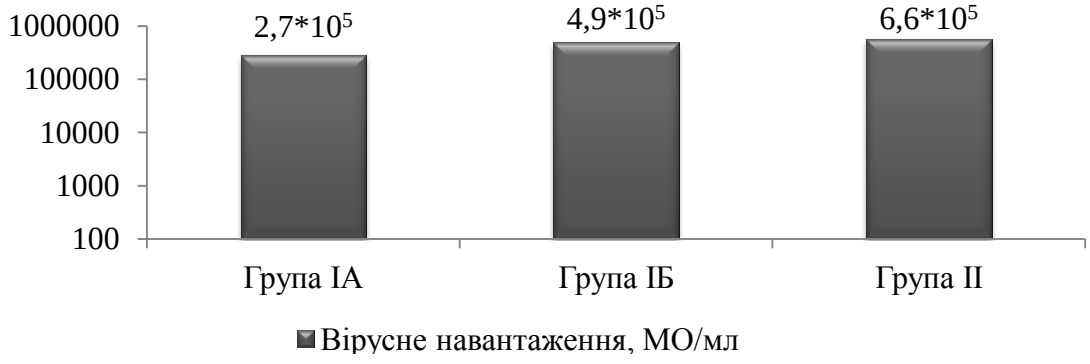


Рис. 3.11. Залежність КГС від ВН.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення можливого впливу поліморфізму гена ІЛ-28В на розвиток КГС. Для оцінки прогнозу гепатиту С частіше використовується два основних поліморфізма: rs12979860 и rs8099917. В залежності від нуклеотидів у цих локусах, виділені алелі С (цитозин), Т (тимін), G (гуанін) і відповідні генотипи: для алелі rs12979860 — CC, CT, TT, а також TT, TG, GG для аллелей rs8099917. Визначення поліморфізму ІЛ-28В дозволяє спрогнозувати імовірність досягнення СВВ. Сприятливими алелями є rs1297960 CC и rs8099917 TT, інші генотипи визначають негативний прогноз. Визначення поліморфізму гену ІЛ 28В має велике значення для пацієнтів з 1 генотипом ВГС, враховуючи більш низьку частоту відповіді на стандартну ПВТ. В зв'язку з цим, у дослідження поліморфізму гену ІЛ-28В включали лише пацієнтів І та ІІ груп з цим генотипом віруса, які планувались на ПВТ.

У ІА групі поліморфізм гену ІЛ-28В (rs12979860) визначали у 6 пацієнтів: генотип С/С виявлявся у 1 (16,7%), С/Т – у 4 (66,7%), Т/Т – у 1 (16,7%), у ІБ групі – у 3 з 10 хворих (30,0%), 6 (60,0%) та 1 (10,0%) відповідно, у ІІ групі з 13 хворих - у 4 (30,8%), 7 (53,8%) та 2 (15,4%) відповідно. ІЛ-28В (rs8099917) у хворих ІА групи генотип Т/Т був виявлений у 2 (33,3%), G/T – у 4 (66,7%), у ІБ групі - Т/Т виявлявся у 3 (30,0%), G/T – у 6 (60,0%), G/G – у 1 (10,0%), у ІІ групі у 5 (38,5%), 7 (53,8%) та 1 (7,7%) відповідно. Оскільки малі вибірки, не вдалося простежити залежність поліморфізму гену ІЛ-28В на розвиток КГС у пацієнтів з 1 генотипом ВГС. Таким чином, не виявлено зв'язку між поліморфізмом гену ІЛ-28В та розвитком КГС, оскільки розподіл по генотипах гена ІЛ-28В не відрізняються в обох групах. Отже, згідно результатів нашого дослідження, поліморфізм гену ІЛ-28В не виявився генетичним фактором, який може впливати на розкиток КГС у пацієнтів з 1 генотипом ВГС.

3.5. Характеристика даних УЗД хворих на ХГС та КГС

Всім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось комплексне УЗД органів черевної порожнини в 2D та 3D+PD режимі, під час якого здійснювалась оцінка розмірів печінки – передньо-задній розмір правої та лівої долі, однорідності паренхіми, розмірів ворітної та селезінкової вени, оцінка середньої лінійної швидкості портального кровотоку, лінійних розмірів та площі селезінки, стану підшлункової залози та жовчного міхура, наявності збільшених внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, оцінка наявності та вираженості гепатолієнального синдрому. Також за допомогою 3D+PD режиму здійснювалась оцінка показників мікроциркуляції, середньої акустичної щільності паренхіми печінки, оцінка перепортальних просторів, вираженість та поширеність фіброзу та стеатозу печінки. Також проводилося УЗД нирок та щитоподібної залози.

Таблиця 3.3.

Показники 2D-візуалізації хворих досліджуваних груп

Показники 2D-режиму	ІА група (n=21)	ІБ група (n=46)	ІІ група (n=42)	Достовірність
Збільшення передньо-заднього розміру печінки: Правої долі (N до 14см)	16 (76,2%)	33 (71,7%)	34 (80,9%)	p(ІА,ІБ)>0,05,t=0,38 p(ІА,ІІ)>0,05,t=0,42 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=1,03
Лівої долі (N до 7см)	17 (80,9%)	33 (71,7%)	33 (78,6%)	p(ІА,ІБ)>0,05,t=0,84 p(ІА,ІІ)>0,05,t=0,22 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=0,74
Збільшення площі селезінки (N до 75см^2)	9 (42,8%)	12 (26,1%)	8 (19,1%)	p(ІА,ІБ)>0,05,t=1,31 p(ІА,ІІ)>0,05,t=1,98 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=0,79
Розширення v. portae (N=1,3см)	7 (33,3%)	16 (34,7%)	12 (28,6%)	p(ІА,ІБ)>0,05,t=0,11 p(ІА,ІІ)>0,05,t=0,38 p(ІБ,ІІ)>0,05,t=0,63

Збільшення внутрішньочеревних лімфатичних вузлів	10 (47,6%)	11 (23,9%)	6 (14,3%)	p(IA,IБ)>0,05,t=1,85 *p(IA,II)<0,05,t=2,6 p(IБ,II)>0,05,t=1,16
УЗ-ознаки ураження ЩЗ	7 (33,3%)	-	6 (14,3%)	p(IA,II)>0,05,t=1,61

Згідно результатів нашого дослідження, гепатомегалія серед хворих I групи відзначалась у 17 (80,9%) пацієнтів IA групи, 33 (71,7%) IБ та у 34 (80,9%) хворих II групи. Не знайдено достовірної різниці при порівнянні передньо-задніх розмірів правої та лівої долі печінки, що становили відповідно у хворих IA групи – 16,6±1,5 см та 8,9±1,8 см, IБ групи – 15,7±1,5 см та 8,5±1,1 см, у хворих II групи – 16,1±1,4 см та 8,4±1,3 см. Таким чином, гепатомегалія в однаковій мірі виражена у хворих на ХГС як з КГС, так і без нього.

При оцінці розмірів селезінки спленомегалія зустрічалася дещо частіше серед пацієнтів IA групи - 9 (42,8%), в порівнянні із пацієнтами IБ та II груп (12 (26,1%) та 8 (19,1%) хворих відповідно, проте різниця була недостовірною (табл. 3.3). Середні значення площі селезінки були дещо більшими серед хворих IA групи (78,3±41,5 $см^2$) в порівнянні із хворими IБ та II групи (67,9±10,3 $см^2$ та 75,6±28,5 $см^2$), проте різниця була недостовірною.

Серед пацієнтів I групи у дещо більшої кількості було діагностовано розширення ворітної вени - у 7 (33,3%) хворих IA групи, 16 (34,7%) IБ та у 12 (28,6%) II групи. Середні розміри ворітної вени серед хворих I групи становили 1,44 ±0,16 см та 1,36 ±0,18 см у хворих II групи.

Збільшення внутрішньочеревних лімфатичних вузлів спостерігалось майже в двічі частіше серед хворих IA групи – у 10 (47,6,3%), ніж II групи - 6 (14,3%, p (IA, II) < 0,05, t = 2,69), у пацієнтів IБ групи збільшення лімфатичних вузлів було діагностовано у 11 (23,9%) пацієнтів, і займали проміжне положення. Реєструвалися переважно збільшені ворітні лімфатичні вузли – у 16 (23,8%) та 5 (11,9%) пацієнтів та парааортальні лімфовузли – у 3 (4,5%) та 1 (2,4%) пацієнтів I та II груп відповідно. Наявність збільшення лімфовузлів у пацієнтів з ХГС та КГС

ще раз засвідчує залучення лімфатичної системи в патологічний процес при ХГС та КГС.

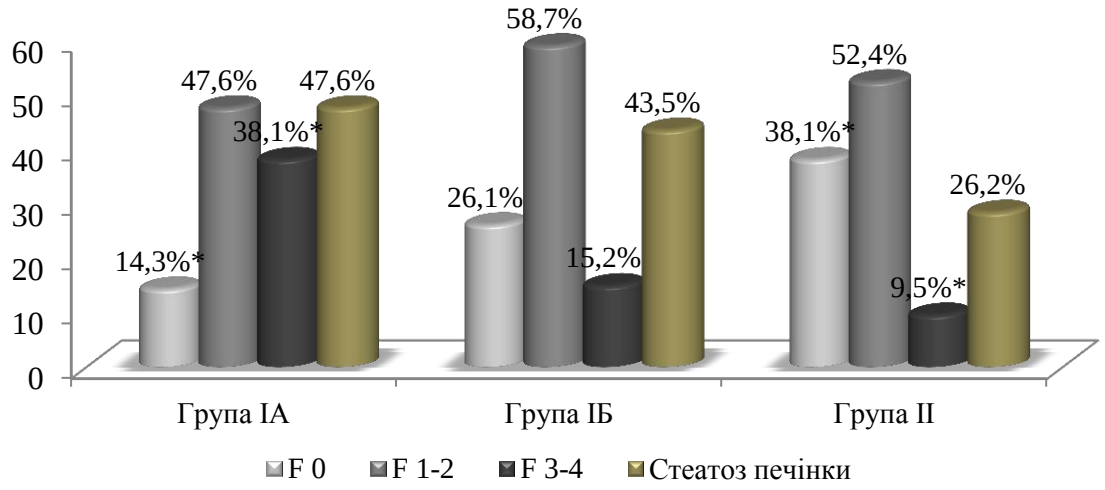
УЗ-ознаки ураження ЩЗ (у вигляді збільшення її розмірів, неоднорідної структури за рахунок наявності утворень підвищеної ехогенності, кіст тощо) спостерігалися дещо частіше у пацієнтів ІА групи (7 (33,3%), порівняно з ІІ (6 (14,3%) групою, проте ця різниця була недостовірною (p (IA,II) >0,05, t=1,96). Це пов'язано з тим, що природа ураження ЩЗ при ХГС є не лише наслідком пошкоджуючої дії КГ, а також і автоімунного характеру.

Також нами було оцінено ступінь фіброзу та наявність стеатозу печінки у групах хворих, що досліджувалися. При оцінці ступеня фіброзу печінки використовували дані, отримані при УЗД в 2D режимі, такі як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри ворітної та селезінкової вони, а також показники портального кровотоку, що доповнювались даними отриманими при дослідженні в 3D режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (PD-режим), при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення ділянок фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки у хворих, що увійшли у дослідження [29]. Хворі кожної дослідної групи залежно від стадії фіброзу печінки були розділені на підгрупи зі стадіями фіброзу печінки: F0, F1-2 та F3-4.

При оцінці стеатозу печінки використовували дані, отримані в 2D режимі, такі як підвищення ехогенності паренхіми, зниження ехогенності стінок портальної вени та її периферичних гілок, погіршення візуалізації капсули печінки та діафрагми, а також наявність дистального затухання УЗ.

Підраховано, що серед пацієнтів І групи стадії фіброзу F1-F2 зустрічалися у 37 (55,2%), F3-F4 – у 15 (22,4%), стеатоз печінки – у 30 (44,8%) пацієнтів. На відмінну від пацієнтів ІІ групи, у яких фіброз печінки F1-F2 був виявлений у 22 (52,4%), F3-F4 – у 4 (9,5%), стеатоз печінки – у 11 (26,2%) пацієнтів. Тобто виражений фіброз та стеатоз печінки значно частіше спостерігався у пацієнтів з ХГС та КГС. Для більш детального вивчення було вивчено залежність ступеню

фіброзу та стеатозу печінки у пацієнтів ІА, ІБ та ІІ груп. Результати подані на рис.3.12.



*р – різниця достовірна (p<0,05), обчислена за t-критерієм Ст'юдента для відносних величин.

Рис. 3.12. Ураження печінки у групах хворих, що досліджувалися.

Таким чином, серед пацієнтів ІА групи (8 (38,1%) в 2,5 та 4 рази частіше був виявлений розвинений фіброз печінки F3-F4, ніж у пацієнтів ІБ (7 (15,2%) та ІІ (4 (9,5%) груп. Проте статистично достовірна різниця була виявлена між пацієнтами ІА та ІІ групами (p<0,05, t=2,43).

У пацієнтів ІІ групи більшість мали початковий фіброз печінки F1-F2 (22 (52,4 %), високий цей показник був і серед пацієнтів ІБ групи (27 (58,7%), проте у пацієнтів ІА групи початковий фіброз печінки спостерігався у 10 (47,6 %) пацієнтів. Крім того, відсутність фіброзу печінки спостерігалося достовірно частіше у пацієнтів ІІ групи в порівнянні з ІА групою (16 (38,1%) та 3 (14,3%), p<0,05, t=2,20). Показник відносного ризику розвитку клінічно маніфестного КГС при наявності розвиненого фіброзу печінки F3-F4, становив RR – 2,8 довірчий інтервал 1,4 – 4,8, p<0,05. Стеатоз печінки практично в однаковій мірі спостерігався у пацієнтів ІА та ІБ групи (у 10 (47,6 %) та 20 (43,5%) відповідно), що достовірно частіше (p<0,05, t=2,07), ніж у пацієнтів ІІ групи – у 11 (26,2%). Це пояснюється наявністю зв'язку між метаболізмом ліпідів та КГ у пацієнтів з ВГС-

інфекцією, тобто ЛПДНЩ можуть входити в кріокомплекси. Один з механізмів формування КГ деякі автори вважають циркуляцію в крові комплексів ВГС-ЛПДНЩ, який містить в собі аполіпопротеїн Е2, що впливають на кератиноцити при шкірному васкуліті у ВГС-інфікованих пацієнтів.

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, а ризик розвитку клінічно маніфестного КГС у пацієнтів з ХГС та розвиненим фіброзом печінки достовірно вищий, ніж у пацієнтів без фіброзу. Також має місце асоціація між стеатозом печінки та КГС. Тому наявність вищеперерахованих станів є однією з причин рекомендації щодо внесення в в протокол комплексного обстеження усіх хворих на ХГС визначення рівнів КГ в сироватці крові.

3.6. Резюме

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%), холодовий уртикарний висип – у 6 (8,9%), периферичну нейропатію – у 4 (5,9%). За ступенем тяжкості клінічних проявів КГС хворі розподілилися наступним чином: тяжкий перебіг мали 6 (8,9%) пацієнтів з кріоглобулінемією, обумовлений переважно нирковими ураженнями, у 1 (1,5%) пацієнта спостерігалися загрозливі для життя стани (швидкопрогресуючий ГН, ураження легень – альвеолярний фіброз), 14 (20,9%) мали легкий та середньотяжний 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±1,5 років), ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії (4,1±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. У хворих обох груп ХГС клінічно характеризувався провідними астено-вегетативним, артралгічним, диспептичним синдромами, гепато- та спленомегалією, лімфаденопатією. Зазначені симптоми та синдроми виявлялися практично з однаковою частотою у хворих ІБ та ІІ груп. При наявності клінічно маніфестного КГС у хворих ІА групи прояви астено-вегетативного синдрому відмічалися в усіх 21 (100%), що 1,5-1,7 рази перевищувала частоту виявлення у хворих ІБ та ІІ груп ($p<0,05$). В цій групі значно частіше реєструвалися також прояви артралгічного синдрому – у 15 (71,4%) обстежених (ІІ група n=13 (31,0%), $p<0,05$. Зміни емоційної сфери також виявилися характерними для хворих ІА групи (n=13, 61,9%), що достовірно перевищувало дані ІІ 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. Серед пацієнтів ІА групи закономірно виявляли ознаки помірно та значно вираженого астено-вегетативного синдрому (85,7%), у 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 (33,3%), тріада Мельтцера (28,6%), холодовий уртикарний висип (28,6%), сухість слизових оболонок (14,3%), периферична нейропатія (19,0%), ураження нирок (33,3%) тощо. Результати даного дослідження були співставлені з даними літератури, згідно яких у 19-50% пацієнтів з ХГС при лабораторному обстеженні виявляються змішані КГ, проте клінічно КГС проявляються лише у 30%. Загальна слабкість присутня у 35-54% випадків КГС [76, 91, 114]. Шкірна пурпура є одним з клінічних проявів КГС і спостерігається у 2-12 % хворих на ХГС з КГС [161]. Ураження суглобів, як правило, у вигляді артралгій спостерігається у 20-70 % хворих з КГС [1, 124]. Ураження нирок ускладнює КГС у 30% випадків [91], нервової системи - у 17-60% випадків [91, 98]. Менш часто спостерігається ураження травного тракту (2-6%) та легень (5%) [91, 132]. Майже половина пацієнтів з КГС скаржаться на ксеростомію та ксерофтальмію, проте зустрічалися лише кілька випадків з підтвердженим синдромом Шегрена [77].

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). Підвищений рівень ШОЕ за даними індивідуального аналізу, 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 ІБ та ІІ 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). 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±2,1 ОД) і ІІ (3,4±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). 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±2,7г/л, ІБ - 15,6±1,1 г/л, що було достовірно вищим (p<0,05), ніж у пацієнтів ІІ групи (9,57±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 виявилося 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 групи 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 ($p<0,05$).

Середній рівень КГ у пацієнтів з КГС був значно підвищеним у ІА - 1,44±0,67 у.о./мл ($p<0,05$) та ІБ - 1,01±0,44 у.о./мл ($p<0,05$) групах, проти пацієнтів ІІ групи - 0,10±0,06 у.о./мл. 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, шо 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, що співпадає з даними літератури [80, 113, 152]. Таким чином, важко зробити висновок про залежність розвитку КГС від генотипу ВГС. Спірним залишається питання щодо рівнів вірусного навантаження у КГ-позитивних пацієнтів, так як деякі автори [58] звертають увагу на те, що у КГ-позитивних пацієнтів рівень ВН нижчий, ніж у КГ-негативних пацієнтів, що пояснюють тим, що більшість РНК вірусу входить в склад кріокомплексів. Інші автори вважають, що рівні РНК-ВГС не відрізняються у даних групах пацієнтів, [113]. Нами не виявлено такого зв’язку між ВН та розвитком КГС у досліджуваних групах пацієнтів, однак це питання вимагає додаткових досліджень, оскільки нами не вивчався рівень ВН в складі КГ.

На сьогодні мало літературних даних стосовно можливої прогностичної ролі поліморфізму гену ІЛ-28В при ВГС-асоційованому КГС [162, 167]. При вивченні поліморфізму гена ІЛ 28В у пацієнтів досліджуваних груп з 1 генотипом ВГС ми

не виявили достовірної різниці, так як різні алелі гену ІЛ28В з однаковою частотою зустрічаються у пацієнтів з 1 генотипом ВГС у досліджуваних групах.

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). Співставляючи отримані дані з літературними, виникає спірне питання, так як деякі автори вважають КГС прогностичним предиктором підвищеного ризику прогресування ХГС в цироз печінки через високу частоту виявлення вираженого фіброзу (25 - 66,7 %) та стеатозу (до 43 % випадків) печінки у хворих на ХГС з КГС [95]. Інші автори показали відсутність різниці у швидкості прогресування цирозу печінки у хворих на ХГС з КГС, порівняно з хворими на ХГС без КГС [120].

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, 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 >2у.о./мл; наявність вираженого фіброзу/цирозу (F3-F4) печінки.

Оскільки в практичній діяльності лікаря важливою є діагностика субклінічної кріоглобулінемії, яка передує клінічно маніфестній, були виділені критерії ризику розвитку безсимптомної кріоглобулінемііїї 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.

Список публікацій за матеріалами цього розділу:

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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку*).
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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку*).
3. Кондратюк Л.О. Кріоглобулінемічний синдром у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Кондратюк. // Тези конференції «Актуальні питання сучасної медицини». - 2012. – С.77-78. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до друку*).
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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку*).
5. 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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку*).

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.(*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка тез до друку*).
7. 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. Кулєш. // Лікарська справа. – 2014. – №1-2. – С. 91–97. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку*).
8. 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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку*).

РОЗДІЛ 4
УРАЖЕННЯ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ХГС ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З КГС

4.1. Клініко-лабораторні особливості ниркових уражень у хворих на ХГС

У 14 (12,8%) пацієнтів з ХГС діагностовано ураженнями нирок у вигляді 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±12,4 років, орієнтовна тривалість ВГС-інфекції – 9,8±3,9 років. Результати обстеження пацієнтів з ураженнями нирок порівняли з даними 14 пацієнтів II групи без ниркових уражень (сформована за випадковим принципом) без ниркових уражень – чоловіків - 8 (57,1%), жінок – 6 (42,9%), середній вік – 43,9±11,3 років, орієнтовна тривалість ВГС-інфекції – 4,2±2,3 років.

Всі скарги у цієї групи хворих поділялися на три основні групи: пов’язані власне з ураженнями нирок, з КГС та з ураженнями печінки. При детальному вивченні скарг пацієнтів, встановлено, що загальна слабкість спостерігалася у 13 (92,8%); артеріальна гіпертензія спостерігалася у 11 (78,6%), набряки нижніх кінцівок та обличчя – у 9 (64,3%) хворих, сухість слизових оболонок спостерігалася у 2 (14,3%), артралгії – у 3 (21,4%), пурпура – у 1 (7,1%) пацієнтів; а на прояви диспептичного синдрому (важкість в правому підребер’ї, здуття живота тощо) скаржилися лише 2 (14,3%) пацієнти (рис.4.1).

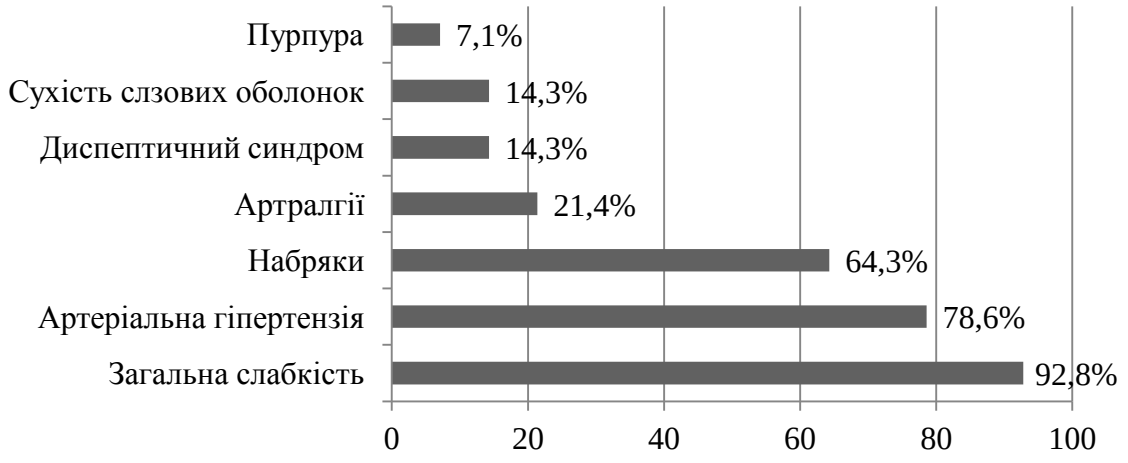


Рис. 4.1. Частота клінічних проявів у хворих на ХГС з ураженням нирок.

Таким чином як видно з рис. 4.1, домінуючими скаргами у хворих з ХГС та ураженнями нирок були виражена загальна слабкість, артеріальна гіпертензія та набряки нижніх кінцівок і обличчя, проте клінічно у пацієнтів з ураженнями нирок були і інші симптоми кріоглобулінемії: пурпура, артралгії, що свідчить про асоціацію КГС з нирковими ураженнями при ХГС.

При оцінці лабораторних показників, отримані результати ми порівняли з результатами пацієнтів ІІ групи дослідження (без ниркових уражень) – дані наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1.

Загальноклінічні та біохімічні показники крові у пацієнтів з ХГС з та без уражень нирок (n= 14)

Групи хворих / Показники	З ураженнями нирок	Без ниркових уражень	Достовірність, p
Еритроцити, $*10^{12}$ /л	3,9±0,5	4,7±0,5	p>0,05, t=1,19
Гемоглобін, г/л	121,3±19,3	149,9±9,9	p>0,05, t=1,32
Лейкоцити, $*10^{9}$ /л	7,1±3,0	6,2±1,4	p>0,05, t=1,32
Тромбоцити, $*10^{9}$ /л	236,6±49,2	204,4±65,6	p>0,05, t=0,39
ШОЕ, мм/год	18,2±12,8	5,9±1,9	p>0,05, t=0,95
АлАТ, ОД/л	38,9±27,2	106,1±103,2	*p<0,05, U=41,5
АсАТ, ОД/л	36,7±25,1	71,7±63,2	*p<0,05, U=42,5
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,6±4,6	9,3±3,8	p>0,05, t=0,22
Сечовина, ммоль/л	8,2±4,8	4,7±1,6	*p<0,05, U=44
Креатинін, мкмоль/л	122,8±86,8	80,8±17,5	*p<0,05, U=48,5
Загальний білок, г/л	58,7±12,3	75,7±8,4	*p<0,05, U=26
Альбумін, г/л	31,0±8,5	46,3±6,6	*p<0,05, U=17

Холестерин загальний, ммоль/л	6,4±2,2	4,4±0,8	p>0,05, t=0,85
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,3	4,7±0,57	p>0,05, t=0,42
ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	71,1±28,6	90,5±28,7	*p<0,05, U=54

*p – різниця достовірна (p<0,05), обчислений за U критерієм Манна-Уітні (непараметричний аналіз).

Як показано в таблиці, знайдена достовірна різниця між досліджуваними групами при оцінці рівнів ниркових проб (креатиніну, сечовини, ШКФ), загального білка та альбумінів, що є закономірним для пацієнтів з нирковимим 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, t=2,95). Показник відносного ризику розвитку ниркових уражень у хворих на ХГС при нормальній активності трансаміназ, становив RR – 3,2 довірчий інтервал 1,1 – 8,9, p<0,05. Таким чином, нормальна/або незначно підвищена активність трансаміназ у пацієнтів з ХГС та КГС може слугувати непрямою ознакою, що говорить про можливі ниркові ураження.

Встановлено, що анемія спостерігалася у 7 (50%) пацієнтів, підвищений рівень ШОЕ – у 7 (50%), підвищення рівня креатиніну та сечовини – у 5 (35,7%), гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія – у 10 (71,4%), гіперхолестеринемія – у 9 (64,3%), зниження ШКФ – у 9 (64,3%) пацієнтів з нирковими проявами. Слід зазначити, що за даними індивідуального аналізу даних гемограм пацієнтів досліджуваних груп, 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, t=3,61, t=2,11). Показник відносного ризику розвитку ниркових уражень у хворих на ХГС

при наявності анемії, становив RR – 3,0 довірчий інтервал 1,6 – 5,5, p<0,05. Показник відносного ризику розвитку ниркових уражень у хворих на ХГС при наявності підвищеного рівня ШОЕ, становив RR – 2,5 довірчий інтервал 1,1 – 4,2, p<0,05.

За даними індивідуального аналізу рівнів КГ в сироватці крові у цих пацієнтів, встановлено, що кріоглобулінемія була виявлена у 10 з 14 (71,4%) пацієнтів від незначних до високих рівнів КГ, що у 2,5 разів частіше, ніж у пацієнтів без ниркових проявів (n=4, 28,6%), p<0,05, t=2,55). Показник відносного ризику розвитку ниркових уражень у хворих на ХГС при наявності кріоглобулінемії, становив RR – 2,5 довірчий інтервал 1,1 – 6,1, p<0,05, що також підтверджується обчисленням χ^2 Пірсона з поправкою Йетса – 6,073, сила зв'язку – відносно сильна. Тому, як правило, ураження нирок у пацієнтів з ХГС асоціюється з КГС, з іншого боку наявність КГ в крові пацієнтів з ХГС – є одним з предикторів ниркових уражень.

За результатами обстеження 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±2,9 г/л, добова протеїнурія складала в середньому 3,8±2,6 г/л. У 3 (21,4%) пацієнтів протеїнурія була єдиним симптомом, який говорив про 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 діагностуються відповідні зміни в сечі, найчастіше серед яких зустрічалася протеїнурія, тому, слід усім пацієнтам з ХГС та КГС виконувати скринінг протеїнурії (визначення білку в сечі в загальному аналізі сечі та, при необхідності, – добову протеїнурію) з метою ранньої діагностики ураження нирок.

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, t=2,31). Показник відносного ризику розвитку ниркових уражень у хворих на ХГС при наявності розвиненого фіброзу печінки (F3-F4),

становив RR – 2,3 довірчий інтервал 1,2-4,2, що також підтверджується обчисленням точного критерію Фішера – 0,04, сила зв'язку – середня, $p<0,05$.

Таким чином, згідно результатів клініко-лабораторного обстеження у хворих на ХГС в клінічній картині на передній план виступають саме симптоми ураження нирок, а ступінь активності гепатиту у більшості цих пацієнтів був мінімальним. КГС є частішою причиною ниркових уражень у пацієнтів з ХГС Крім того, слід прийняти до уваги, що нормальна активність трансаміназ, наявність анемії, кріолглобулінемії, підвищеної ШОЕ та розвиненого фіброзу печінки F3-F4 у пацієнтів з ХГС може слугувати непрямою ознакою, що говорить про ризик розвитку ниркових уражень. Найчастіше у пацієнтів з ХГС та нирковими ураженнями зустрічалася протеїнурія (100%), тому, на нашу думку, слід усім пацієнтам з ХГС та КГС виконувати скринінг протеїнурії (визначення білку в сечі в загальному аналізі сечі та, при необхідності, – добову протеїнурію), з метою ранньої діагностики ураження нирок.

4.2. Морфологічна характеристика уражень нирок у пацієнтів з ХГС

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 (діагностика етіології хронічної хвороби нирок, важкості патології та незворотності змін, що відбулися в органі, а також при наявності порушення функції нирок (зниження ШКФ) 11 пацієнтам була проведена пункційна біопсія нирок з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу.

За результатами морфологічного дослідження нирок у 7 з 11 пацієнтів (63,6%) 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 МбПГН 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 ММР-2 – по 1 (9,1%) хворому кожен.

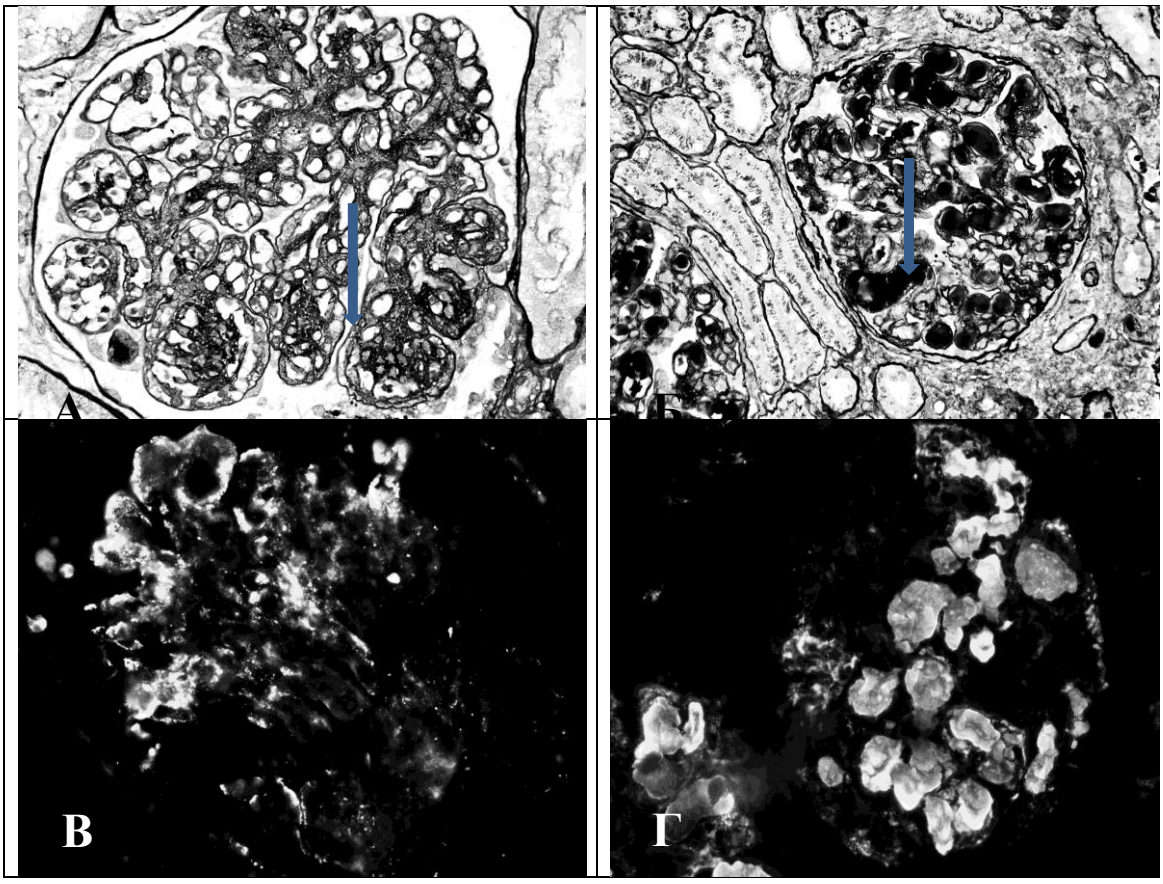
В усіх випадках ВГС-асоційованого МбПГН, як з кріоглобулінемією, так і без неї, при світлооптичному та електронно-мікроскопічному дослідженні визначалось збільшення розмірів клубочків, здебільшого глобальна ендокапілярна гіперцелюлярність, надлишок мезангіального матриксу та дифузне потовщення ГБМ, яке було неоднаково вираженим в різних капілярних петлях. На препаратах, забарвлених реактивом Шиффа та при імпрегнації сріблом за Джонсом, ділянки потовщення ГБМ виглядали двоконтурними (рис. 4.2 а). В 4 (50,0%) випадках спостерігалась різного ступеня виразності інфільтрація мононуклеарними клітинами, в 2 (25,0%) випадках були виявлені клітинні та фіброзно-клітинні півмісяці. При електронно-мікроскопічному дослідженні визначались численні субендотеліальні та мезангіальні електронно-щільні депозити, як дрібні та дискретні, так і відносно великі та подовжені, часто в перикапілярній частині була наявною додаткова мембрана та відмічалась інтерпозиція відростків мезангіальних клітин. В 2 (25,0%) випадках також визначались субепітеліальні електронно-щільні депозити. Характерним було злиття малих відростків подоцитів.

У 5 (62,5%) пацієнтів визначалась вогнищева атрофія канальців. В інтерстиції у 2 (25,0%) пацієнтів виявлено скупчення пінистих макрофагів, у 4 (50,0%) – зони фіброзу, у 6 (75,0%) – вогнищева запальна інфільтрація. В 2 (25,0%) випадках дрібні артерії мали ознаки міоінтимальної гіперплазії.

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 (рис.4.2 б), а також виразніша

гломерулярна інфільтрація мононуклеарними клітинами. Дані електронно-мікроскопічного дослідження показували наявність субендотеліальних, мезангіальних та інтралюмінальних електронно-щільних депозитів. При великому збільшенні в окремих випадках можна було виявити їх мікротубулярну або кристалоїдну структуру (рис.4.2 д).

При імунофлюоресцентному дослідженні в усіх випадках ВГС-асоційованого МбПГН спостерігались дрібно- та крупногранулярні депозити комплементу С3, IgM і IgG вздовж капілярної стінки та в мезангії. Найбільша інтенсивність світіння була характерна для комплементу С3 та IgM (рис.4.2 в-г). У випадках кріоглобулінемічного ГН інтралюмінальні депозити були позитивні для IgM та IgG, а також в більшості випаків – для комплементу С3. Дані імунофлюорисцентного дослідження хворих з ВГС-асоційованим МбПГН показані на рис.4.3.



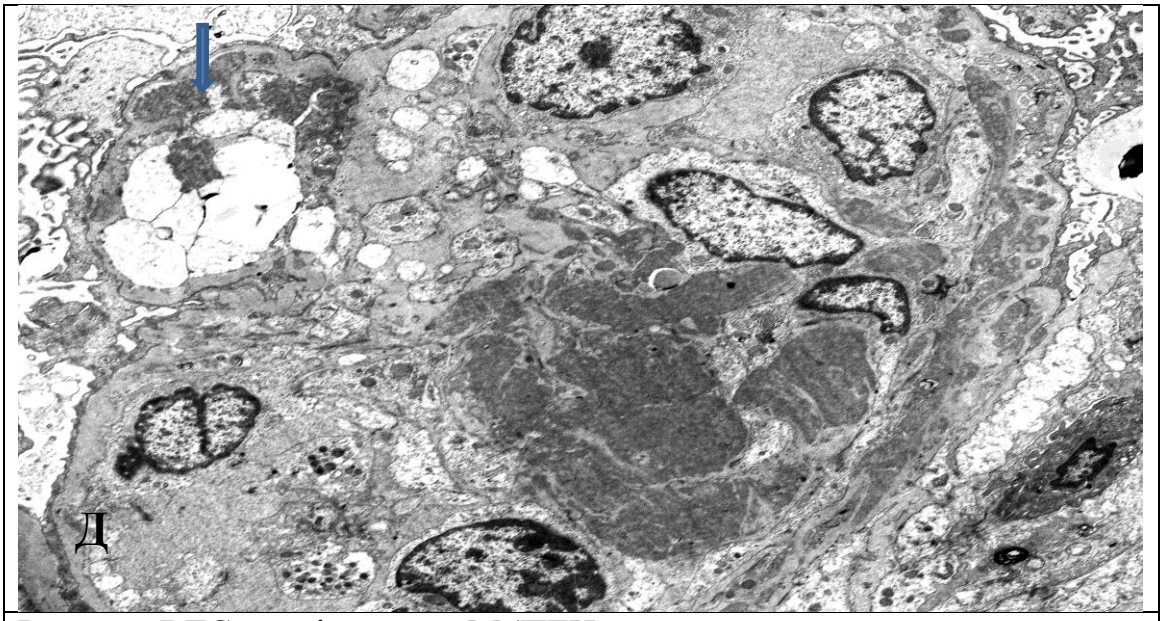


Рис. 4.2. ВГС-асоційований МбПГН.
а. МбПГН без кріоглобулінемії. Двоконтурність ГБМ. Імпрегнація сріблом за Джонсом. Зб. х400.
б. Кріоглобулінемічний ГН. Двоконтурність ГБМ та інтралюмінальні депозити. Імпрегнація сріблом за Джонсом. Зб. х400.
в. МбПГН без кріоглобулінемії. Субендотеліальні та мезангіальні гранулярні депозити. Імунофлюоресцентне дослідження. IgM. Зб. х400.
г. Кріоглобулінемічний ГН. Інтралюмінальні депозити. Імунофлюоресцентне дослідження. IgM. Зб. х400.
д. Кріоглобулінемічний ГН. Мікротубулярні депозити. Електронограма. Зб. х2400

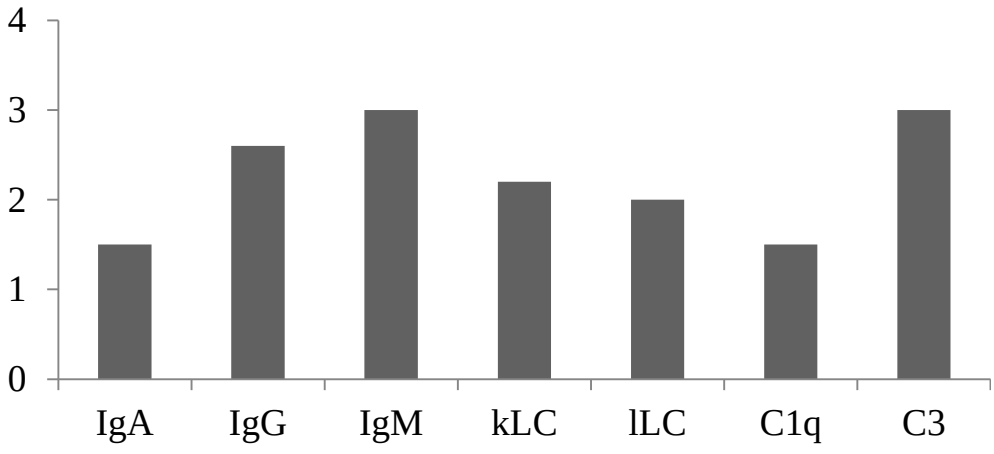


Рис.4.3. Середня інтенсивність світіння імуноглобулінів та комплементу у пацієнтів з кріоглобулінемічним ГН за результатами імунофлюоресцентного дослідження, n=7.

Таким чином, важливе місце в диференціальній діагностиці та для визначення подальшої тактики лікування хворих з ураженнями нирок при ХГС відіграє морфологічне дослідженння нирок, так як клінічні прояви ураження нирок є неспецифічними, у тому числі у хворих з ХГС.

4.3. Резюме

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±12,4 років, орієнтовна тривалість ВГС-інфекції – 9,8±3,9 років. Домінуючими скаргами 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 нирковими 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 в 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 ниркових уражень (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 підвищеною ШОЕ та кріоглобулінемією (p<0,05).

Також важливо відмітити, що МбПГН 1 типу, за даними літератури, часто діагностується у хворих з ВГС-асоційованим цирозом печінки [94], що також представлено в результатах нашого дослідження, так як 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, при чому у 3 (21,4%) пацієнтів протеїнурія була єдиним симптомом, який вказував на ниркові прояви ХГС. Еритроцитурія діагностована 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 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 11 пацієнтам була проведена пункційна біопсія нирок з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу. Згідно літературних даних, найбільш частою формою ураження нирок при ХГС є кріоглобулінемічний ГН (МбПГН, тип 1), що, як правило, асоціюється з II типом кріоглобулінемії [73]. У більшості пацієнтів нашого дослідження - 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 МбПГН 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 ММР-2 – по 1 (9,1%) хворому кожен [93].

Підсумовуючи наведені вище дані, ми сформулювали критерії ризику розвитку ниркових уражень при ХГС з метою їх доклінічної діагностики: наявність анемії; прискорене ШОЕ; навність кріоглобулінемії; відсутність гіпертрансфераземії; розвинений фіброз (F3-F4) печінки.

Список публікацій за матеріалами цього розділу

1. 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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку*).

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПВТ У ХВОРИХ НА ХГС З КГС

5.1. Вірусологічна відповідь на специфічну ПВТ хворих на ХГС з КГС

Згідно літературних даних, на сьогоднішній день використовуються три основні стратегії лікування КГС в залежності від важкості перебігу КГС (подані вище в Розділі 1) [93]. Специфічна комбінована ПВТ проводилася препаратами пегильованого інтерферону (ПЕГ-ІФН) альфа-2в та 2а та рибавірином протягом 48 тижнів для пацієнтів з 1 та 24 тижні для пацієнтів 2 та 3 генотипами ВГС, враховуючи рекомендації EASL, 2012 [152].

Специфічну комбіновану ПВТ отримали 45 хворих на ХГС: 8 – ІА, 11 – ІБ та 26 - ІІ групи. 1 генотип ВГС – діагностований у 12, 2 – у 1, 3 – у 32 пацієнтів. Розподіл по генотипах у групах 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.

В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС (EASL, 2012) на наступних етапах:

- 4 тиждень – швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ);
- 12 тиждень - ранньої вірусологічної відповіді (РВВ);
- 24-48 тиждень – безпосередньої вірусологічної відповіді (БВВ);
- 24 тиждень після закінчення терапії - стійкої вірусологічної відповіді (СВВ).

Аналіз ефективності ПВТ серед 45 пролікованих пацієнтів при розподілі по генотипах ВГС наведені у таблиці 5.1. Оскільки 1 пацієнт ІІ групи був з 2 генотипом, а за ефективністю ПВТ 2 генотип прирівнюється до 3, то цей пацієнт був включений в таблиці в групу з 3 генотипом.

Таблиця 5.1.

Ефективність ПВТ у хворих на ХГС в залежності від генотипу ВГС

Вірусологічна відповідь	Загальна (n=45)		1 генотип (n=12)		3 генотип (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ШВВ	25	55,6	3	25,0	22	66,7
РВВ	20	44,4	4	33,3	16	48,5
БВВ	41	91,1	10	83,3	31	93,9
СВВ	34	75,6	6	50,0	28	84,8

Згідно табл.5.1, пацієнти з 3 генотипом ВГС частіше досягли ШВВ (66,7%), РВВ (48,5%), БВВ (93,9%) та СВВ (84,8%), в порівнянні з пацієнтами з 1 генотипом (25,0%, 33,3%, 83,3% та 50,0% відповідно), що співпадає з літературнимим даними [37,75,152].

Ефективність ПВТ серед 45 пролікованих пацієнтів оцінювалася за досягненням ШВВ – 25 (55,6%), РВВ – 20 (44,4%), БВВ – 41 (91,1%) та СВВ – 34 (75,6%). Аналізуючи ефективність проведеної ПВТ по генотипах, підраховано, що вища частота СВВ реєструвалась серед пацієнтів інфікованих 3 генотипом, що відповідає літературним даним. Так, 28 з 33 пацієнтів (84,8%) інфікованих 3 генотипом досягли СВВ. Тоді коли серед пацієнтів інфікованих 1 генотипом частота досягнення СВВ становила 50,0 % (у 6 з 12 пацієнтів) ($p<0,05$, $t=2,14$) (рис. 5.1.).

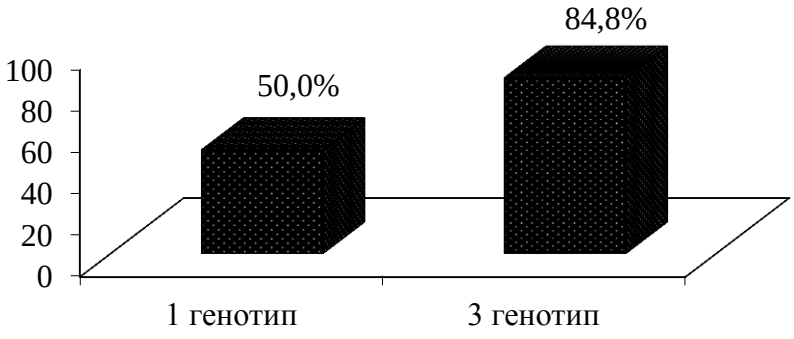


Рис. 5.1. Ефективність ПВТ у хворих на ХГС в залежності від генотипу ВГС.

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%). Даний розподіл наведений на рис.5.2.

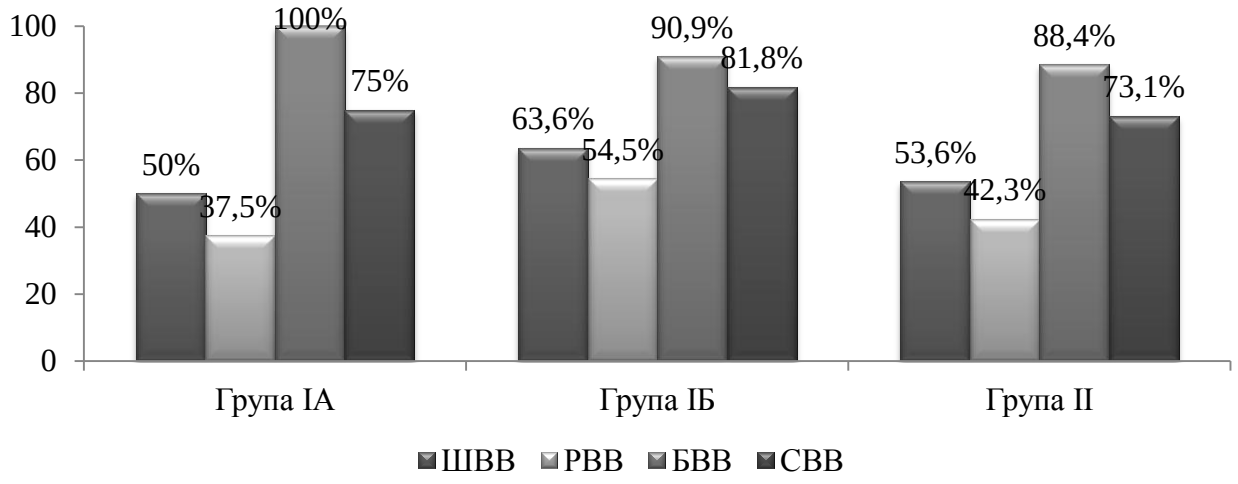


Рис. 5.2. Оцінка вірусологічної відповіді у пацієнтів досліджуваних груп.

При аналізі частоти досягнення СВВ в досліджуваних групах, в залежності від генотипу ВГС, можна говорити про тенденцію до нижчої частоти досягнення СВВ серед хворих обох груп при інфікуванні 1 генотипом ВГС. Так частота досягнення СВВ серед хворих інфікованих 1 генотипом ВГС у ІА групі становила 50,0% (1 пацієнт з 2) та у ІІ групі - також 50,0% (5 пацієнтів з 10). Серед пацієнтів інфікованих 3 генотипом частота досягнення СВВ серед пацієнтів ІА групи становила 83,3% (5 з 6), ІБ – 81,8% (9 з 11), ІІ групі –87,5% (у 14 з 16 пацієнтів). Проте, в даному дослідженні відсутня статистично істотна різниця між генотипами, що обумовлено малою кількість спостережень та неоднорідністю груп.

Таким чином, наявність субклінічного, легкого або середньої важкості КГС у хворих з ХГС практично не впливали на досягнення СВВ на стандартну ПВТ.

5.2. Вплив специфічної ПВТ на перебіг КГС

При проведенні аналізу ефективності ПВТ серед 19 пацієнтів І групи, що пройшли курс стандартної ПВТ, крім вірусологічної, здійснювалась оцінка досягнення клінічної відповіді на терапію та рівні КГ у відповідні часові інтервали оцінки досягнення вірусологічної відповіді: на 12, 24 (48) тижні та на 24 тижні після закінчення терапії.

Повна клінічна відповідь оцінювалася як зникнення усіх клінічних проявів КГС, які були у пацієнтів до лікування. Часткова клінічна відповідь оцінювалася як зникнення принаймні половини клінічних симптомів. Пацієнти, які не досягли ні повної, ні часткової клінічної відповіді були класифіковані як клінічні невідповідачі на ПВТ. Рецидив визначався як повернення клінічної симптоматики КГС після завершення курсу ПВТ [147, 167].

У пацієнтів ІА групи, які отримували ПВТ, були діагностовані наступні симптоми КГС: холодовий уртикартний висип - у 2 (25%), пурпура – у 5 (62,5%), артралгії – у 5 (62,5%), периферична сенсорна нейропатія (клінічно) – у 1 (12,5%) хворого. У нашому дослідженні жоден хворий з важким перебігом КГС специфічну ПВТ не отримував. Дані про хворих подані в табл. 5.2.

Як видно з табл.5.2 спостерігалася позитивна динаміка в клінічній відповіді на ПВТ: холодовий уртикартний висип зник у 50,0% випадків (у 1 пацієнта з 2), пурпура та артралгії – у 80,0% (у 4 з 5 пацієнтів), периферична сенсорна нейропатія у 100%. Позитивна динаміка спостерігалася при оцінці рівня циркулюючих КГ –нормалізаця рівнів КГ спостерігалося у 62,5% випадків (у 5 з 8 пацієнтів), зниження циркулюючих КГ >50% від початкового рівня - у 2 (25,0%), у 1 (12,5%) пацієнта ІА групи рівень КГ залишився підвищеним після завершення ПВТ. При співставленні цих даних із СВВ, показано, що у пацієнта, який не досяг СВВ (рецидив після ПВТ), збереглися відповідно циркулюючі КГ в крові та рецидив клінічних симптомів (пурпура та артралгії). Отже, повна клінічна відповідь спостерігалася у 6 (75,0%) пацієнтів, що співпадало з СВВ.

Таблиця 5.2.

Характеристика пацієнтів ІА групи на початку та наприкінці спостереження

Параметри оцінки	На початку спостереження, n=8	Наприкінці спостереження, n=8
Клінічні холодовий висип, n (%)	2 (25%)	1 (50%)
пурпура, n (%)	5 (62,5%)	1 (20%)
артралгії, n (%)	5 (62,5%)	1 (20%)
периферична сенсорна нейропатія, n (%)	1 (12,5%)	0
Лабораторні позитивна РНК ВГС, n (%)	8 (100%)	1 (12,5%)
позитивні КГ, n (%)	8 (100%)	3 (37,5%)

Аналізуючи ефективність проведеної ПВТ, СВВ досягли 6 (75,0%) пацієнтів, у 2 (25,0%) пацієнта відбувся рецидив після завершення курсу ПВТ. Повна клінічна відповідь спостерігалася у 6 (75,0%) пацієнтів, часткова клінічна відповідь – у 1 (12,5%), рецидив – у 1 (12,5%) пацієнта. Нормалізація рівнів КГ спостерігалася у 5 (62,5%), зниження циркулюючих КГ >50% від початкового рівня - у 2 (25,0%) пацієнтів. Дані подані в табл. 5.3.

Таблиця 5.3.

Ефективність ПВТ у пацієнтів ІА групи

Параметри оцінки	Значення
Клінічна відповідь	
-повна клінічна відповідь	6 (75%)
-часткова клінічна відповідь	1 (12,5%)
-рецидив	1 (12,5%)

Вірусологічна відповідь -стійка вірусологічна відповідь -невідповідач -рецидив	 6 (75,0%) 0 2 (25,0%)
-нормалізація рівнів КГ - зниження циркулюючих КГ >50% від початкового рівня -рецидив	5 (62,5%) 2 (25%) 1 (12,5%)

Також рівень КГ був проаналізований і співставлений з СВВ у пацієнтів ІБ групи. Серед 11 пролікованих пацієнтів ІБ групи СВВ досягли 9 (81,8%) пацієнтів, 1 (9,1%) пацієнт – невідповідач, у 1 (9,1%) відбувся рецидив. Нормалізація рівнів КГ була досягнута у 7 (63,6%) пацієнтів, у 3 (27,3%) пацієнтів відбулося зниження циркулюючих КГ >50% від початкового рівня, у 1 (9,1%) відбувся рецидив. Дані подані у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4.

Ефективність ПВТ у пацієнтів ІБ групи

Параметри оцінки	Значення
Вірусологічна відповідь - стійка вірусологічна відповідь - невідповідач - рецидив	 9 (81,8%) 1 (9,1%) 1 (9,1%)
- нормалізація рівнів КГ в крові - зниження циркулюючих КГ >50% від початкового рівня - рецидив	7 (63,6%) 3 (27,3%) 1 (9,1%)

Аналіз ефективності ПВТ у пацієнтів з КГС показаний у зведеному графіку на рис. 5.3.

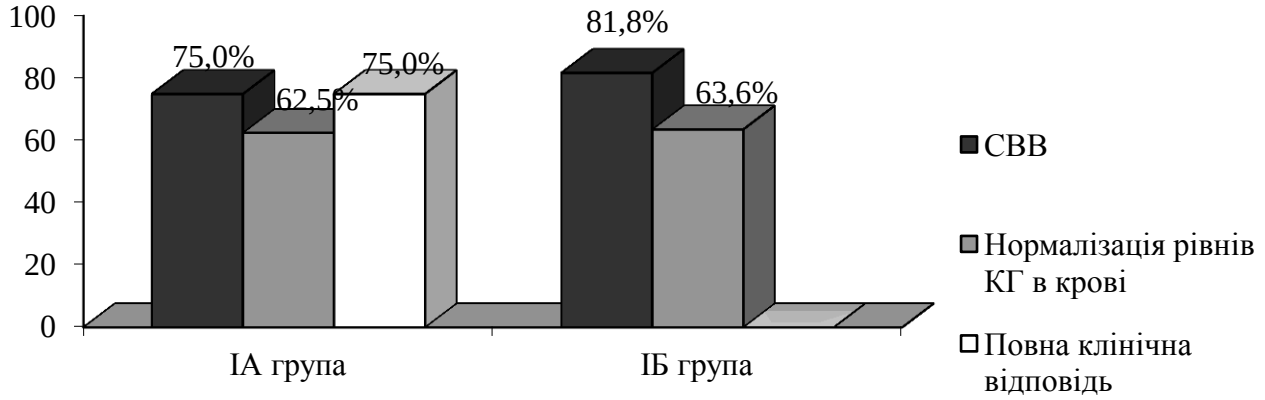


Рис.5.3. Ефективність ПВТ у хворих на ХГС з клінічно маніфестним (ІА група) та субклінічним (ІБ група) перебігом КГС.

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 тяжкості КГС.

При більш детальному дослідженні рівнів КГ та активності РФ, до початку ПВТ, на 12 тижні та після курсу ПВТ, встановлено, що серед пацієнтів І групи перед початком ПВТ рівень КГ становив 1,15±0,56 у.о./мл, активність РФ у пацієнтів І групи – 69,8±76,2 ОД. В подальшому нами була проведена оцінка цих показників на 12 тижні ПВТ та через 24 тиж після завершення ПВТ (наприкінці спостереження). При оцінці рівня КГ на 12 тижні ПВТ у пацієнтів І групи встановлено: у 9 (60,0%) пацієнтів, які досягли СВВ, спостерігалася нормалізація рівнів КГ в крові, які в середньому становили 0,47±0,4у.о./мл. Тоді, коли серед пацієнтів з рецидивом/відсутністю відповіді на ПВТ рівень КГ на 12 тижні лікування нормалізувався у 1 (6,7%) пацієнта. Наприкінці спостереження середній рівень КГ становив 0,28±0,27 у.о./мл. 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.

Динаміка зменшення цих показників в ході ПВТ показана на рис.5.4.

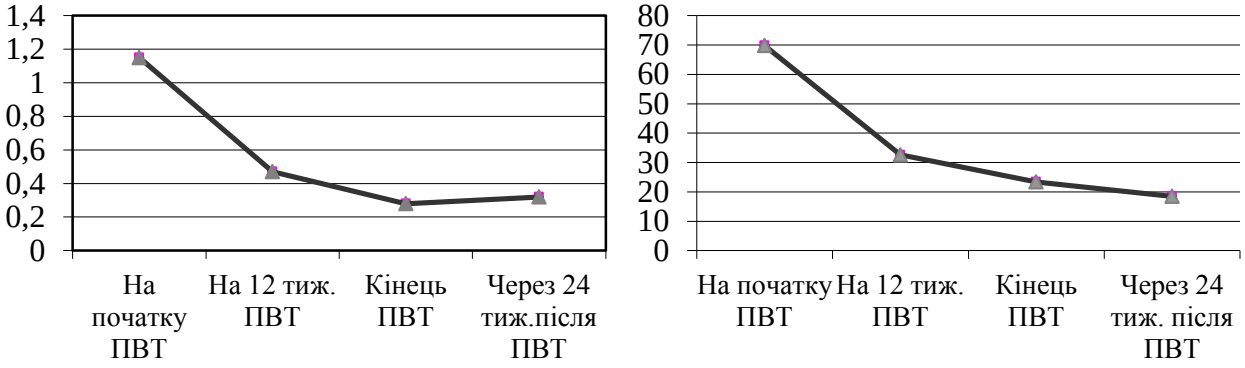


Рис.5.4. Динаміка рівнів КГ, у.о./мл (графік ліворуч) та РФ, ОД (графік праворуч) у пацієнтів з ХГС та КГС в ході ПВТ.

Таким чином, у пацієнтів I групи в ході ПВТ спостерігається схожа динаміка зниження рівнів КГ та РФ, тобто існує пряма залежність між зниженням рівнів КГ та активності РФ.

5.3. Резюме.

Специфічну комбіновану ПВТ отримали 45 хворих на ХГС: 8 – ІА, 11 – ІБ та 26 - II групи. Оскільки пацієнти I групи, які брали участь у дослідженні, мали субклінічний, легкий та середньої тяжкості перебіг КГС, то їм була призначена специфічна комбінована ПВТ, яка проводилася препаратами ПЕГ-ІФН та рибавірином, враховуючи рекомендації EASL, 2012. Розподіл по генотипах був наступний: в ІА групі - 2 (25,0%) були інфіковані 1 та 6 (75,0%) - 3, в ІБ - 11 (100%) інфіковані 3, в II - 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 II 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 II групі – невідповідачів - 3 (11,5%), рецидив - 4 (15,4%). Таким чином, наявність субклінічного, легкого або середньої тяжкості КГС у хворих з ХГС практично не впливали на досягнення СВВ на стандартну ПВТ (ПЕГ-ІФН та рибавірином). Проте, деякі автори вважають, пацієнти з КГС частіше досягають СВВ, ніж КГ-негативні пацієнти [168].

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: холодовий уртикарний висип - у 2 (25,0%), пурпура – у 5 (62,5%), артралгії – у 5 (62,5%), периферична сенсорна нейропатія – у 1 (12,5%) хворого. В результаті ПВТ спостерігався регрес клінічної симптоматики у пацієнтів ІА групи: холодовий уртикарний 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 (25,0%) 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 тяжкості КГС, що співпадає з даними літератури [93, 128, 167, 147].

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 як у пацієнтів з рецидивом рівень КГ нормалізувався у 1 (6,7%) пацієнта. Схожа тенденція спостерігалася і при дослідженні 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.

Список публікацій за матеріалами цього розділу

1. 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. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку*).
2. 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).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

ХГС - хронічне захворювання, яке переважно пов’язується з ураженням печінки – хронічним гепатитом, цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, проте значна частина пацієнтів страждає також на позапечінкові прояви. Майже відразу після відкриття ВГС, була доведена його лімфотропність [125], тому деякі лімфопроліферативні захворювання, в тому числі і КГС асоціюються з цим вірусом [79, 112, 156].

КГС характеризується наявністю специфічних імуноглобулінів – кріоглобулінів (КГ), які зворотно осідають (преципітують) у судинах при температурі нижче 37°С, утворюючи кріопреципітати [42]. 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 [42, 93, 96].

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 МбПГН типу 1, який асоціюється з II типом кріоглобулінемії (кріоглобулінемічний ГН) [93]. При розвитку ВГС-асоційованих ГН прогноз для життя несприятливий через прогресування хвороб нирок, розвиток цирозу печінки, високий ризик серцево-судинних ускладнень [32, 93]. На сьогодні відносно мало інформації у вітчизняній літературі про поширеність та особливості ураження нирок у хворих на ХГС з КГС [32, 34, 37, 42], 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 [42, 93, 127]. На сьогоднішній день призначення стандартної подвійної противірусної терапії (ПВТ) у пацієнтів з ХГС та КГС показало добрі результати, оскільки разом з зникненням РНК ВГС з сироватки крові, спостерігається регрес клінічної симптоматики КГС [17, 152]. Однак питання щодо першочерговості призначення ПВТ у хворих на ХГС з КГС залишається дискутабельним та недостатньо з'ясованим.

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

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 2011-2014 рр.

Під спостереженням знаходилося 109 хворих на ХГС: чоловіків – 49, жінок – 60 віком від 18 до 63 років (середній вік - 42,08±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.

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

І група – 67 хворих на ХГС та кріоглобулінемією (чоловіків - 25, жінок – 42, віком від 29 до 63 років (середній вік - 42,6±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).

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

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, 2012 р.) 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 тяжкості перебігу КГС визначався згідно класифікації EASL, 2012 р. [96, 152]. Для визначення КГ в крові використовували методику, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (pH=8,6) при 4˚С та 37˚С [21,42].

Із 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%), холодовий 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 загрозливі для життя стани

(швидкопрогресуючий ГН, ураження легень – альвеолярний фіброз), 14 (20,9%) мали легкий та середньотяжний 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±1,5 років), ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії (4,1±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. У хворих обох груп ХГС клінічно характеризувався провідними астено-вегетативним, артралгічним, диспептичним синдромами, гепато- та спленомегалією, лімфаденопатією. Зазначені симптоми та синдроми виявлялися практично з однаковою частотою у хворих ІБ та ІІ груп. При наявності клінічно маніфестного КГС у хворих ІА групи прояви астено-вегетативного синдрому відмічалися в усіх 21 (100%), що в 1,5-1,7 рази перевищувало частоту виявлення у хворих ІБ та ІІ груп ($p<0,05$). В цій групі значно частіше реєструвалися також прояви артралгічного синдрому – у 15 (71,4%) обстежених (ІІ група n=13 (31,0%, $p<0,05$. Зміни емоційної сфери також виявилися характерними для хворих ІА групи (n=13, 61,9%), що достовірно перевищувало дані ІІ 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 групи відрізнялись не лише за частотою виявлення астено-вегетативного та артралгічного синдромів, але й за їхньою вираженістю. Серед пацієнтів ІА групи

закономірно виявляли ознаки помірно та значно вираженого астено-вегетативного синдрому (85,7%), в той час як в ІБ та ІІ групах значно рідше (32,6% та 19,1% відповідно). 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 ІІ групи ($p<0,05$).

У хворих ІА групи відмінності клінічних проявів також були обумовлені поєднанням ознак ХГС та КГС наступними проявами останнього: пурпура (33,3%), тріада Мельтцера (28,6%), холодовий уртикартний висип (28,6%), сухість слизових оболонок (14,3%), периферична нейропатія (19,0%), ураження нирок (33,3%) тощо. Результати даного дослідження були співставленні з даними літератури, згідно яких у 19-50% пацієнтів з ХГС при лабораторному обстеженні виявляються змішані КГ, проте клінічно КГС проявляються лише у 30%. Загальна слабкість присутня у 35-54% випадків КГС [76, 91, 114]. Шкірна пурпура є одним з клінічних проявів КГС і спостерігається у 2-12 % хворих на ХГС з КГС [161]. Ураження суглобів, як правило, у вигляді артралгій спостерігається у 20-70 % хворих з КГС [1, 124]. Ураження нирок ускладнює КГС у 30% випадків [91], нервової системи - у 17-60% випадків [91, 98]. Менш часто спостерігається ураження травного тракту (2-6%) та легень (5%) [91, 132]. Майже половина пацієнтів з КГС скаржаться на ксеростомію та ксерофтальмію, проте зустрічалися лише кілька випадків з підтвердженим синдромом Шегрена [77].

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). Підвищений рівень ШОЕ за даними індивідуального аналізу, 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 ІБ та ІІ 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). 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±2,1 ОД) і ІІ (3,4±1,4 ОД) групами (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 %) групою (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). 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±2,7г/л, ІБ - 15,6±1,1 г/л, що було достовірно вищим (p<0,05), ніж у пацієнтів ІІ групи (9,57±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 виявилося 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 групи 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 2,7 разів вищим (p<0,05).

Середній рівень КГ у пацієнтів з КГС був значно підвищеним у ІА - 1,44±0,67 у.о./мл ($p<0,05$) та ІБ - 1,01±0,44 у.о./мл ($p<0,05$) групах проти пацієнтів ІІ групи - 0,10±0,06 у.о./мл. 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, шо 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 симптома-ми 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, що співпадає з даними літератури [80, 113, 152]. Таким чином, важко зробити висновок про залежність розвитку КГС від генотипу ВГС. Спірним залишається питання щодо рівнів ВН у КГ-позитивних пацієнтів, так як деякі автори [58] звертають увагу на те, що у КГ-позитивних пацієнтів рівень ВН нижчий, ніж у КГ-негативних пацієнтів, що пояснюють тим, що більшість РНК вірусу входить в склад кріокомплексів. Інші автори вважають, що рівні РНК-ВГС не відрізняють-ся у даних групах пацієнтів [113]. Нами не виявлено такого зв’язку між ВН та розвитком КГС у досліджуваних групах пацієнтів. Однак це питання вимагає додаткових досліджень, оскільки нами не вивчався рівень ВН в складі КГ.

На сьогодні мало літературних даних стосовно можливої прогностичної ролі поліморфізму гену ІЛ-28В при ВГС-асоційованому КГС [162, 167]. При вивченні поліморфізму гена ІЛ-28В у пацієнтів досліджуваних груп з 1 генотипом ВГС ми не виявили достовірної різниці, оскільки різні алелі гену ІЛ28В з однаковою частотою зустрічаються у пацієнтів з 1 генотипом ВГС у досліджуваних групах.

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). Співставляючи отримані дані з літературними, виникає спірне питання, оскільки деякі автори вважають КГС прогностичним предиктором підвищеного ризику прогресування ХГС в цироз печінки через високу частоту виявлення вираженого фіброзу (25 - 66,7 %) та стеатозу (до 43 % випадків) печінки у хворих на ХГС з КГС [95]. Інші автори показали відсутність різниці у швидкості прогресування цирозу печінки у хворих на ХГС з КГС, порівняно з хворими на ХГС без КГС [120].

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, нами були сформульовані клініко-лабораторні критерії ризику розвитку кріоглобулінеміії 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 >2у.о./мл; наявність вираженого фіброзу/цирозу (F3-F4) печінки.

Оскільки в практичній діяльності лікаря важливою є діагностика субклінічної кріоглобулінемії, яка передує клінічно маніфестній, були виділені критерії ризику розвитку безсимптомної кріоглобулінеміії 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.

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±12,4 років, орієнтовна тривалість ВГС-інфекції – 9,8±3,9 років. Домінуючими скаргами 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 нирковими 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 індиві-дуального 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 рази частіше, ніж у пацієнтів без ниркових уражень (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 ($p<0,05$). Також важливо замітити, що МбПГН 1 типу, за даними літератури, часто діагностується у хворих з ВГС-асоційованим цирозом печінки [94], що також представлено в результатах нашого дослідження, так як 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, при чому у 3 (21,4%) пацієнтів протеїнурія була єдиним симптомом, який вказував на ниркові прояви ХГС. Еритроцитурія діагностована 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 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. Згідно літературних даних, найбільш частою формою ураження нирок при ХГС є кріоглобулінемічний ГН (МбПГН, тип 1), що, як правило, асоціюється з II типом кріоглобулінемії [73]. У більшості пацієнтів нашого дослідження - 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 МбПГН 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 ММР-2 – по 1 (9,1%) хворому кожен [93].

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

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

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). Проте, деякі автори вважають, пацієнти з КГС частіше досягають СВВ, ніж КГ-негативні пацієнти [168].

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: холодовий 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: холодовий 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, що співпадає з даними літератури [93, 128, 167, 147].

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.

Таким чином результати, отримані при клініко-лабораторному та інструментальному дослідженнях у хворих на ХГС з КГС, визначили вплив КГС на перебіг ХГС, який виявляється у клінічно більш вираженому перебігу, із залученням в патологічний процес, крім печінки, інших органів та систем прискореному прогресуванні фіброзу печінки. Проте, при вчасно проведеній специфічній ПВТ у хворих з легким та/або середнім ступенем важкості КГС, спостерігається хороша переносимість лікування та благоприємний прогноз.

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 даної 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 завданням.
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%), холодовим 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 лімфаденопатіїї (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 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 у цих хворих ($p<0,05$). 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 МбПГН 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 ураження нирок – біопсію нирок з наступним морфологічним дослідженням для визначення патогенезу уражень і подальшої лікувальної тактики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вермель А. Е. Криоглобулины и криоглобулинемия / А. Е. Вермель. // Клин. мед. – 2000. - № 12. – С. 14 – 19.
2. Вірусний гепатит С: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / [Голубовська О. А. Ліщишина О. М. Андрейчин М. А. та ін.]. – 2014. - Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 № 233. – 90 с.
3. Вовк А. Д. Клінічні проблеми і лікування хворих на хронічний гепатит С / А. Д. Вовк. // Укр.мед. вісник. – 2007. - № 1. – С. 50 – 54.
4. Возианова Ж. И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследований печени у больных вирусным гепатитом С / Ж. И. Возианова, О. А. Голубовская. // Журнал академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 484 – 495.
5. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби : в 3 т. – Київ: Здоров'я, 2008. – Т. 1. – 778 с. – (2-е вид., перероб. і доп.).
6. Возіанова Ж. І. Хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський. // Журнал практичного лікаря. – 2002. - № 6. – С. 7 – 14.
7. Выявление маркёров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С / [Т.В. Вишневская, О.В. Масалова, С.В. Альховский и др.] // Мед.иммунология. - 2008. – Т. 45, № 10. – С. 397 – 404.
8. Галеева З. М. Современные представления о роли вируса гепатита с в развитии патологии почек: эпидемиологические, морфологические, клинико-лабораторные и патогенетические аспекты (обзор литературы) / З. М. Галеева, Р. Г. Сайфутдинов, И. М. Хаертынова. // Практическая медицина. - 2011. – Т.50, № 3-1. - С. 38 – 43.
9. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, лікування / [Л. Л. Громашевська, А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський та ін.]. - Київ, 2007. – 33 с. – (методичні рекомендації, 2 видання).

10. Гураль А. Л. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський. // Інфекційні хвороби.-2007. - № 3. - С. 23-31.
11. Дадашева А. Э. Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов / А. Э.Дадашева, М. И.Михайлов, М. К. Мамедов. // Мир вирусных гепатитов. - 2011. - № 2. - С. 9 - 13.
12. Дисфункция почек у больных хроническим гепатитом С / [Н. В.Дунаева, Ю. А.Неустроева, С. В.Лапин и др.] // Вестн. Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2010. - № 59. – С. 96 – 100.
13. Добронравов В. А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В. А.Добронравов, Н. В. Дунаева. // Нефрология. – 2008. - Т.12, № 4– С. 9 – 12.
14. Дунаева Н. В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н. В.Дунаева, Е.В.Эсауленко. // Ж. инфектологии. - 2011. - Т. 3, № 2. – С. 15 – 20.
15. Жаров С. Р. Терапия вирусных гепатитов / С. Н.Жаров, Б. И Санин. // Лечащий врач. - 2009. - № 2. - С. 31-36.
16. Жуков Н. В. Вирусные инфекции / Н. В. Жуков // Инфекции в онкологии / Под ред. М. И. Давыдова, Н. В. Дмитриевой. - Москва: Практическая медицина, 2009. С. 114–123.
17. Игнатова Т. М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 3 (27). – С. 20 – 29.
18. Інфекційні хвороби: підручник / За ред. О. А. Голубовської. – Київ: ВСВ «Медицина», 2012. – 728с. + 12 кольор. вкл.
19. Класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики / під ред. М. О. Колесника // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. - № 2 (26). – С. 3 – 60.
20. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология / Н. А. Константинова. – Москва: Медицина, 1999. – 176 с.

21. Константинова Н. А. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов / Н. А.Константинова, А. Ю.Кирсанов // Лабор. дело. – 1989. - № 11. – С. 62 – 65.
22. Кріоглобулінемічний васкуліт, асоційований з гепатитом С (клінічне спостереження) / [К. В.Томін, С. О.Ротова, І. Л.Кучма та ін.] // Нирки. – 2013. - № 4(06). – С. 82 - 86.
23. Логвиненко О. А. Ритуксимаб в лечении криоглобулинемического васкулита / О. А. Логвиненко, В. И. Васильев. // Науч-практич ревматол. – 2009. - № 1(прил.). – С. 61 -72.
24. Мальков П. Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (Обзор) / П. Г. Мальков, Н. В. Данилова, Л. В. Москвина. // Успехи современного естествознания. - 2008. - № 11. – С. 22 - 28.
25. Мамедов М. К. Вирус гепатита С – от смешанной криоглобулинемии к лимфомам / М. К. Мамедов, М. К. Михайлов. // Мед. вирусология. - 2007. - № 1.- С. 197–204.
26. Милованова С. М. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С. Оптимизация лечения больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией / С. М. Милованова. – Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. – 156 с.
27. Насонов Е. Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека / Е. Л. Насонов // Росс.мед.ж. – 2007. – Т. 26, № 15. – С. 1 - 5.
28. Пальшина С. Г. Криоглобулинемический васкулит / С. Г. Пальшина, В. И. Васильев // Научно-практическая ревматология. – 2010. - № 4. – С. 59 - 66.
29. Пат. №32829 України, (51) МПК А 61 В 8/00. Спосіб діагностики порушень васкуляризації печінкової паренхіми у хворих на хронічний гепатит С / Голубовская О. А. ; заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. - u200803500 ; заявл. 19.03.08 ; опубл. 26.05.08, Бюл. №10.

30. Поскребышева А. С. Фокальный сегментарный гломерулярный склероз как морфологическая форма гломерулонефрита у пациента, инфицированного вирусом гепатита С / А. С.Поскребышева, Е. С.Трофимов, И. В.Новиков // Клиницист. - 2010. - № 1. – С. 60 - 63.
31. Распространённость и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С / [Н. В. Дунаева, Ю. А.Неустроева, Т. А.Тихомирова и др.] // Мед. иммунология. - 2007. - Т. 9, № 6. - С. 575 – 580.
32. Ревматологічні аспекти гепатитів В та С / Б. А. Герасун, О. М. Зінчук, О. Б. Герасун, Р. Ю. Грицко. // Гепатологія. – 2012. - № 3. – С. 13 - 23.
33. Рябоконь Ю. Ю. Взаємозв’язки показників ендотелійзалежної функції ендотелію та ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С / Ю. Ю. Рябоконь, М. Ю.Колесник, А. В. Абрамов. // Запорожский медицинский журнал. – 2012. - № 2. – С. 52 - 55.
34. Рябоконь Ю. Ю. Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від інфікування різними генотипами вірусу та вірусного навантаження / Ю. Ю. Рябоконь // Патология. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 78–80.
35. Сучасні підходи до лікування хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів / Ю. Ю. Рябоконь, О. П. Машко, А. В. Абрамов, Д. П. Іпатова // Запорожский медицинский журнал. - 2013. - № 2 (77). — С. 67 - 69.
36. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / [В.В. Серов, Н. В. Бушуева, Т. М. Игнатова и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол – 2006. - № 4. – С. 12 - 23.
37. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С. В. Федорченко. – Київ: Медицина, 2010. – 272 с.
38. Ферри С. Смешанная криоглобулинемия / С. Ферри. // Нефрология. – 2010. – Т.14, № 1. - С. 11 - 28.
39. Хайдарова Ю. М. Синдром криоглобулинемии при гепатите С / Ю. М. Хайдарова, Г. М. Курманова // Вестник КАЗНМУ. – 2012. - № 2. – С. 188 - 192.

40. Характеристика спектра аутоантител у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, анамнестических, клинико-лабораторных данных, репликативной и гистологической активности и выраженности фиброза / М. В.Скрипачева, Д. М. Собчак, Е. И. Ефимов, М. И. Попкова. // Мед. альманах. - 2012. - Т. 21, № 2. - С. 114 - 118.
41. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания / [С. В. Лепков, Г. И. Сторожаков, С. Д. Косюра и др.] // Клинич. онкология. - 2006. - № 2. - С. 57–62.
42. Чоп'як В. В. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром – D89.1 (методичні рекомендації) / В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський, Б. А. Герасун. – Київ, 2006. – 33с.
43. Шахгильдян И. В. Парентеральные вирусные гепатиты. (Эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко - М.: ГОУ ВУНМЦ. МЗ РФ, 2003. – 384 с.
44. Якобсон И. М. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / И. М. Якобсон. // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. - 2011. - Т. 4, № 1. - С. 55 - 68.
45. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen / [K. Morota, R. Fujinami, H. Kinukawa et al.] // J. Virol. Methods. – 2009. – V. 16. – P. 8–14.
46. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses / [U. A. Ashfaq, T. Javed, S. Rehman et al.] // Virol. J. – 2011. – N 8. – P. 1743 - 1747.
47. Analytical evaluation of HCV core antigen and interest for HCV screening in haemodialysis patients / [M. Miedouge, K. Saune, N. Kamar et al.] // J. Clin. Virol. – 2010. – V.16. – P. 18–21.
48. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification / [R. S. Ross, S. Viazov, S. Salloum et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2010. – V. 16. - P. 1161–1168.
49. Barsoum R. S. Hepatitis C virus: from entry to renal injury-facts and potentials / R. S. Barsoum. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2007. – V. 22. - P. 1840 - 1848.

50. B-cells and mixed cryoglobulinemia / [C. Ferri, A. Antonelli, M. T. Mascia et al.] // Autoimmun. Rev. – 2007. - N 7. – P. 114 - 120.
51. Biological and clinical significance of crioglobulins: a report of 86 cases / [J. C. Brouet, J. P. Clauvel , F. Danon et al.] // Am. J. Med. – 1974. – V. 57. – P. 775–788.
52. Central nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia / [A. Cappellari, L. M. F. Origgi, K. G. Spina et al.] // Electromyography and clinical neurophysiology. - 2006. - V.46, № 3. - P. 149 - 158.
53. Chao D. T. Systematic review: Epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management / D. T. Chao, K. Abe, M. H. Nguyen. // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2011. - V. 34, N 3. – P. 286 - 296.
54. Charles E. D. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / E. D. Charles, L. B. Dustin // Kidney International. – 2009. – V. 76, N 8. – P. 818–824.
55. Chen S. L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S. L. Chen, T. R. Morgan // Int. J. Med. Sci. – 2006. - № 3. – P. 47 – 52.
56. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / [V. J. Desmet, M. Gerser, J. H. Hoofnagle et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. - N6. – P. 1513–1520.
57. Clinical utility of the architect HCV Ag assay for early treatment monitoring in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection / [J.Vermehren, S. Susser, A. Berger et al.] // J. Clin. Virol. – 2012. – V.16. – P.17–22.
58. Cryoglobulinemia / [A. Tedesci, C. Barate, E. Minola et al.] // Blood Rew. – 2007. – N 21. – P. 183 - 200.
59. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / [D. Saadoun, T. Asselah, M. Resche-Rigon et al.] // Hepatology. - 2006. - V. 43, № 6. - P. 1337 - 1345.
60. Cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection / [M. P. Dore, G. Fattovich, A. R. Sepulveda, G. Realdi] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – V. 52. – P.897–907.
61. Dammacco F. Therapy of HCV-related mixed cryoglobulinemia / F. Dammacco, D. Sansonno // N. Engl. J. Med. – 2013. – V. 16. – P. 1035–1045.

62. Dey A. K. Hepatitis C as a potential cause of IgA nephropathy / A. K. Dey, A. Bhattacharya, A. Majumdar. // Indian J. Nephrol. – 2013. – V. 23. – P. 143 - 145.
63. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / [M. G. Ghany, D. B. Strader, D. L. Thomas, L. B. Seeff] // Hepatology. – 2009. – V. 49. – P. 1335-1374.
64. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)- monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients /[C. Tural, J. A. Galeras, R. Planas et al.] // Antiviral therapy. - 2008. - V. 13, N 8. – P. 1047 - 1055.
65. Dysregulation of interferon regulatory factors impairs the expression of immunostimulatory molecules in hepatitis C virus genotype 1-infected hepatocytes / [E. Larrea, J. I. Riezu-Boj, R. Aldabe et al.] // Gut. - 2013. – V.63, N 4. – P. 665–670.
66. Early quantification of HCV core antigen may help to determine the duration of therapy for chronic genotype 2 or 3 HCV infection / [A. Alsio, A. Jannesson, N. Langeland et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. - V. 16. – P. 1631–1635.
67. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis / [B. Feng, G. Eknoyan, Z. S. Guo et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – V. 27. – P. 640-646.
68. Effective treatment of hepatitis C-associated immune-complex nephritis with cryoprecipitate apheresis and antiviral therapy / [M. J. Koziolek, A. Scheel, C. Bramlage et al.] // Clin. Nephrol. – 2007. – V. 67. – P. 245 - 249.
69. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia // [F. Zaja, S. De Vita, C. Mazzaro et al.] // Blood. – 2003. - № 101(10). – P. 3827 - 3834.
70. Efficacy and tolerability of rituximab with or without pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term follow-up study of thirty-two patients / [B. Terrier, D. Saadoun, D. Sene et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. - № 60(8). – P. 2531-2540.

71. Efficacy of interferon-based antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 5: ameta-analysis of two large prospective clinical trials /[F. D'Heygere, C. George, V. H. Van et al.] // J. Med. Virol. – 2011. – V.83, N5. – P. 815 - 819.
72. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection / [A. Galossi, R. Guarisco, L. Bellis, C.Puoti] .// J Gastrointestin. Liver. Dis. – 2007. – V.16. – P. 65 - 73.
73. Fabrizi F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia, and kidney: novel evidence [Електронний ресурс] / F. Fabrizi // Scientifica (Cairo). – 2012. – Режим доступу до ресурсу: http://dx.doi.org/10.6064/2012/128382.
74. Fabrizi F. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: Current approaches / F. Fabrizi. // J. Nephrol. - 2008. - V.21. - P. 813 - 825.
75. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C / [K. Chayama, C. N. Hayes, K. Yoshioka et al.] // J. Gastroenterol. – 2011. – V. 16. – P. 545–555.
76. Fatigue in patients with chronic hepatitis C / [T. Poynard, P. Cacoub, V. Ratziu et al.] // J Viral Hepat. - 2002. - № 9(4). – P. 295 - 303.
77. Ferri C. Cryoglobulinemic vasculitis / C. Ferri, M. T. Mascia. // Curr.Opin. Rheumatol. - 2006. - V.18. - P. 54 - 63.
78. Ferri C. Cryoglobulins (review) / C. Ferri, A. L. Zignego, S. A. Pileri. // J. Clin. Pathol. – 2002. – N. 55. – P. 4 - 13.
79. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia / C. Ferri. // Orphanet Journal of Rare Diseases/ - 2008. – V.3, N1. – P. 25.
80. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / [K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, S. T. Wiersma] // Hepatology. – 2013. - № 57. – P. 1333 - 1342.
81. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment / Prepared by the Safty Group of the British Medical Ultrasound Society // Ultrasound. – 2010. – Vol. 18, N 2. – P. 52-59.

82. Hadigan C. Hepatitis C virus infection and coinfection with human immunodeficiency virus: challenges and advancements in management / C. Hadigan, S. Kottilil. // JAMA. – 2011. – V. 306. – P. 294–301.
83. Harrison S. A. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: Etiology and impact on treatment / S. A. Harrison // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2008. - V.6. - P. 864 - 876.
84. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy / [A. Antonelli, C. Ferri, M. Galeazzi et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – V.26. – P. 39–47.
85. HCV-induced miR-21 contributes to evasion of host immune system by targeting MyD88 and IRAK1 /[Y. Chen, J. H. Chen, J. Wang Shi et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – N 9. – P. 100 - 105.
86. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome / [C. Ferri, A. Antonelli, M. T. Mascia et al.] // Dig. Live.r Dis.- 2007. - V.39 (Suppl 1). - P. 13 - 21.
87. Hepatic and extra-hepatic sequelae, and prevalence of viral hepatitis C infection estimated from routine data in at-risk groups / [A. Faustini, P. Colais, E. Fabrizi, et al.] // BMC Infect. Dis. – 2010. – V.10. – P.97.
88. Hepatitis C Infection and Chronic Renal Diseases / [N. Perico, D. Cattaneo, B.Bikbov, G.Remuzzi] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – N 4. – P. 207 - 220.
89. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay / [M. C. Medici, G. Furlini, A. Rodella et al.] // J. Clin. Virol. – 2011. – V.16. – P. 264–269.
90. Hepatitis C Virus Disease: Immunocal Applications / [D. W. Carey, E. Jirillo, S. Editor et al.] // Springer, 2008. - 306 p.
91. Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia / [G. Lauletta, S. Russi, V. Conteduca et al.] // Clin Dev Immunol. – 2012. - № 2012. – P. 502156.
92. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency / [L. S. Dalrymple, T. Koepsell, J. Sampson et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – N 2. – P. 715 - 721.

93. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease / [F. Fabrizi, E. Plaisier, D. Saadoun et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2013.- V.61, N4. – P. 623-637.
94. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview / [N. Kamar, J. Izopet, L. Alric et al.] // Clin. Nephrol. – 2008. – V. 69. – P. 149 - 160.
95. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis / [Z. Kayali, V. E. Buckwold, B. Zimmerman, W. N. Schmidt] // Hepatology. – 2002. – V. 36. – P. 978-985.
96. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: A crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / [D. Saadoun, D. A. Landau, L. H. Calabrese, P. P. Cacoub] // Rheumatol. - 2007. - V. 52. - P. 1234 - 1242.
97. Hepatology 2012. A Clinical Textbook / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.]. - Flying Publisher, 2012. – 546 p.
98. High incidence of hepatitis C virus infection in patients with cryoglobulinemic neuropathy / [F. J. Authier, J. M. Pawlotsky, J. P. Viard et al.] // Ann Neurol. – 1993. - № 34(5). – P. 749 - 750.
99. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin / [S. Wirth, Ribes-Koninckx, M. A.Calzado et al.] // J. of Hepatology. – 2010. – V. 52, N 4. – P. 501 - 507.
100. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection / [A. Moghaddam, E. Melum, N. Reinton et al.] // Hepatology. – 2011. – N 53. – P. 746–754.
101. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / [C. Ferrari, S. Urbani, A. Penna et al.] // Journal of Hepatology. – 1999. – V. 31, N l. – P. 31- 38.
102. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15-year prospective study / [G. Lauletta, S. Russi, V.Conteduca et al.] // edicine (Baltimore). – 2013. – V. 16. – P. 245–256.
103. Insulin resistance in chronic hepatitis C: Association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis / [R. Moucari, T. Asselah, D. Cazals-Hatem et al.] // Gastroenterol. - 2008. - V. 134. - P. 416 - 423.

104. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials / [F. Fabrizi, A. Bruchfeld, S. Mangano et al.] // Int. J. Artif. Organs. – 2007. – V. 30. – P. 212 - 219.
105. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms / [C. E. Gordon, K. Uhlig, J. Lau et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2008. – V.51. – P. 263-277.
106. Is hepatitis C virus core antigen an adequate marker for community screening? /[Y. H. Kuo, K. C. Chang, J. H. Wang et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2012. – V.16. – P. 1989–1993.
107. Ishibashi M. 2’,5’-Oligoadenylate synthetase-like gene highly induced by hepatitis C virus infection in human liver is inhibitory to viral replication in vitro /M. Ishibashi, T. Wakita, M. Esumi. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – V. 392. – P. 397–402.
108. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / [Q. L. Choo, G. Kuo, A. J. Weiner et al.] // Science. – 1989. – V. 244, № 4902. – P. 359–362.
109. Kamar N. Influence of rituximab therapy on hepatitis C virus RNA concentration in kidney-transplant patients /N. Kamar, K. Sandres-Sauné, L. Rostaing. // Am. J. Transplant. – 2007. – N 7. – P. 2440.
110. Kosh A. Chronic hepatitis C / A. Kosh // B.M.J. - 2007. - V. 334. - P. 54 - 55.
111. Lerner V. Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) / V. Lerner, G. Watson // Am. J. Med. Sci. – 1947. – V. 314. – P. 410–415.
112. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis / [D. Roccatello, S. Baldovino, D. Rossi et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2004. - №19(12). – P. 3054 - 3061.
113. Lunel F. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia / F. Lunel, L. Musset // J Hep. – 1998. – N 29. – P. 848 - 855.

114. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver /[I. M. Jacobson, P. Cacoub, L. Dal Maso et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – V.16, N8. – P. 1017–1029.

115. Martin P. Hepatitis C virus and kidney disease / P. Martin, F. Fabrizi // J. Hepatol. – 2008. – V. 49. – P. 613-624.

116. Mascia M. T. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia / M. T. Mascia // Digestive and liver disease. - 2007. - V. 39, Suppl 1.- P. 6164.

117. Mauss S. Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir / S. Mauss, D. Hueppe, U. Alshuth // Hepatology. – 2014.- V. 59. – P. 46-48.

118. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20 / [D. Sansonno, V. De Re, G. Lauletta et al.] // Blood. – 2003. - № 101(10). – P. 3818 - 3826.

119. Multicenter study on HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis / [D. Roccatello, A. Fornasieri, O. Giachino et al.] /. Am. J. Kidney Dis. – 2007. - V. 49. – P. 69 - 82.

120. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / [M. Vigano, P. Lampertico, M. Rumi et al.] // Gastroenterology. – 2007. – V. 133 (3). – P. 835 - 842.

121. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV RNA quantification / [Y. Park, J. H. Lee, B. S. Kim et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2010. – V.16. – P. 2253–2256.

122. Non HCV related mixed cryoglobulinemia / [M. T.Mascia, D. Ferrari, D. Campioli et al.] // Digestive and liver disease. - 2007. - .V. 39 (Suppl 1). – P. 61 - 64.

123. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis / [M. Wörnle, H. Schmid, B. Banas et al.] // Am. J. Pathol. – 2006. – V. 168. – P. 370-385.

124. Palazzi C. Hepatitis C virus-related arthritis / C. Palazzi, S. D'Angelo, I. Olivieri. // Autoimmun. Rev. – 2008. – V. 8 (1). – P. 48 - 51.

125. Peg-IFNα Ribavirin/Protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis / [D. Saadoun, M. Resche Rigon, S. Pol et al.] / J Hepatol. - 2015. - N 62. – P. 24 – 30.
126. Peg-IFNα/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24 / [D. Saadoun, M. R. Rigon, V. Thibault at al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – V. 73. – P. 831 - 837.
127. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents / [E.M. Sokal, A. Bourgois, X. Stephenne et al.] // J. of Hepatology. - 2010. – V. 52, N 6. –P. 827-831.
128. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus–related systemic vasculitis / [P. Cacoub, D. Saadoun, N. Limal et al] // Arthritis & Rheumatism. – 2005. – V. 52, N 3. – P. 911 - 915.
129. Performance and clinical utility of a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay / [I. Mederacke, H. Wedemeyer, S. Ciesek et al.] // J. Clin. Virol. – 2009. – V. 16. – P. 210–215.
130. Peter D. Gorevic Rheumatoid Factor, Complement, and Mixed Cryoglobulinemia [Електронний ресурс] / Clinical and Developmental Immunology. – 2012. – Режим доступу: http://dx.doi.org/10.1155/2012/439018.
131. Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b / [T. Kawaoka, C. N. Hayes, W. Ohishi et al.] // J Hepatol. - 2011. – N 54. – P. 408–414.
132. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case-control study from a single-centre cohort of 163 patients / [B. Terrier, D. Saadoun, D. Sène, et al.] // Gut. – 2010. - № 59(12). – P. 1709 - 1715.
133. Quantitative liver function tests improve the prediction of clinical outcomes in chronic hepatitis C: results from the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis Trial /[G. T. Everson, M. L. Shiffman, J. C. Hoefs et al.] // Hepatology. – 2012. - V. 55, N 4. – P.1019-1029.

134. Recommendations for management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients / [M. Pietrogrande, S. De Vita, A. L. Zingego et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2011. – N 10. – P. 444 - 454.

135. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis / [D. Saadoun, M. Rosenzwajg, F. Joly et al.] // N Engl J Med. - 2011. - № 365(22). – P. 2067-2077.

136. Relapse of Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia Vasculitis in Patients With Sustained Viral Response / [D. Landau, D. Saadoun, F. Halfon et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – V. 58. –P. 604-611.

137. Relationship Between Cryoglobulinemia-associated Nephritis and HCV Infection / [D. Roccatello, O. Giachino, E. Menegatti, S. Baldovino] // Expert Rev Clin Immunol. - 2008. – N 4 (4). – P. 515 - 524.

138. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir / [J. J. Kiser, J. R. Burton, P. L. Anderson, G. T. Everson] // Hepatology. - 2012. - V. 55, N 5.- P. 1620 - 1628.

139. Ribavirin dose modification in treatment-naive and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: No impact on sustained virologic response in Phase 3 studies / [M. Sulkowski, S. Roberts, N. H. Afdhal et al.] // J. Hepatol. – 2012. – V. 56 (Suppl2). – P.459 - 460.

140. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia / [D. Roccatello, S. Baldovino, D. Rossi et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. - 2008. - № 34(1). – P. 111-117.

141. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy / [R. Cavallo, D. Roccatello, E. Menegatti et al.] // J. Neurol. - 2009. - V. 256. - P. 1076 - 1082.

142. Rituximab may form a complex with IgM kappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis / [D. Sène, P. Ghillani-Dalbin, Z. Amoura et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – V. 60. – P. 3848-3855.

143. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia / [D. Saadoun, R. Mesche, D. Sene et al.] // Blood. – 2010. – V. 116. – P. 326-334.
144. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids / [L. Quartuccio, G. Soardo, G. Romano et al.] // Rheumatology. – 2006. - № 45(7). – P. 842 - 846.
145. RNA chaperoning and intrinsic disorder in the core proteins of Flaviviridae / [R. Ivanyi-Nagy, J. P. Lavergne, C. Gabus et al.] // Nucleic. Acids Res. – 2008. – V. 16. – P. 712–725.
146. Role of the HLA class II: HCV-related disorders / [V. De Re , L. Caggiari, M. P. Simula et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – V. 1107. – P. 308-318.
147. Saadoun D. Antiviral therapy for hepatitis C virus–associated mixed cryoglobulinemia vasculitis / D. Saadoun, M. Resche-Rigon, V. Thibault. // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – V. 54. – N.11. – P. 3696 - 3706.
148. Saadoun D. Rituximab plus peg-interferon/ribavirin compared to αpeg-interferon/ribavirin in hepatitis C related mixed cryoglobulinemia / D. Saadoun // Blood. - 2010. - V.116. - P. 326 - 334.
149. Sensitivity of a modified version of the ARCHITECT Anti-HCV test in detecting samples with immunoblot-confirmed, low-level antibody to hepatitis C virus / [J. M. Echevarria, A. Avellon, G. Jonas et al.] // J. Clin. Virol. – 2006. – V. 16. – P. 368–372.
150. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon-a2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study/ [J. Koskinas, C. Kilidireas, N. Karandreas et al.] // Liver. Int. - 2007. - V. 27, № 3. - P. 414 - 420.
151. Shah H. H. Long-term response to peginterferon in hepatitis C virus-associated nephrotic syndrome from focal segmental glomerulosclerosis / H. H.Shah, C. Patel. // Ren Fail. – 2013.- V. 35. – P. 1182-1185.
152. Short Guide to Hepatitis C 2012. / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.]. – Flying Publisher, 2012. – 150 p.

153. Sneller M. C. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis / M. C. Sneller, Z. Hu, C. A. Langford // Arthritis Rheum. – 2012. – V. 64. – P. 835–840.

154. Somatic hypermutations confer rheumatoid factor activity in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia / [E. D.Charles, M. I. Orloff, E. Nishiuchi et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – V. 16. – P. 2430–2440.

155. Sperati C. J. Stabilization of hepatitis C associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis with interferon alpha-2a and ribavirin / C. J. Sperati. // Clin. Nephrol. – 2013. – V.80. – P. 231- 234.

156. Stine J. G. Treatment of chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with new protease inhibitor, sofosbuvir [Електронний ресурс] / J. G. Stine, S. Cornella, N. L. Shah. // Ann Rheum Dis. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038237.

157. Strong correlation between liver and serum levels of hepatitis C virus core antigen and RNA in chronically infected patients / [V. Descamps, A. Op De Beeck, C. Plassart et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2012. – V. 16. – P. 465–468.

158. Successful interferon-α treatment in a patient with IgA nephropathy associated with hepatitis C virus infection / [F. Ji, Z. Li, H. Ge, H. Deng] // Intern Med. - 2010. – V. 49. – P. 2531- 2532.

159. T cell receptor variable beta gene repertoire in liver and peripheral blood lymphocytes of chronically hepatitis C virus-infected patients with and without mixed cryoglobulinaemia / [S. Russi, G. Lauletta, G. Serviddio et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2013. – V. 16. – P. 254–262.

160. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C / [K. B. Schwarz, R. P. Gonzalez-Peralta, K. F. Murray et al.] // Gastroenterology. - 2011. - V. 140, N 2. – P. 450 - 458.

161. The cryoglobulinaemias / [M. Ramos-Casals, J. H. Stone, M. C. Cid, X. Bosch] // Lancet. – 2012. – V. 379. - P. 348 -360.

162. The difference of IL-28B polymorphisms between hepatitis C patients with and without cryoglobulinemia / [Fan X. H., C. H. Wu, Y. Y. Zhenq et al.] // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2013. – N 21(6). – P. 429 - 433.

163. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis / [C. M. Wyatt, C. Malvestutto, S. G. Coca et al.] // AIDS. – 2008. – V. 22. – P. 1799 - 1807.

164. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies / [F. Fabrizi, B. Takkouche, G. Lunghi et al.] // J. Viral. Hepat. – 2007. – V. 14. – P. 697 - 703.

165. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches / [F. Fabrizi, G. Lunghi, P. Messa, P. Martin] // J. Nephrol. – 2008. – V. 21, N 6. – P. 813 - 825.

166. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis / [D. Saadoun, A. Delluc, J.C. Piette , P. Cacoub] // Curr. Opin. Rheumatol. - 2008. -V. 20. - P. 23-28.

167. Value of IL28B genotyping in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: results of a large, prospective study / [A. Piluso, C. Giannini, E. Fognani et al.] // JVH. – 2013. – N 20. – P.107 - 114.

168. Vigani A. G. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C/A. G. Vigani. // J. Viral. Hepat. - 2011.- V.18, № 4. - P. 91 - 98.

169. Viganò M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients/ M. Viganò // Gastroenterology. - 2007. - V.133, N 3. - P. 835 - 842.

170. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – N 44. – P. 1113–1112.

171. Wintrobe M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in with anextraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease / M. Wintrobe, M. Buell // Bulletin of the John Hopkins Hospital. – 1933. – V. 52. – P. 156–165.
172. Zignego A. L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach / A. L. Zignego // Dig. Liver Dis. - 2007. - V. 39. - P. 2 - 17.