

© Рябоконт Ю.Ю., Андрейчин М.А., Абрамов А.В., Іпатова Д.П., 2014  
УДК 616.36-002-036.1-085.281: 616-018.74

**Ю.Ю. Рябоконт, М.А. Андрейчин, А.В. Абрамов, Д.П. Іпатова**

## **ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІ ЕНДОТЕЛІО У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ НА ТЛІ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ**

Запорізький державний медичний університет,  
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Досліджено динаміку вмісту кріоглобулінів, нітритів й L-аргініну у хворих на хронічний гепатит С з клініко-біохімічними проявами кріоглобулінемії на тлі противірусного лікування. Показано, що у хворих на хронічний гепатит С з кріоглобулінемією комбінована противірусна терапія супроводжувалася формуванням ранньої вірусологічної відповіді у 57,9 % пацієнтів та нормалізацією активності аланінаміно-трансферази в сироватці крові на 12-му тижні лікування у 84,2 % хворих. У хворих з ранньою вірусологічною відповіддю вміст кріоглобулінів був нижче, а вміст L-аргініну вище, ніж у пацієнтів, які не відповіли формуванням ранньої вірусологічної відповіді на противірусне лікування, що поєднувалося з регресом шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, кріоглобулінемія, ендотеліальна функція, противірусне лікування.

Особливістю хронічного гепатиту С (ХГС) є не лише високий ризик розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярно карциноми, а й значна частота формування позапечінкових проявів хвороби, які підвищують ризик смертності [1, 2]. Підтвердження ролі HCV в розвитку ряду позапечінкових синдромів і захворювань обумовило доцільність застосування противірусних засобів [3, 4]. Однак хворі з позапечінковими проявами ХГС, зокрема з кріоглобулінемією, є дуже складною категорією пацієнтів для лікування, а дані сучасно літератури щодо застосування противірусного лікування у них обмежені оцінкою ефективності лікування в невеликих групах пацієнтів [5-9]. Вважають, що на ефективність противірусного лікування хворих на ХГС з кріоглобулінемією негативно впливають високий рівень кріоглобулінів і наявність клінічних ознак кріоглобулінемічного васкуліту, при цьому найбільш резистентні до такого лікування хворі

з ураженням нирок й периферично нервово системи в рамках HCV-асоційованого кріоглобулінемічного синдрому [5, 6]. Крім того, на тлі противірусного лікування можливі загострення кріоглобулінемічного васкуліту, насамперед це стосується ураження нирок; а у хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак кріоглобулінемії можлива й маніфестація клінічних проявів HCV-асоційованого кріоглобулінемічного васкуліту [7-9]. Проте в сучасних дослідженнях чітко доведено, що досягнення вірусологічної відповіді на противірусне лікування, навіть у складних категорій хворих на ХГС, призводить до зменшення ризику смертності [10].

Виявлені в наших попередніх дослідженнях [11, 12] дані щодо ролі дисфункції ендотелію в розвитку симптомів кріоглобулінемії обумовили напрямок подальшого дослідження щодо визначення динаміки стану функції ендотелію у хворих на ХГС з кріоглобулінемією на тлі противірусного лікування.

Мета роботи – визначити вплив комбіновано противірусно терапі на динаміку ознак кріоглобулінемії та функціональний стан ендотелію у зв'язку з формуванням ранньої вірусологічної відповіді.

### **Пацієнти і методи**

Під спостереженням було 19 хворих на ХГС з клініко-біохімічними проявами кріоглобулінемії. Вік хворих був від 28 до 56 років. Чоловіків було 12, жінок – 7. Комбінована противірусна терапія проводилася різними препаратами інтерферону з препаратами рибавіріну за загальноприйнятими схемами. Доза пегільованого інтерферону- $\alpha$ 2а становила 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, доза пегільованого інтерферону- $\alpha$ 2b була від 80 до 120 мкг підшкірно 1 раз на тиждень. Стандартні інтерферони призначалися по 3 млн ОД внутрішньом'язово через день. Доза рибавіріну становила від 800 до 1200 мг на добу щоденно залежно від маси тіла хворого та генотипу вірусу. Серед хворих, лікованих проти-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вірусними засобами, більшість (16 пацієнтів) отримувала пегільовані інтерферони, 3 пацієнти – терапію стандартними інтерферонами. На 12-му тижні лікування оцінювали формування ранньо вірусологічно відповіді, про яку свідчило зниження рівня віремі більш ніж на 2 lg IU/ml, порівняно зі стартовим рівнем, або негативація HCV-RNA в крові. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою.

Залежно від формування ранньо вірусологічно відповіді хворі на ХГС з криоглобулінемією були розділені на групи: 11 хворих на ХГС з криоглобулінемією, в яких сформувалася рання вірусологічна відповідь; 8 пацієнтів з ХГС з криоглобулінемією, які не відповідали на комбіноване противірусне лікування ранньою вірусологічною відповіддю.

Спектрофотометричним методом визначали вміст криоглобулінів і нітритів, хроматографічним методом – вміст L-аргініну в сироватці крові. Контрольну групу склали 30 здорових осіб. Спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформовано бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0».

### Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження виявлено, що у всіх хворих, які лікувалися противірусними засобами, були наявні криоглобуліни в сироватці крові. Клінічні прояви криоглобулінемії відзначено у більшості пацієнтів (15 – 78,9 %): виражену загальну слабкість – у 15 (78,9 %), артралгії – у 9 (47,4 %), геморагічний криоглобулінемічний васкуліт – у 6 (31,6 %), ураження нирок з розвитком гломерулонефриту – в 1 (5,3 %). Криоглобулінемія поєднувалася з HCV-асоційованим ураженням щитоподібно залози – у 3 (15,8 %), сенсорною полінейропатією – в 1 (5,3 %), цукровим діабетом 2-го типу – в 1 (5,3 %) хворого. У всіх хворих маніфестація зазначених вище позапечінкових проявів відбулася за наявності стадій фіброзу печінки F 3-4 та активності запального процесу А 2-3.

ХГС у хворих з криоглобулінемією був обумовлений інфікуванням 1-им генотипом HCV – у 14 (73,7 %) хворих та 3-ім генотипом HCV – у 5 (26,3 %) пацієнтів. Вірусне навантаження на момент призначення комбінованого противірусного лікування у більшості хворих (15 – 78,9 %) було низьким – від  $4,9 \times 10^3$  до  $4,9 \times 10^5$  IU/ml. Високе вірусне навантаження було у 4 (21,1 %) хворих в межах від  $1,03 \times 10^6$  до  $4,9 \times 10^6$  IU/ml.

До призначення комбінованого противірусного лікування у всіх хворих була підвищена активність АлАТ у сироватці крові від 1,3 до 5,3 ммоль/(год $\times$ л), яка в середньому складала  $(2,4 \pm 0,2)$  ммоль/(год $\times$ л). Рівень загального білірубину виявився підвищеним у 2 пацієнтів, до 28,0 та 35,4 мкмоль/л.

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

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

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

Через 12 тижнів комбінованого противірусного лікування було відзначено відсутність ранньо вірусологічно відповіді у 8 (42,1 %) пацієнтів, з яких у 7 мало місце зниження вірусного навантаження на 1 lg IU/ml, а в 1 хворого рівень віремі, навпаки, збільшився на 1 lg IU/ml. Серед хворих на ХГС з криоглобулінемією, які не відповідали на комбіноване противірусне лікування, до початку терапії ознаки геморагічно-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

го кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 2 пацієнтів. У одніє хворо 36 років відбулося загострення шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту. В іншо пацієнтки 54 років, незважаючи на відсутність ранньо вірусологічно відповіді на лікування, протягом перших 12 тижнів противірус-

но терапі відбувся регрес шкірних ознак часто рецидивного HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту із зникненням геморагічних елементів і залишенням пігментних плям на шкірі гомілок.



А



Б

Мал. 1. Динаміка шкірних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту до лікування (А) та через 12 тижнів противірусно терапі (Б) у хворо К., 1960 р.н., яка не відповіла формуванням ранньо вірусологічно відповіді.

В 11 (57,9 %) хворих на ХГС з кріоглобулінемією було відзначено формування ранньо вірусологічно відповіді при проведенні комбінованого противірусного лікування: у 4 хворих відбулося зниження рівня віремі більш ніж на 2 Ig IU/ml, а у 7 пацієнтів – негати́вація HCV-RNA в крові. Серед хворих на ХГС з кріоглобулінемією, які відповіли на комбіноване противірусне лікування, до початку терапі ознаки геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту мали місце у 4 пацієнтів. У всіх цих хворих було відзначено чіткий регрес шкірних проявів геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту протягом перших тижнів лікування із зникненням геморагічних елементів висипу до 4-5-го тижня лікування та залишенням лише пігментних плям.

Наводимо клінічне спостереження.

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

*З анамнезу відомо, що в 2009 р. вперше на шкірі гомілок з'явилася незначна кількість елементів висипу, помірно виражена слабкість. Звернувся до терапевта, при обстеженні було виявлено позитивний ревматоїдний фактор, підвищення АлАТ у сироватці*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

крові та показника тимолової проби, проте обстеження на маркери вірусних гепатитів не було проведено. У 2012 р. кількість елементів висипу різко збільшилася, висип з'явився на шкірі стегон та тулуба, постійно турбувала виражена загальна слабкість, швидка втомлюваність, з'явилися артралгії, хворий відзначив зменшення маси тіла на 7 кг. У жовтні 2012 р. був вперше обстежений на маркери вірусних гепатитів, що дало змогу діагностувати ХГС після відповідного дообстеження.

До призначення протівірусного лікування хворий скаржився на виражену загальну слабкість, біль у суглобах, висип на шкірі тулуба та ніг, іноді тяжкість в правому підребер'ї. При огляді хворого виявлені множинні елементи геморагічного висипу на шкірі ніг та тулуба діаметром від 1 до 5 мм й множинні пігментні плями, збільшення розмірів печінки на 1,5 см та селезінки на 1 см. Результати УЗД підтвердили збільшення розмірів печінки й селезінки, а також показали наявність дифузних змін паренхіми печінки та розширення селезінкової вени до 9 мм. У печінкових пробах відзначено підвищення активності АлАТ до 2,7 ммоль/(год·л), лужної фосфатази до 3054,1 нмоль/(с·л); тимолова проба 5,0 од. Дослідження загального аналізу сечі, вмісту креатиніну й сечовини в сироватці крові показало відсутність патологічних змін. Вірусне навантаження склало  $2,08 \times 10^5$  IU/ml. Вміст кріоглобулінів склав 4,12 опт. од. При дослідженні показників щитоподібної залози виявлені ознаки субклінічного гіпотиреозу, що підтверджував підвищений вміст тиреотропного гормону до 5,31 mIU/l, знижений вміст вільного трийодтироніну до 1,87 pg/ml при незміненому вмісту вільного тироксину та відсутності антитіл до тиреоглобуліну й тиреоїдної пероксидази. Хворий був консультований лікарем ендокринологом: рекомендовано L-тироксин у добовій дозі 50 мг під контролем відповідних показників на тлі протівірусного лікування.

Хворому була призначена комбінована протівірусна терапія стандартним інтерфероном- $\alpha 2b$  по 3 млн ОД внутрішньом'язово 3 рази на тиждень та рибавірином у добовій дозі 1000 мг. На перші дві ін'єкції відзначено підвищення температури тіла до 37,8 °С. Протягом перших 4 тижнів лікування відбувся виражений регрес шкірних проявів геморагічного васкуліту, а саме зникнення геморагічних елементів із залишенням лише пігментних плям. На 4-му тижні лікування відзначено зниження активності АлАТ у сироватці крові до 1,1 ммоль/(год·л), швидкої вірусологічної відповіді не було досягнуто – в крові залишалася позитивною HCV-RNA. В гемограмі з'явила-

ся помірно виражена лейкопенія – до  $2,9 \times 10^9$ /л з абсолютним числом лімфоцитів  $1,57 \times 10^9$ /л та анемія зі зниженням еритроцитів до  $3,5 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 105 г/л. До лікування доданий нуклеїнат.

Через 12 тижнів лікування відзначено формування ранньої вірусологічної відповіді з негативацією HCV-RNA та біохімічної відповіді з нормалізацією активності АлАТ в сироватці крові. На шкірі гомілок і тулуба залишалися пігментні плями, нових елементів висипу не було. Хворий скаржився на помірно виражену постійну слабкість, періодичні артралгії, міалгії, зниження маси тіла на 5 кг. В гемограмі зберігалася лейкопенія до  $3,1 \times 10^9$ /л з абсолютним числом лімфоцитів  $1,44 \times 10^9$ /л та анемія зі зниженням еритроцитів до  $3,4 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 102 г/л. В показниках тиреоїдного статусу без відхилень від референтних значень на тлі терапії супроводу L-тироксином. Продовжена протівірусна терапія в призначеному обсязі. Вміст кріоглобулінів склав 3,6 опт. од.

Через 24 тижні протівірусного лікування HCV-RNA в крові негативна, печінкові проби без відхилень від норми. Хворий протягом останніх 3 тижнів відзначив підсилення слабкості, зберігалися артралгії й міалгії, які виникали періодично. В гемограмі виявлено зниження еритроцитів до  $2,8 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 85 г/л, анізоцитоз та пойкилоцитоз еритроцитів, зберігалася лейкопенія  $3,74 \times 10^9$ /л з абсолютним числом нейтрофілів  $2,07 \times 10^{12}$ /л. Для корекції анемії добова доза рибавірину була знижена до 600 мг, призначено п'ять ін'єкцій епобіокрину по 4000 ОД підшкірно. В контрольній гемограмі відзначено підвищення рівня еритроцитів до  $3,8 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 112 г/л, зменшилась слабкість, після чого була відновлена добова доза рибавірину. Протягом подальшого протівірусного лікування неодноразово у зв'язку з розвитком рибавіриніндукованої анемії корегувалася доза рибавірину та проводилася відповідна терапія супроводу. Показники стану щитоподібної залози залишалися в межах референтних значень протягом всього періоду лікування на тлі замісної терапії L-тироксином без зміни добової дози.

На 36-му та на 48-му тижні лікування HCV-RNA в крові негативна, показники печінкових проб та тиреоїдного стану без відхилення від референтних значень. На момент завершення лікування на шкірі тулуба і гомілок залишилися пігментні плями.

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



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Динаміка шкірних проявів HCV-асоційованого геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту до лікування (А) та після 12 тижнів протівірусного лікування (Б) у хворого Б., 1966 р.н., який відповів формуванням ранньо вірусологічно відповіді.

Зменшення клінічних проявів кріоглобулінемі у хворих на тлі комбінованого протівірусного лікування поєднувалося зі зниженням кількісного вмісту кріоглобулінів у сироватці крові на 18,4 % ( $p=0,0007$ ) через 12 тижнів лікування, однак цей показник залишався вищим в 1,7 разу порівняно зі здоровими людьми. На тлі протівірусного лікування відзначено

збільшення ( $p=0,001$ ) вмісту L-аргініну в сироватці крові майже в 2 рази, який через 12 тижнів лікування статистично не відрізнявся ( $p>0,05$ ) від показника здорових людей. Проте вміст нітритів у сироватці крові в цей термін лікування мав лише тенденцію ( $p=0,48$ ) до підвищення та залишався нижчим ( $p<0,01$ ) за відповідний показник здорових (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту кріоглобулінів, нітритів та L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС з кріоглобулінемією на тлі комбінованого протівірусного лікування, Ме ( $Q_{25} - Q_{75}$ )

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

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ( $p<0,01$ ). Обчислено за критерієм Манна-У тні; \*\* – порівняно з хворими до лікування ( $p=0,0007-0,001$ ). Обчислено за критерієм Вілкоксона.

Порівняння зазначених вище параметрів у хворих на ХГС з кріоглобулінемією через 12 тижнів комбінованого протівірусного лікування у зв'язку з фор-

муванням ранньо вірусологічно відповіді показало, що у пацієнтів з ранньою вірусологічною відповіддю на лікування в сироватці крові вміст кріоглобулінів

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

виявився нижче на 6,3 % ( $p=0,013$ ), а вміст L-аргініну вище на 56,0 % ( $p=0,005$ ) за відповідні показники пацієнтів, які не відповідали формуванням ранньо вірусологічно відповіді на комбіноване противірусне лікування. При цьому вміст нітритів у сироватці крові хво-

рих на ХГС з криоглобулінемією через 12 тижнів комбінованого противірусного лікування не мав статистично значущого зв'язку з досягненням ранньо вірусологічно відповіді (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння вмісту криоглобулінів, нітритів та L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС у зв'язку з формуванням ранньо вірусологічно відповіді, Me ( $Q_{25} - Q_{75}$ )

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

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ( $p<0,01$ ); \*\* – різниця достовірна порівняно з хворими з ранньою вірусологічною відповіддю ( $p=0,005-0,013$ ). Обчислено за критерієм Манна-У тні.

У сучасній медичній літературі нами не знайдено даних щодо оцінки змін функції ендотелію у хворих на ХГС з криоглобулінемією на тлі противірусного лікування. Проте результати поодиноких досліджень [13, 14] демонструють зменшення біохімічних ознак дисфункції ендотелію у хворих на ХГС, які відповідали на лікування противірусними засобами. Так, показано [14], що при проведенні комбінованого противірусного лікування зменшуються такі ознаки дисфункції ендотелію, як кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів та функціональна активність фактора Віллебранда. Крім того, за результатами дослідження [15] запропоновано визначення в динаміці терапії вмісту в крові тромбомодуліну як маркера ендотеліально дисфункції, а висновок про ефективність лікування робити за критерієм зниження концентрації тромбомодуліну у процесі лікування.

### Висновки

1. У хворих на ХГС з криоглобулінемією комбінована противірусна терапія супроводжувалася формуванням ранньо вірусологічною відповіддю у 57,9 % пацієнтів та нормалізацією активності АлАТ в сироватці крові на 12-му тижні лікування у 84,2 % хворих.

2. В динаміці лікування у хворих на ХГС з криоглобулінемією зменшувався вміст криоглобулінів на 18,4 % ( $p=0,0007$ ), підвищувався вміст L-аргініну в 2 рази без змін вмісту нітритів у сироватці крові до 12-го тижня комбіновано противірусно терапії.

3. У хворих з ранньою вірусологічною відповіддю вміст криоглобулінів був нижче ( $p=0,013$ ), а вміст

L-аргініну вище ( $p=0,005$ ), ніж у пацієнтів, які не відповідали формуванням ранньо вірусологічною відповіддю на противірусне лікування, що поєднувало з регресом шкірних проявів геморагічного криоглобулінемічного васкуліту.

### Література

1. Голубовська О.А. Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С / О.А. Голубовська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 1-3.
2. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study / [M.-H. Lee, Yang Hwai-I., Lu Sheng-Nan et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206. – P. 469-477.
3. Esra A. Leukocytoclastic vasculitis during pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection / A. Esra, D. Murat, H. Kenan // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprology. – 2008. – Vol. 74, N 1. – P. 60-62.
4. Pegylated interferon- $\alpha$ , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia: a long-term study / [F. Dammacco, F.A. Tucci, G. Lauletta et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116, N 3. – P. 343-353.
5. Cacoub P. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis / P. Cacoub, O. Lidove, T. Maisonobe // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 3317-3326.
6. Della Rossa A. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia / A. Della Rossa, A. Tavoni, C. Baldini // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 13. – P. 231-237.
7. Batisse D. Sustained exacerbation of cryoglobulinemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon-alfa / D. Batisse, M. Karmochkine // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 701-703.
8. Beuthien W. Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and

review of the literature / W. Beuthien, H.U. Mellingshoff // Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 30. – P. 369-371.

9. Kimyai-Asadi A. Mixed cryoglobulinemia secondary to interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature / A. Kimyai-Asadi, K. Gohar, P. Kang // J. Drugs. Dermatol. – 2002. – Vol. 1. – P. 72-75.

10. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / [A.J. Van der Meer, B.J. Veldt, J.J. Feld et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – P. 2584-2593.

11. Рябоконт Ю.Ю. Роль дисфункції ендотелія в прогресивному фібріозі печінки і маніфестації криоглобулінемічного синдрому при хронічному гепатиті С / Ю.Ю. Рябоконт // Georgian Medical News. – 2013. – № 7-8 (220-221). – С. 34-38.

12. Рябоконт Ю.Ю. Вміст нітритів у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів / Ю.Ю. Рябоконт, М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3 (65). – С. 15-17.

13. Булатова И.А. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, В.В. Щекотов, А.П. Щекотова // РЖГГК. – 2009. – № 3. – С. 42-48.

14. Kukla M. sPECAM-1 and sVCAM-1: Role on pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy / M. Kukla // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 2, N 2. – P. 79-90.

15. Патент на корисну модель 60251. Україна, МПК (2011.01). Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С / Андрейчин М.А., Копча В.С., Ніколаєв В.Г., Дем'яненко В.В. – № u201015240; Заявл. 17.12.2010; Опубл. 10.06.2011. – Бюл. № 11.

## INDICATORS OF ENDOTHELIUM FUNCTION OF AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH CRYOGLOBULINEMIA DURING ANTIVIRAL TREATMENT

Yu.Yu. Ryabokon, M.A. Andreychyn, A.V. Abramov, D.P. Ipatova

*SUMMARY. In work dynamics of the maintenance of cryoglobulins, nitrites and a L-arginine at patients with chronic hepatitis C with clinic-biochemical implications of a cryoglobulinemia during antiviral treatment is investigated. It is shown that at patients with chronic hepatitis C with a cryoglobulinemia the combined antiviral therapy was accompanied by formation of the early virologic answer at 57,9 % of patients and normalization of activity of an alaninaminotransferase at 84,2 % of patients. At patients with the early virologic answer the maintenance of cryoglobulins was lower, and level of a L-arginine was higher, than at patients who didn't answer with formation of the early virologic answer to antiviral treatment that was combined with retrogress of dermal implications of a hemorrhagic cryoglobulinemia vasculitis.*

**Key words:** chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, endothelial function, antiviral treatment.

Отримано 19.09.2014 р.