

**Ю.Ю. Рябоконт, М.А. Андрейчин, В.О. Туманський**

## **СПЕКТР ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ПЕЧІНЦІ**

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

*Проаналізовано спектр позапечінкових проявів у 86 хворих на хронічний гепатит С залежно від ступеня фіброзу печінки та гістологічної активності. Показано збільшення частоти виявлення змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому при прогресуванні стадії фіброзу печінки до F 3-4 та збільшенні гістологічної активності до А3.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, морфологічні зміни в печінці.

Особливістю хронічного гепатиту С (ХГС) є високий ризик розвитку широкого спектру позапечінкових (ПП) проявів [1]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника є доказаною в розвитку змішаної кріоглобулінемії (КГЕ) та обумовленого нею КГЕ-синдрому. Для таких ПП проявів, як гематологічні (В-клітинна неходжкінська лімфома, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет 2-го типу), шкірні (червоний плоский лишай, вузлова еритема, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена, виразки рогової), є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [2].

Вважається, що в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [1, 3]. Доведеною є можливість низького рівня реплікації HCV у тканинах нелімфоїдного походження, а саме в ендотелії судин, епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз, що дозволяє обговорювати можливість прямої дії вірусу [4]. Проте головне значення в розвитку ПП проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією в В-клітинах. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога активації В-лімфоцитів, підвищення експресії

білка Bcl-2, що пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням імунних комплексів, змішаних кріоглобулінів. Все це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою ПП уражень [3, 5].

Наявність особливостей ураження печінки у хворих з HCV-асоційованою змішаною КГЕ – дискусійне питання. Існує гіпотеза про перевагу у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ менш вираженого ураження печінки. На думку авторів [6], запобігання інфікуванню гепатоцитів є можливим через блокування рецепторів до ліпопротеїдів дуже низької щільності, через які HCV шляхом ендцитозу потрапляє в печінкові клітини, моноклональними IgM-к з активністю ревматоїдного фактора. Однак результати досліджень більшості інших авторів показали, що у значній кількості хворих на HCV-інфекцію зі змішаною КГЕ характерним є виражений фіброз з перевагою цирозу печінки [7, 8].

Мета роботи – проаналізувати спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від морфологічних змін у печінці.

### **Пацієнти і методи**

У дослідження було включено 86 хворих на ХГС, які перебувають на диспансерному обліку та лікуються в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Вік пацієнтів від 20 до 60 років, в середньому – (45,3±1,1) року. Серед обстежених 34 чоловіки і 52 жінки. Пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за умови підписання інформованої згоди. На момент обстеження хворі не отримували лікування противірусними засобами. За необхідності хворих консультували вузькі спеціалісти, зокрема ендокринолог, нефролог, гематолог, невролог.

Стадію фіброзу печінки та гістологічну активність у 41 хворого визначали за шкалою METAVIR при гістологічному дослідженні гепатобіоптатів (морфологіч-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

не дослідження проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії ЗДМУ професором Туманським В.О.) та у 45 пацієнтів на основі розрахункового тесту «Фібротест» (комерційна лабораторія «Synovo», ліцензія МОЗ України АВ№394464). Залежно від стадії фіброзу печінки хворі були розділені на групи: 34 пацієнти зі стадіями F1-2 та 52 хворих зі стадіями F3-4. Залежно від гістологічної активності процесу в печінці хворі були розділені на групи: 31 хворий з активністю A1, 28 пацієнтів з активністю A2, 27 пацієнтів з активністю A3.

Спектрофотометричним методом визначали вміст кріоглобулінів у сироватці крові за методикою, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С. Імуноферментним методом в сироватці крові визначено вміст тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, вільного тироксину, антитіл до тиреоглобуліну та антитіл до тиреоїдної пероксидази відповідно до методик, запропонованих виробниками (*DRG International Inc., MICROWELL ELISA, USA*). Контрольну групу склали 20 здорових людей. Спеціальні дослідження проведені в центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – професор Абрамов А.В.). Отримані дані опрацьовані методами варіаційної статистики.

### Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу ПП проявів у хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу печінки виявлено, що наявність в сироватці крові змішаних кріоглобулінів у пацієнтів зі стадіями F3-4 відзначено частіше ( $\chi^2=12,4$ ;  $p<0,01$ ), ніж у хворих зі стадіями фіброзу печінки F1-2 (табл. 1). Прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС супроводжувалося збільшенням ( $p<0,01$ ) концентрації змішаних кріоглобулінів у сироватці крові, що склала  $(3,24\pm 0,19)$  од. у хворих зі стадіями F1-2 проти  $(4,28\pm 0,13)$  од. у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3-4.

Збільшення частоти виявлення змішаних кріоглобулінів та рівня підвищення їх вмісту в сироватці крові у хворих на ХГС при прогресуванні фіброзу печінки асоціювалося з маніфестацією клінічних проявів КГЕ-синдрому. Так, у хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4 частота виявлення судинної пурпури ( $\chi^2=12,3$ ;  $p<0,01$ ), тріади Мельтцера ( $\chi^2=5,2$ ;  $p<0,05$ ), геморагічного васкуліту ( $\chi^2=4,9$ ;  $p<0,05$ ) була вище, ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F1-2. Проте не було виявлено статистично значущої різниці ( $p>0,05$ ) в частоті реєстрації таких клінічних проявів, як виражена загальна слабкість, артралгії та ураження нирок в рамках КГЕ-синдрому залежно від стадії фіброзу печінки (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння частоти виявлення клініко-біохімічних ознак змішаної КГЕ у хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу печінки

Симптом	Хворі на ХГС	
	стадії фіброзу печінки F1-2 (n=34)	стадії фіброзу печінки F3-4 (n=52)
Наявність змішаної КГЕ	22 (64,7 %)	49 (94,2 %)*
Виражена загальна слабкість	27 (79,4 %)	48 (92,3 %)
Артралгії	14 (41,2 %)	27 (51,9 %)
Судинна пурпура	6 (17,6 %)	29 (55,8 %)*
Тріада Мельтцера	2 (5,9 %)	13 (25,0 %)*
Геморагічний КГЕ-васкуліт	1 (2,9 %)	10 (19,2 %)*
Ураження нирок	1 (2,9 %)	1 (1,9 %)

Примітка. \* – різниця достовірна ( $p<0,05-0,01$ ) порівняно з хворими зі стадіями фіброзу печінки F1-2.

За результатами кореляційного аналізу виявлено позитивний кореляційний зв'язок між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів в сироватці крові та ступенем виразності фіброзу печінки ( $r= +0,49$ ,  $p<0,01$ ).

Аналіз даних лабораторних досліджень, що вказують на ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС, показав наявність змін цих параметрів як у хворих зі стадіями фіброзу печінки F1-2 – у 15 (44,1 %) випадках, так і у пацієнтів зі стадіями F3-4 – у 30 (57,7 %) випадках ( $\chi^2=1,52$ ;  $p>0,05$ ). В поодиноких

випадках мала місце наявність у сироватці крові лише органоспецифічних автоантитіл без порушення функції щитоподібної залози: в 1 (2,9 %) хворого на ХГС з наявністю фіброзу печінки F1-2 та у 3 (5,8 %) пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3-4. Проте в більшості випадків у пацієнтів обох груп зафіксовано переважно наявність змін лише вмісту гормонів щитоподібної залози. Найчастіше у хворих обох груп реєструвалося зниження вмісту вільного трийодтироніну в сироватці крові: у кожного четвертого паці-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ента зі стадіями фіброзу печінки F1-2 в межах від 14,3 % до майже в 2 рази нижче за мінімальне референтне значення та у кожного п'ятого хворого зі стадіями фіброзу печінки F3-4 від 21,4 до 54,3 % нижче за мінімальне референтне значення.

Аналіз інших ПП проявів, що виходять за межі КГЕ-синдрому, показав відсутність статистично значущої різниці в частоті їх виявлення ( $p > 0,05$ ) у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу печінки. Так, цукровий діабет 2-го типу було зареєстровано в 1 (2,9 %) хворого зі стадіями F1-2 та 3 (5,8 %) пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3-4, сухий синдром у 4 (11,8 %) та 13 (25,0 %), червоний плоский лишай в 1 (2,9 %) та 1 (1,9 %), периферичну сенсорну полінейропатію в 1 (2,9 %) та 2 (3,8 %) хворих відповідно. Окремі ПП прояви, а саме імунну тромбоцитопенію (5 – 9,6 %), пізню шкірну порфірію (1 – 1,9 %), В-клітинну неходжкінську лімфому (1 – 1,9 %) було зареєстровано тільки у хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4.

За результатами зіставлення ступеня виразності фіброзу печінки та гістологічної активності було

відзначено, що висока активність А3 частіше ( $\chi^2=6,42$ ;  $p < 0,01$ ) асоціювалася зі стадіями фіброзу печінки F3-4 – у 22 (81,5%), порівняно з пацієнтами, що мали стадії фіброзу F1-2 – у 5 (19,2 %). При цьому за наявності гістологічної активності як А2, так і А1, фіброз печінки F1-2 та F3-4 реєстрували з однаковою частотою. Кореляційний аналіз показав наявність прямого зв'язку між стадією фіброзу печінки та ступенем гістологічної активності ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

Подальший аналіз показав, що наростання гістологічної активності до ступеня виразності А3 поєднувалося найчастіше зі стадіями фіброзу печінки F3-4, що обумовило найчастішу появу окремих ознак КГЕ-синдрому у пацієнтів з гістологічною активністю А3, порівняно з хворими, які мали гістологічну активність А1. Висока гістологічна активність А3 асоціювалася зі збільшенням частоти виявлення тріади Мельтцера ( $\chi^2=5,4$ ;  $p < 0,05$ ) й геморагічного КГЕ-васкуліту ( $\chi^2=4,9$ ;  $p < 0,05$ ), порівняно з пацієнтами з гістологічною активністю А1 запального процесу в печінці (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виявлення позапечінкових проявів у хворих на ХГС залежно від активності запального процесу в печінці

Показник	Хворі на ХГС					
	активність А1 (n=31)		активність А2 (n=28)		активність А3 (n=27)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Наявність змішаної КГЕ	22	71,0	25	89,3	24	88,9
Виражена загальна слабкість	24	77,4	26	92,9	25	92,6
Артралгії	12	38,7	13	46,4	16	59,3
Судинна пурпура	10	32,3	10	35,7	15	55,5
Тріада Мельтцера	2	6,5	5	17,9	8*	29,6
Геморагічний КГЕ-васкуліт	1	3,2	4	14,3	6*	22,2
Ураження нирок	1	3,2	1	3,6	-	-
Ураження щитоподібної залози	15	48,4	13	46,4	17	62,9
Цукровий діабет 2-го типу	2	6,5	-	-	2	7,4
Сухий синдром	6	19,4	2	7,1	9	33,3
Імунна тромбоцитопенія	2	6,5	1	3,6	2	7,4
В-клітинна неходжкінська лімфома	1	3,2	-	-	-	-

Примітка. \* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими з активністю запального процесу в печінці А1.

Встановлені в нашому дослідженні дані щодо частоти виявлення біохімічних ознак і клінічних проявів HCV-асоційованої змішаної КГЕ залежно від стадії фіброзу печінки та гістологічної активності, наявність прямого корелятивного зв'язку між кількісним вмістом кріоглобулінів у сироватці крові та стадією фіброзу печінки, між стадією фіброзу печінки та ступенем виразності гістологічної активності, свідчать про значну роль прогресування ступеня ураження печінки в маніфестації КГЕ-синдрому. Думку про те, що змішана

КГЕ є цінним прогностичним індикатором підвищеного ризику прогресування ХГС у цироз печінки [9], підтверджують дослідження, які показали наявність більш високого ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ, на відміну від хворих на ХГС без змішаної КГЕ, за однакових середніх індексів гістологічної активності печінкового процесу [10, 11]. На думку авторів [12], у розвитку КГЕ-синдрому на стадії цирозу печінки певну роль відіграє порушення функції видалення ретикулоендо-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

теліальною системою імунних комплексів. Ступінь виразності аутоімунних порушень, а саме наявність змішаних криоглобулінів та органонеспецифічних антитіл, за даними дослідників [13, 14], асоціюються з тяжким фіброзом печінки у хворих на ХГС.

Наводимо клінічне спостереження.

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

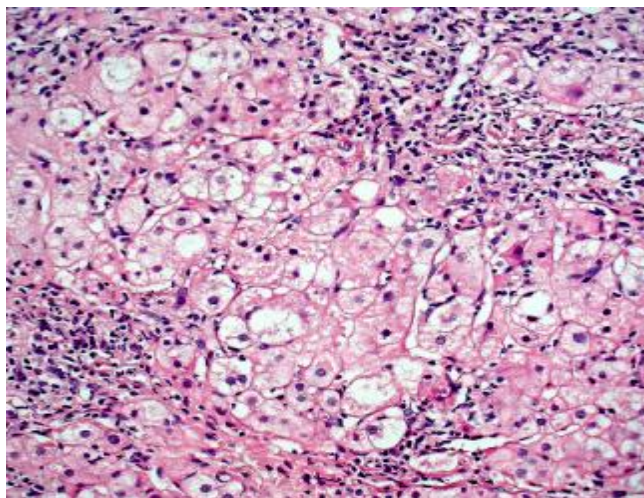
За даними анамнезу відомо, що в 1988 р. перехворіла на тяжку форму гострого гепатиту В, з приводу чого отримувала стаціонарне лікування протягом 4 місяців, проте в подальшому не перебувала на диспансерному обліку та не була обстежена. За даними епідеміологічного анамнезу, в 1987-1988 рр. хвора отримувала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

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

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

У результатах лабораторних досліджень: загальний білірубін – 25,6 мкмоль/л, активність АлАТ – 4,3 ммоль/(год×л), показник тимолової проби – 8,0 од.; у загальному аналізі крові ер.  $4,0 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 130 г/л, лейкоц.  $2,6 \times 10^9/л$ , еоз. 3 %, п. 2 %, с. 41 %, лімф. 51 %, мон. 3 %, тромб.  $160 \times 10^9/л$ , ШОЕ 15 мм/год. У крові методом ІФА позитивні «anti-HCVcor IgM+», «anti-HCV IgG+»; методом ПЛР «HCV-RNA+». Показники тиреоїдної панелі без відхилень від референтних значень. У сироватці крові виявлені криоглобуліни (3,8 опт. од.).

За результатами морфологічного дослідження гепатобіоптату (№ 26945-49/2011) виявлено мікронодулярний цироз печінки з наявністю імунноклітинних «східчастих некрозів» у псевдодольках (мал. 1).



Мал. 1. Морфологічна картина печінки хворої С., 1975 р.н., зі стадією фіброзу печінки F4 та гістологічною активністю А3. Забарвлення гематоксилін-еозином ×500.

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

Наступного разу хвора звернулася до гепатологічного центру та була госпіталізована (карта стаціонарного хворого № 1209) в квітні 2012 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, наявність болю в суглобах верхніх і нижніх кінцівок, появу висипу на шкірі гомілок.

При огляді відзначено наявність на шкірі гомілок та стоп множинних елементів геморагічного висипу діаметром до 2-3 мм, які не зливалися та не викликали суб'єктивних відчуттів (мал. 2), що свідчило про маніфестацію геморагічного КГЕ-васкуліту.



Мал. 2. Геморагічний КГЕ-васкуліт у хворої на ХГС 1975 р. н.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними УЗД підтверджено збереження збільшених розмірів печінки на 1,5 см, прогресування збільшення розмірів селезінки до +4,0 см та розмірів селезінкової вени до 10 мм. В результатах лабораторних досліджень: загальний білірубін – 22,6 мкмоль/л, активність АлАТ – 3,7 ммоль/(год·л), показник тимолової проби – 11,5 од.; у загальному аналізі крові лейкопенія  $3,2 \times 10^9$ /л, лімф. 48 %, тромбоцитопенія  $58 \times 10^9$ /л; у протеїнограмі гіпоальбумінемія 40 %, гіпер- $\gamma$ -глобулінемія 37 %; сечовина та креатинін крові в межах референтних значень; загальний аналіз сечі без патологічних змін. У крові методом ПЛР «HCV-RNA+», генотипувати вірус не вдалося, вірусне навантаження склало  $2,09 \times 10^5$  МО/мл. У крові виявлено наростання рівня змішаних кріоглобулінів до 4,1 од.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої ХГС з високою активністю (А3) був діагностований цироз печінки на стадії F4. В цей період виявлялися в крові змішані кріоглобуліни та клінічні ознаки тріади Мельтцера. Протягом року спостереження було відзначено наростання рівня змішаних кріоглобулінів та маніфестація геморагічного КГЕ-васкуліту.

### Висновки

1. Хронічний гепатит С у хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4 характеризується частішою появою в сироватці крові змішаних кріоглобулінів ( $\chi^2=12,4$ ;  $p<0,01$ ), вищим їх кількісним вмістом ( $p<0,05$ ), збільшенням частоти маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому: судинної пурпури ( $\chi^2=12,3$ ;  $p<0,01$ ), тріади Мельтцера ( $\chi^2=5,2$ ;  $p<0,05$ ), геморагічного васкуліту ( $\chi^2=4,9$ ;  $p<0,05$ ), ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F1-2.

2. Наростання гістологічної активності до ступеня виразності А3 поєднується у 81,5 % хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4, що обумовлює найчастішу появу тріади Мельтцера ( $\chi^2=5,4$ ;  $p<0,05$ ) й геморагічного КГЕ-васкуліту ( $\chi^2=4,9$ ;  $p<0,05$ ).

3. Наявність зв'язків ступеня виразності морфологічних змін у печінці з розвитком та маніфестацією змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С обумовлює перспективність подальших досліджень в цьому напрямку щодо індивідуалізації патогенетичного лікування хворих.

### Література

1. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // *Терапевт. архив.* – 2009. – № 11. – С. 63-68.
2. Saadoun D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun, D.A. Laudau, L.H. Calabrese // *Reumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.

3. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F.G. De Rosa // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.

4. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // *Клин. гепатология.* – 2005. – № 2. – С. 3-11.

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

6. Agnello A. Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective / A. Agnello // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26. – P. 1375-1379.

7. De Rosa F. Observations on cryoglobulin testing: II. The association of oligoclonal mixed cryoglobulinemia with cirrhosis in patients infected with hepatitis C virus / F. De Rosa, G. Abel, V. Agnello / *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, N 9. – P. 1956-1957.

8. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? / [D. Siagris, M. Christofidou, A. Tsamandas et al.] // *J. Infect.* – 2004. – Vol. 49, N 3. – P. 236-241.

9. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis / Z. Kayali, V.E. Buckwold, B. Zimmerman, W.N. Schmidt // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 978-985.

10. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / [W.N. Schmidt, J.T. Stapleton, D.R. La Breque et al.] // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 737-744.

11. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / [D. Saadoun, T. Asselah, M. Resche-Rigon et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1337-1345.

12. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В. Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.

13. Non-organospecific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis / [P. Chretien, M. Chousterman, Abd. Alsamad et al.] // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 32. – P. 201-205.

14. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers / [L.J. Andrade, P.R. Santana de Melo, A.M. Atta et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. 306-309.

## RANGE OF EXTRAHEPATIC IMPLICATIONS AT PATIENTS WITH THE CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER

Yu.Yu. Ryabokon, M.A. Andreychyn, V.A. Tumansky

**SUMMARY.** *The range of extrahepatic implications at 86 patients with chronic hepatitis C depending on fibrosis stage and histological activity is analysed. The augmentation of frequency of identification of the admixed cryoglobulins in blood serum and a manifestation of clinical signs of a cryoglobulinemia syndrome is shown at advance of a fibrosis of liver to F 3-4 and augmentation of histological activity to A3.*  
**Key words:** *chronic hepatitis C, extrahepatic implications, morphological changes in liver.*

Отримано 26.12.2013 р.