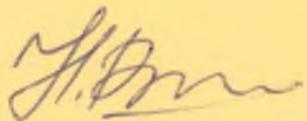


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ВАСКУЛ НАДІЯ ВАСИЛІВНА



УДК: 616-08+616.12-008.331.1+616.36-002

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО
ГЕПАТИТУ С У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ СУМАРНИМ РИЗИКОМ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ЛІКУВАЛЬНА КОРЕНІННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2016

Дисертацію є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Пришляк Олександра Ярославівна,
Івано-Франківський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології,
заслужений лікар України

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Копча Василь Степанович,
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією,
шкірними і венеричними хворобами

доктор медичних наук, професор,
Рябоконь Олена Вячеславівна,
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб

Захист дисертації відбудеться «29» серпня 2016 р. о 11 годині
на засіданні спеціалізованої вченової ради К 20.601.03 при ДВНЗ “Івано-Франківський
національний медичний університет” МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 2).

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДВНЗ “Івано-Франківський
національний медичний університет” МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 7а).

Автореферат розісланий «29» серпня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченової ради К 20.601.03
кандидат медичних наук, доцент

О.Є.Кондрин

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На хронічний гепатит С у світі страждає близько 150 млн осіб, а 350 000 – 500 000 щорічно помирають від цієї хвороби. Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю гепатиту С – інфіковано приблизно 3 % громадян, що становить приблизно 1 170 000 осіб [С. В. Федорченко, 2015; Т. А. Сергеєва, 2014; А. Л. Гураль, 2011; J. P. Messina, Isla Humphreys, 2015]. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування вірусом гепатиту С серед деяких із них значно перевищує середньостатистичні показники і сягає 40 – 60 % [О. А. Голубовська, 2014; Л. В. Мороз, 2014; Г. М. Дубинська 2014].

Доведено, що особливості перебігу ХГС залежать від імунопатологічних реакцій. Багато дослідників вважають, що Т-клітинний імунітет є головним чинником, який впливає на елімінацію вірусу [С. В. Федорченко, 2013; І. А. Зайцев, 2013; В. Т. Ивашкин, 2009; В. М. Козько, 2011; J. Torresi et al., 2011], на перебіг та хронізацію HCV-інфекції, але в більшості випадків ні Т-ланка, ні В-ланка імунітету нездатні припинити персистенцію та патологічний вплив HCV [О. В. Рябоконь, 2012; С. Н. Маммаев, 2008; В. П. Малий, 2012; М. Л. Чуйков, 2014]. Дослідження цитокінового статусу пацієнтів із ХГС дозволяє оцінити особливості перебігу процесу, спрогнозувати наслідки, оцінити ефективність імуномодулюючої терапії. На сьогодні накопичено достатньо фактів, які підтверджують тісну взаємодію між рівнем цитокінів і клінічним перебігом ГС [О. В. Рябоконь, 2012; З. Ю. Ткачук, 2012; Л. В. Мороз, 2011; М. Д. Чеміч, 2013; J. Grebely et al., 2010; Hans L. Tillman et al., 2010].

Вивчення клініко-лабораторних особливостей ХГС у хворих із супутніми соматичними станами, які можуть модифікувати перебіг основного захворювання, є актуальною проблемою сьогодення, що сприяє розробці підходів до лікування таких пацієнтів. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченю HCV-інфекції, механізми прогресування ХГС у хворих із супутньою патологією на сьогодні залишаються не зовсім з'ясованими [Ю. Ю. Рябоконь, 2013; Л. О. Ушеніна, 2013; М. А. Андрейчин, 2013; О. Я. Пришляк, 2014; Л. К. Беньковська, 2014; В. М. Козько, 2013]. В останні роки значно зросла частка осіб, у яких є підвищенні ризики виникнення серцево-судинної патології [О. Я. Бабак, 2013; М. І. Лутай, 2013; Н. В. Скрипник, 2010; В. М. Коваленко, 2013; В. З. Нетяженко, 2010; Н. Г. Вірстюк, 2010; О. В. Колесникова, 2014; Scott M. Grundy, 2008]. Серед таких ризиків є підвищення АТ та рівня глюкози в крові, надмірна вага, похилий вік, куріння [І. П. Вакалюк, 2011; В. В. Бугаєнко, 2014; В. І. Волков, 2014; M. Arrese et al., 2010].

У сучасних стандартах лікування хворих на ХГС передбачено застосування комбінованої противірусної терапії (ПВТ) із рибавірином та пегільованим інтерфероном, які використовують ще з 1998 р. та 2001 р. (рекомендації EASL 2014). Ефективність лікування хворих на ХГС, а особливо із супутніми патологічними проявами, не завжди задовольняє як клініцистів, так і самих пацієнтів, через наявний широкий спектр та високу частоту розвитку небажаних побічних ефектів (інтерфероніндуковані лейко- та тромбоцитопенії та ін.). Суттєві недоліки вказаних препаратів і схем ПВТ потребують удосконалення тактики лікування [В. С. Копча,

2014; О. А. Голубовська, 2014; Д. Є. Телегін, 2013; К. Chayama et al., 2013]. Більшість науковців вважає, що професійно виконана імуностимулююча терапія доповнює ПВТ, є високоефективною, максимально щадною, фінансово необтяжливою й не вимагає для своєї реалізації тривалого часу [Ж. О. Ребенок, 2011; Е. В. Рябоконь, 2014; О. А. Голубовская, 2013; В. С. Копча, 2015].

Для підвищення ефективності терапії хворих на ХГС із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком було обрано препарат «Нуклекс». З 2010 року він застосовувався в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією, оскільки збалансовує адренергічну та холінергічну регуляцію діяльності серця, коронарний і системний кровообіг за участю симпатичної та парасимпатичної нервових систем. У результаті препарат розслабляє коронарні та периферичні судини на фоні їх адреналінового скорочення й зменшує артеріальний тиск [О. А. Прокопович, 2010; З. Ю. Ткачук, 2010; М. І. Швед, 2010]. «Нуклекс» виявляє виражену протизапальну дію, нормалізує функціональний стан печінки та оптимізує ліпідний спектр крові. Як препарат, в основі якого є дріжджова рибонуклеїнова кислота, має противірусну активність широкого спектра дії, протизапальні та імуномодулюючі властивості. Важливим, на нашу думку, є той факт, що препарат стимулює процеси клітинного метаболізму, підсилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів і ферментів, підсилює мітотичну активність клітин кісткового мозку [З. Ю. Ткачук, 2012; В. М. Фролов, 2012; Б. М. Дикий, 2012; І. Г. Грижак, 2014].

Питання вивчення особливостей перебігу та оцінки ефективності ПВТ у хворих на ХГС з підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком з метою уdosконалення медичної допомоги таким пацієнтам на сьогодні є актуальним і своєчасним, враховуючи неоднозначність наукової думки з приводу цього питання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була виконана за планом наукових досліджень ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» за темою «Розробка методів відновного лікування та реабілітації хворих високого серцево-судинного ризику» (номер державної реєстрації 0112U003690), співвиконавцем якої є здобувачка.

Мета дослідження – підвищити ефективність противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком шляхом включення в комплексну терапію препарату рибонуклеїнової кислоти.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу ХГС та показники підвищеного сумарного серцево-судинного ризику проаналізувавши клініко-біохімічні особливості у хворих за наявності цих факторів ризику.

2. Дослідити цитокіновий профіль (ІЛ-2, ІЛ-4, TNF-α) хворих на ХГС із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком та визначити залежність показників вмісту цитокінів з рівнем вірусного навантаження.

3. Порівняти ефективність противірусного лікування та частоту розвитку інтерфероніндукованих лейко-та тромбоцитопенії у хворих на ХГС при застосуванні противірусної терапії із включенням препарату рибонуклеїнової кислоти та без нього.

4. Оцінити вплив запропонованої терапії із включенням препарату рибонуклеїнової кислоти на показники серцево-судинного ризику у хворих на хронічний гепатит С.

5. Порівняти динаміку змін параметрів цитокінового балансу та вірусологічної відповіді у хворих на ХГС з підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком та без нього, на тлі противірусного лікування залежно від застосування терапії супроводу препарatom рибонуклеїнової кислоти.

Об'єкт дослідження: хронічний гепатит С із супутнім підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні показники підвищеного сумарного серцево-судинного ризику в пацієнтів із хронічним гепатитом С та оцінка медикаментозної корекції виявлених змін.

Методи дослідження: клінічні (збір скарг та анамнестичних даних, об'єктивне обстеження), загальні лабораторні (загальний аналіз крові), біохімічні (білірубін сироватки крові, активність амінотрансфераз, сечовина, креатинін, білки крові, тимолова проба, протромбіновий індекс, холестерин, тригліцириди, глукоза крові), молекулярно-генетичні (ПЛР РНК HCV якісна, вірусне навантаження, генотипування), імунологічні (ІЛ-2, ІЛ-4, TNF- α), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в операційній системі Windows 7 із застосуванням програм «Microsoft Office Excel» та Statistica 5.5A (StatSoft, USA)).

Наукова новизна одержаних результатів.

Уточнено наукові дані про клініко-функціональні, молекулярно-біологічні та імунологічні особливості ХГС у хворих із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком. Встановлено, що у хворих на ХГС на фоні підвищеного АТ у всіх пацієнтів, найчастіше відзначалися помірна гіперглікемія (у $62,0 \pm 6,9\%$ хворих) та збільшення обводу талії (у $56,0 \pm 7,0\%$ хворих). Показано, що наявність цих факторів ризику у хворих на ХГС сприяє вищому рівню білірубінемії ($p < 0,05$), більшій виразності цитолітичного синдрому ($p < 0,05$), мезенхімально-запальній реакції ($p < 0,05$) та вищому рівню креатиніну крові ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що у хворих на ХГС із супутнім серцево-судинним ризиком порушення в системі цитокінів більш виражені за рахунок нижчого вмісту ІЛ-2 ($p < 0,05$) та вищих рівнів вмісту ІЛ-4 ($p < 0,05$) й ФНП- α ($p < 0,05$) у сироватці крові, порівняно з пацієнтами без супутнього серцево-судинного ризику. Зростання вірусного навантаження прямо корелювало з рівнем ІЛ-2 ($r = 0,32$, $p < 0,05$) та мало зворотну кореляцію з рівнем ІЛ-4 ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

Доведено, що доповнення противірусної терапії хворих на ХГС з підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком препарatom рибонуклеїнової кислоти сприяло зниженню частоти основних клінічних синдромів та симптомів (загальна слабкість, головний біль, запаморочення, емоційна лабільність), позитивно впливало на динаміку біохімічних показників підвищеного сумарного серцево-судинного ризику (холестерин, тригліцириди, глукоза), зменшувало частоту розвитку інтерферон-індукованих лейко- та тромбоцитопенії, мало певний позитивний вплив на елімінацію вірусу гепатиту С з організму, а також сприяло відновленню цитокінового балансу.

Практичне значення отриманих результатів.

Для прогнозування перебігу ХГС та подальшої індивідуалізації терапії супроводу при проведенні противірусного лікування доцільно визначати підвищений сумарний серцево-судинний ризик у таких хворих.

Для підвищення ефективності противірусного лікування хворих на ХГС із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком та зменшення частоти розвитку небажаних побічних явищ, а саме інтерфероніндукованих лейко- та тромбоцитопенії, додатково доцільно призначати препарат рибонуклеїнової кислоти по 2 капсули 3 рази на добу впродовж 6 місяців.

Впровадження результатів дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику гепатологічного центру Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні, інфекційного відділення обласної клінічної лікарні м. Чернівці та Коломийської районної інфекційної лікарні.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувачки, виконаним під керівництвом доктора медичних наук, професора О. Я. Пришляк. Ідея застосування препаратору розроблена під керівництвом професора Дикого Б.М. та професора Глушка Л. В. Дисеранткою здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз світової наукової літератури за проблемою, визначені та сформульовані мета і завдання роботи, розроблені план і методологія дослідження.

Здобувачка особисто здійснила клінічно-дослідний етап роботи, який включав відбір хворих, обстеження осіб із основної групи та групи порівняння, брала участь у проведенні клінічних обстежень пацієнтів, здійснила систематизацію та порівняльний аналіз результатів спеціальних лабораторних і вірусологічних методів дослідження. Дисеранткою проведено статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів дослідження, написані всі розділи наукової роботи.

Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Участь дисерантки в опублікованих у співавторстві наукових працях полягала в аналізі літературного огляду, проведенні лабораторних та інструментальних методів досліджень, статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації отриманих результатів.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційних досліджень викладені та обговорювалися на звітній науково-практичній конференції лікарів-інтернів (м. Івано-Франківськ, 2011); Міжнародній науково-практичній конференції «4th Polish-Ukrainian Weigl Conference on Microbiology» (Czeszow, Poland, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (м. Суми, 2011); 81 науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації у наукових розробках молодих вчених» (м. Івано-Франківськ, 2012); Міжнародній науково-практичній конференції «5th Polish-Ukrainian Weigl Conference on Microbiology» (м. Чернівці, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи» (м. Харків, 2013); Всеукраїнській науково-практичній

конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» (м. Алушта, 2013); XI Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Харків, 2014); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 2014 і 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (м. Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної науки» (м. Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 2015); XIX Міжнародному медичному конгресі (м. Тернопіль, 2015); IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Тернопіль, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 6 статей (з них одноосібних – 3) у фахових виданнях, у тому числі 1 стаття в закордонному електронному виданні, 12 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій. Запозичень ідей або розробок співавторів здобувачкою не використовувалось.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дослідження викладені українською мовою на 123 сторінках основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежених хворих і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який включає 336 роботи (із них 257 викладені кирилицею, 79 – латиницею), 3 додатків. Результати досліджень наведені в 26 таблицях, ілюстровані 7 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених хворих і методи дослідження.

Обстежено 100 хворих на хронічний гепатит С в стадії реплікації вірусу, госпіталізованих у гепатологічний центр Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні протягом 2012-2015 років. Серед пацієнтів чоловіків було 58,0%, жінок – 42,0%, віком від 18 до 68 років, середній вік склав $39,4 \pm 3,2$ року. Усі обстежені були розподілені на 4 групи залежно від схеми лікування та супутньої патології:

1 група (основна): 50 хворих на ХГС із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком:

1а група: 25 пацієнтів, які отримували противірусну терапію препаратами інтерферону та рибавірину у поєднанні з препаратом рибонуклеїнової кислоти;

1б група: 25 пацієнтів, які отримували противірусну терапію препаратами інтерферону та рибавірину.

2 група (порівняння): 50 хворих на ХГС без підвищеного сумарного серцево-судинного ризику:

2а група: 25 пацієнтів, які отримували противірусну терапію препаратами інтерферону та рибавірину в поєднанні з препаратом рибонуклеїнової кислоти;

2б група: 25 пацієнтів, які отримували противірусну терапію препаратами інтерферону та рибавірину.

Контрольна група складає 30 практично здорових осіб.

Діагноз верифікували на основі клініко-епідеміологічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Були використані такі методи дослідження: загальноклінічне обстеження, біохімічні дослідження (білірубін загальний і прямий, АлАТ, АсАТ, білок загальний, креатинін, сечовина, загальний холестерин, тригліцериди, глюкоза в крові). З імунологічних досліджень вивчали ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП-α. Лабораторні біохімічні дослідження проводили до початку лікування, через 1, 3 і 6 місяців, імунологічні – до початку лікування і через 6 місяців. Діагноз ХГС етіологічно підтверджувався виявленням у крові пацієнтів RNA HCV методом ПЛР у реальному часі (RT-PCR). Вірусне навантаження визначали до призначення лікування, а також через 1, 3 і 6 місяців терапії.

Стратифікацію серцево-судинного ризику проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р.), відповідно до якого в дослідження увійшли хворі на ХГС із помірним ризиком виникнення серцево-судинної патології. У цих пацієнтів систолічний артеріальний тиск коливався в межах 140-159 мм. рт. ст., діастолічний артеріальний тиск – від 90 до 99 мм рт. ст. У пацієнтів із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком визначалися 1-2 основні фактори ризику: вік (у чоловіків > 55 років, у жінок > 65 років); дисліпідемія (ЗХС > 5,0 ммоль/л, або ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л; або ХС ЛПВЩ чоловіки < 1,0 ммоль/л, жінки < 1,2 ммоль/л, тригліцериди > 1,7 ммоль/л); гіперглюкоземія (глюкоза плазми крові натще 5,6-6,9 ммоль/л); абдомінальне ожиріння (обхват талії > 102 см у чоловіків і > 88 см у жінок).

У групу дослідження не включалися пацієнти із супутніми серцево-судинними захворюваннями. Серед іншої супутньої патології в обстежених пацієнтів були хронічний холецистит в стадії ремісії ($96,0 \pm 2,8\%$ пацієнтів основної групи проти $98,0 \pm 2,0\%$ в групі хворих без серцево-судинного ризику, $p > 0,05$), хронічний панкреатит у стадії ремісії ($32,0 \pm 6,6\%$ пацієнтів основної групи проти $14,0 \pm 4,9\%$ у групі хворих без серцево-судинного ризику, $p < 0,05$) та вегето-судинна дисфункція ($26,0 \pm 6,2\%$ проти $10,0 \pm 5,7\%$, $p < 0,05$).

У ході дослідження було виявлено, що в пацієнтів з підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком рівень глюкози складав у середньому ($6,33 \pm 0,12$) ммоль/л рівень загального холестерину – ($7,31 \pm 0,25$) ммоль/л, рівень тригліцеридів – ($2,35 \pm 0,42$) ммоль/л. Слід відзначити, що серед хворих на хронічний гепатит С без сумарного серцево-судинного ризику обхват талії не перевищував у чоловіків 94 см, у жінок – 80 см. Рівень артеріального тиску був не вище 130/85 мм. рт. ст. Розміри печінки по l. medioclavicularis d. становили ($12,3 \pm 1,0$) см. У хворих із сумарним серцево-судинним ризиком обхват талії в середньому в чоловіків був ($107,0 \pm 5,3$) см., у жінок – ($94,0 \pm 7,2$) см. Розміри печінки по l. medioclavicularis d. становили ($13,65 \pm 1,5$) см.

У пацієнтів з ХГС та помірним підвищеним серцево-судинним ризиком використовували препарат рибонуклеїнової кислоти «Нуклекс», виробництва ТОВ

«Фарма Старт», Україна, (реєстрація № UA/5066/01/02 30.04.2010 – 30.04.2015, 15.07.2015 – 15.07.2020). Препарат рибонуклеїнової кислоти призначали в дозі 1,5 г/д (по 2 капсули 3 рази на добу) впродовж 6 місяців. Упродовж лікування препарат добре переносився, побічних ефектів не викликав. Специфічну комбіновану ПВТ препаратами пегільованого інтерферону альфа-2b та рибавірину отримали 45 хворих на ХГС згідно з міжнародними рекомендаціями EASL (2011 р.). 55 пацієнтів отримували лінійний інтерферон та рибавірин. Тривалість терапії становила 48 тижнів. Невідповідачі на лікування в подальше дослідження після 6 місяців не включалися. Доза пегільованого інтерферону альфа-2b визначалася з розрахунку 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень, лінійного – внутрішньом'язово по 3 млн МО три рази на тиждень. Необхідна доза рибавірину для комбінованої ПВТ у комбінації з інтерфероном альфа-2b розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта і розподілялась на 2 прийоми.

Для статистичної обробки результатів застосовано методи варіаційної статистики з використанням спеціалізованих комп’ютерних програм «Microsoft Office Excel» та Statistica 5.5A (StatSoft, USA).

Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх хворих на ХГС як з підвищеним серцево-судинним ризиком, так і без нього був виявлений 1b генотип HCV, ступінь фіброзу F2-F3 за шкалою Knodell. Клінічні прояви у всіх хворих характеризувались наявністю астеновегетативного та диспесичного синдромів. У більшості пацієнтів відмічалась помірна гепатомегалія: печінка виступала на $2,3 \pm 0,8$ см з-під краю реберної дуги по l. medioclavicularis, ущільнена, край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. Селезінка в більшості випадків пальпувалася нижнім полюсом у положенні хворого на правому боці або в положенні стоячі.

Порівнюючи частоту виявлення окремих клінічних симптомів, достовірної різниці їх проявів у обох групах пацієнтів не було. Однак, вираженість деяких клінічних симптомів у пацієнтів із сумарним ССР мала свої певні особливості: дратливість ($42,0 \pm 7,0\%$ проти $20,0 \pm 5,7\%$ у групі порівняння, $p < 0,05$), запаморочення ($50,0 \pm 7,1\%$ проти $30,0 \pm 6,5\%$, $p < 0,05$), головний біль ($90,0 \pm 4,2\%$ проти $66,0 \pm 6,7\%$, $p < 0,05$). Переважно пацієнти скаржилися на загальну слабкість, погіршення апетиту, тяжкість в епігастрії, відрижку, болі в суглобах та правому підребер’ї. Така неяскрава вираженість клінічної симптоматики ще раз вказує на труднощі диференціації між хворими на ХГС із супутнім сумарним серцево-судинним ризиком та без нього.

При об’єктивному обстеженні клінічні симптоми та синдроми зустрічалися однаково часто в обох групах ($p > 0,05$). Основними клінічними синдромами у хворих на хронічний гепатит С із супутнім серцево-судинним ризиком були диспесичний ($96,0 \pm 2,8\%$ проти $88,0 \pm 4,6\%$ у групі порівняння, $p > 0,05$), астеновегетативний ($92,0 \pm 3,8\%$ проти $84,0 \pm 5,2\%$, $p > 0,05$) та артралгічний ($94,0 \pm 3,4\%$ проти $90,0 \pm 4,2\%$ у групі порівняння, $p > 0,05$). Основними проявами диспесичного синдрому у хворих із супутнім серцево-судинним ризиком були тяжкість в епігастральній ділянці, яка діагностована в 48 пацієнтів ($86,0 \pm 4,9\%$), відрижка – у 42 хворих ($84,0 \pm 5,2\%$) та зниження апетиту, яке відмічалось в 33 хворих ($66,0 \pm 6,7\%$). Найчастішими

проявами астеновегетативного синдрому в пацієнтів із супутнім серцево-судинним ризиком були загальна слабкість і головний біль у 45 хворих ($90,0\pm4,2\%$) та порушення сну в 31 ($62,0\pm6,9\%$).

Аналізуючи біохімічні показники встановлено, що у хворих на ХГС із супутнім сумарним серцево-судинним ризиком мали місце достовірно вищий рівень гіпербілірубінії та наростання цитолітичного синдрому порівняно з хворими на ХГС без серцево-судинного ризику. Так, у всіх обстежених активність АлАТ та АсАТ були достовірно вищими, ніж у здорових осіб. Хворі на ХГС із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком мали вищу активність АлАТ у 1,16 разів та АсАТ у 1,18 разів, ніж у пацієнтів групи порівняння ($p<0,05$). Рівні білірубіну загального та прямого також були достовірно вищими у хворих із сумарним ССР у порівнянні з пацієнтами без нього в 1,36 та 1,56 разів відповідно ($p<0,05$). Виявлено зростання рівня тимолової проби в 1,67 разів, а рівня креатиніну в 1,1 разів вище у хворих основної групи, ніж у групі порівняння ($p<0,05$). Але, в той же час рівні протромбінового індексу та загального білка в сироватці крові були зниженими у обох групах хворих ($p>0,05$). Диспротеїнемія за рахунок гіпергамаглобулінії теж достовірно не відрізнялася в обох групах пацієнтів ($p>0,05$) (таблиця 1).

Таблиця 1
Біохімічні показники у хворих на хронічний гепатит С ($M\pm m$)

Показник	Основна група (n=50)	Група порівняння (n=50)	p_1
Білірубін загальний, мкмоль/л	$33,68\pm1,09$	$24,60\pm0,64$	$<0,05$
Білірубін прямий, мкмоль/л	$8,37\pm0,29$	$5,35\pm0,23$	$<0,05$
АлАТ, ммоль/год \times л	$1,72\pm0,08$	$1,48\pm0,08$	$<0,05$
АсАТ, ммоль/год \times л	$1,62\pm0,09$	$1,37\pm0,06$	$<0,05$
Протромбіновий індекс, %	$71,4\pm1,9$	$79,0\pm4,7$	$>0,05$
Тимолова проба, од	$10,2\pm1,2$	$6,1\pm0,5$	$<0,05$
Білок загальний, г/л	$65,01\pm1,03$	$66,52\pm1,04$	$>0,05$
Альбуміни, г/л	$34,8\pm2,1$	$33,6\pm0,9$	$>0,05$
Глобуліни, г/л	$35,6\pm1,4$	$34,9\pm0,9$	$>0,05$
$\alpha 1$ -глобуліни %	$4,23\pm0,19$	$4,52\pm0,12$	$>0,05$
$\alpha 2$ -глобуліни %	$8,13\pm0,44$	$8,29\pm0,35$	$>0,05$
β -глобуліни %	$11,26\pm0,38$	$10,92\pm0,42$	$>0,05$
γ -глобуліни %	$25,03\pm0,56$	$24,85\pm0,44$	$>0,05$
Креатинін, мкмоль/год \times л	$86,04\pm2,01$	$78,20\pm2,67$	$<0,05$
Сечовина, ммоль/л	$7,02\pm0,54$	$6,25\pm0,44$	$>0,05$

Примітка.

p_1 – достовірність різниці між показниками у хворих на ХГС без серцево-судинних ризиків та показниками у хворих на ХГС із серцево-судинними ризиками до лікування.

Стосовно рівня вірусного навантаження, яке визначалося до початку лікування, виявлено, що в групі хворих на ХГС із підвищеним серцево-судинним

ризиком воно становило ($4,7 \times 10^6 \pm 5,8 \times 10^5$) МО, тоді як у групі пацієнтів без серцево-судинного ризику – ($2,6 \times 10^6 \pm 3,5 \times 10^5$) МО ($p > 0,05$).

Порівнюючи показники ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП- α у пацієнтів із підвищеним сумарним ССР та без нього, виявлено достовірну їх різницю в порівнянні з групою фактично здорових осіб ($p < 0,05$). Також була виявлена достовірна різниця в рівнях цитокінів у хворих основної групи та групи порівняння: рівень ІЛ-2 в основній групі був у 1,28 разів нижче, ніж у групі порівняння, а рівні ІЛ-4 та ФНП- α навпаки були вищими в 1,27 та 1,22 разів у пацієнтів із підвищеним ССР у порівнянні з хворими без нього ($p_3 < 0,05$) (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП- α у хворих на хронічний гепатит С ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=30)	Основна група (n=50)	Група порівняння (n=50)	p ₁	p ₂	p ₃
ІЛ-2, Пг/мл	$10,11 \pm 0,33$	$3,40 \pm 0,37$	$4,37 \pm 0,31$	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-4, Пг/мл	$2,06 \pm 0,19$	$7,63 \pm 0,37$	$6,01 \pm 0,29$	<0,05	<0,05	<0,05
ФНП- α , пкг/мл	$4,85 \pm 1,03$	$8,66 \pm 0,42$	$7,06 \pm 0,63$	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

p₁- достовірність різниці між показниками хворих на ХГС із підвищеним сумарним ССР та здорових осіб;

p₂ - достовірність різниці між показниками хворих на ХГС без підвищеного сумарного ССР та здорових осіб;

p₃ - достовірність різниці між показниками хворих на ХГС без підвищеного сумарного ССР та хворих на ХГС із підвищеним сумарним ССР.

Як показано в таблиці 2, встановлено зниження рівня ІЛ-2 в 2,97 та в 2,31 рази в пацієнтів, хворих на хронічний гепатит С із супутнім ССР та без нього відповідно, у порівнянні зі здоровими особами ($p_1, p_2 < 0,05$). Рівень ІЛ-4 навпаки був підвищеним у порівнянні з аналогічними показниками у контрольної групи в 3,70 у пацієнтів основної групи та в 2,91 рази у хворих групи порівняння ($p_1, p_2 < 0,05$). Фактор некрозу пухлин також був вищим у хворих в 1,78 та 1,45 разів у хворих на хронічний гепатит С із супутнім ССР та без нього відповідно, в порівнянні із групою фактично здорових осіб ($p_1, p_2 < 0,05$).

Аналізуючи кореляції встановили, що зростання вірусного навантаження корелювало із рівнем показників ІЛ-2 та ІЛ-4. Підвищення рівня ІЛ-4 мало прямий середньої сили кореляційний зв'язок, а рівень ІЛ-2 навпаки мав зворотній середньої сили кореляційний зв'язок із кількістю віrusу в крові (відповідно, $r=0,32$, $r= -0,34$). Це вказує на взаємозв'язок між кількістю віrusу в крові та глибиною ураження гепатоцитів, тобто активності внутрішньоклітинних запальних процесів.

Призначивши противірусну терапію із включенням препарату РНК та без нього, суттєвої різниці в клінічних проявах нами не було виявлено ні після першого, ні через 3 чи 6 місяців лікування. Після першого місяця лікування в обох групах пацієнтів найчастіше реєстрували гепатомегалію, яку діагностували в $95,0 \pm 2,2\%$

пациєнтів, а також болі в правому підребер'ї та суглобах, на які скаржилися $89,0\pm3,1\%$ хворих. Астеновегетативний синдром спостерігався у $78,0\pm4,1\%$, диспесичний – у $83,0\pm3,8\%$, спленомегалія – у $27,0\pm4,4\%$ пацієнтів. Після 3 місяців терапії відмічалася більш виражена позитивна динаміка. Астеновегетативний синдром спостерігався у $73,0\pm4,4\%$, диспесичний – у $74,0\pm4,4\%$, болі в суглобах – у $83,0\pm3,8\%$, спленомегалія – у $24,0\pm4,3\%$ пацієнтів. Проте в пацієнтів хворих на ХГС найчастіше діагностували гепатомегалію та болі в правому підребер'ї ($93,0\pm2,5\%$ та $86,0\pm3,5\%$ відповідно). Порівнюючи клінічні дані, виявлені після 6 місяців лікування, все ж таки найчастіше визначалася гепатомегалія, яку діагностували в $80,0\pm4,0\%$ пацієнтів, болі в суглобах та правому підребер'ї, на які скаржилися $76,0\pm4,3\%$ та $75,0\pm4,3\%$ хворих відповідно. Диспесичний синдром встановлений у $67,0\pm4,7\%$ хворих, спленомегалія визначалася у $17,0\pm3,8\%$ пацієнтів. Астеновегетативний синдром діагностовано в $64,0\pm4,8\%$ хворих.

Аналізуючи ефективність лікування з включенням препарату РНК та без нього хворих основної групи та групи порівняння оцінювали динаміку рівнів лейкоцитів та через 1, 3 та 6 місяців терапії (рис. 1).

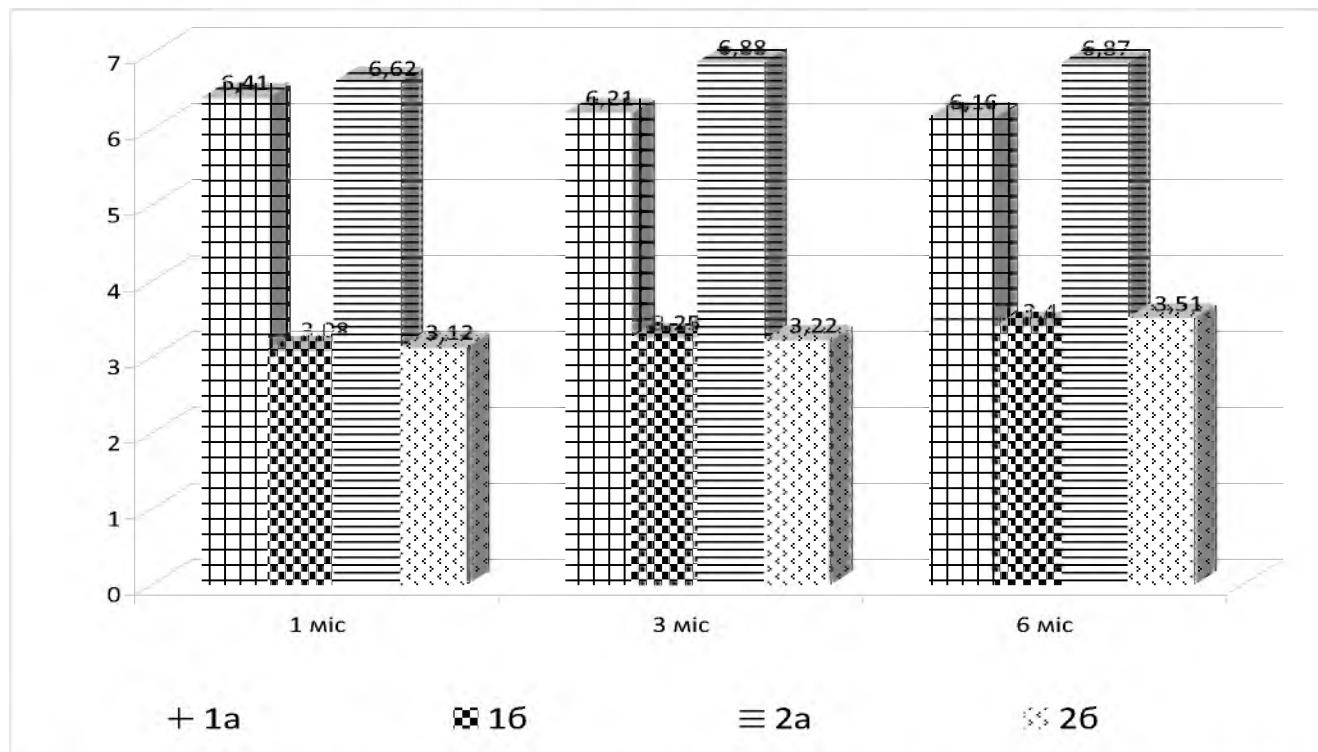


Рисунок 1. Показники лейкоцитів у хворих на хронічний гепатит С через 1, 3 та 6 місяців лікування.

Середні показники лейкоцитів на 4-й тиждень лікування в групах 1б та 2б були достовірно нижчі від показників у групах 1а та 2а та склали $(3,08\pm0,07)\times10^9/\text{l}$ та $(3,12\pm0,07)\times10^9/\text{l}$ проти $(6,41\pm0,18)\times10^9/\text{l}$ та $(6,62\pm0,22)\times10^9/\text{l}$ відповідно ($p<0,05$). Через 3 місяці в групах 1б та 2б кількість лейкоцитів була знижена до рівня $(3,25\pm0,07)\times10^9/\text{l}$ та $(3,22\pm0,07)\times10^9/\text{l}$, а в групах 1а та 2а залишалася в межах норми $(6,21\pm0,18)\times10^9/\text{l}$ та $(6,88\pm0,22)\times10^9/\text{l}$ ($p<0,05$). Через 6 місяців кількість лейкоцитів в групах 1б та 2б була достовірно нижча від показників в групах 1а та 2а

$(3,40 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л}$ та $(3,51 \pm 0,07) \times 10^9/\text{л}$ проти $(6,16 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л}$ та $(6,87 \pm 0,23) \times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$).

Через 1, 3 та 6 місяців лікування в групах пацієнтів, які не отримували препарат РНК, рівні тромбоцитів також залишалися достовірно нижчими, ніж у пацієнтів, що отримували препарат РНК ($p < 0,05$) (рис. 2).

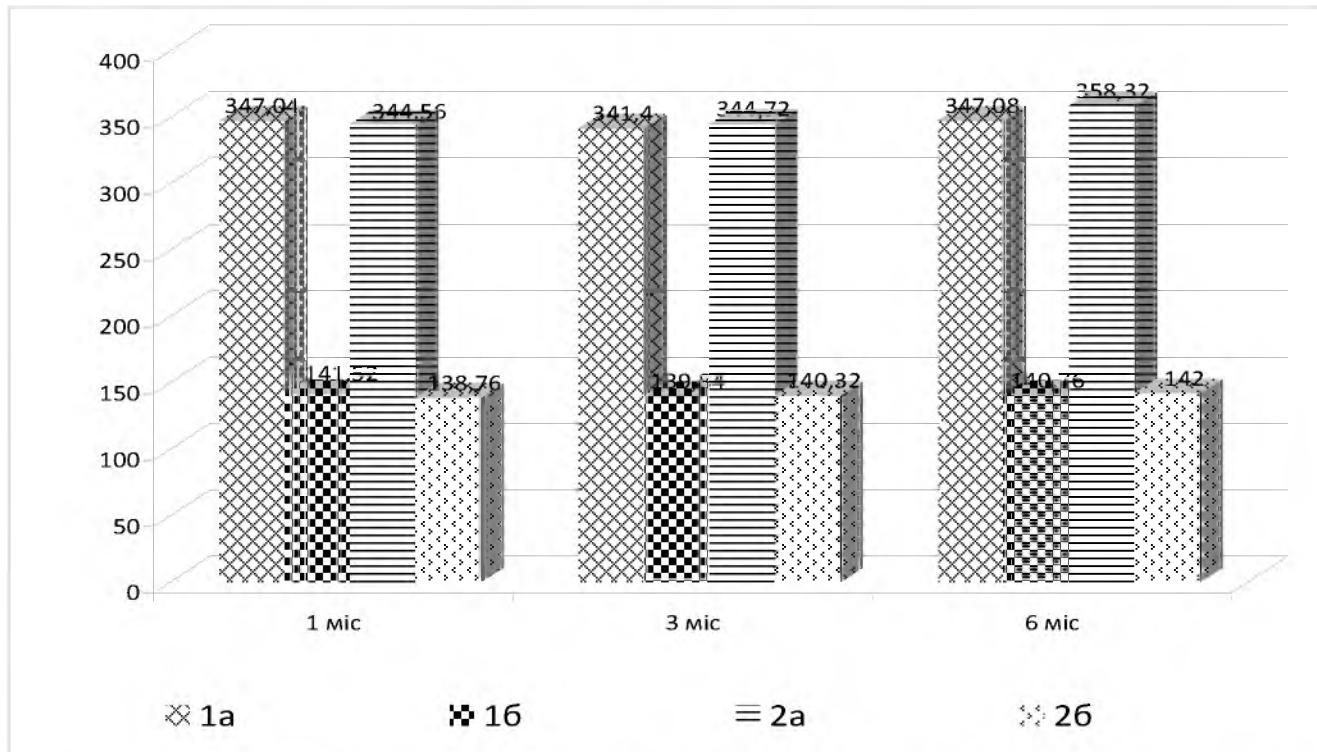


Рисунок 2. Показники тромбоцитів у хворих на хронічний гепатит С через 1, 3 та 6 місяців лікування.

Рівень тромбоцитів через 1 місяць лікування складав $(141,52 \pm 3,21) \times 10^9/\text{л}$ та $(138,76 \pm 1,60) \times 10^9/\text{л}$ у групах що не отримували додатково препарат РНК (16 та 26), а в групах 1а та 2а – $(347,04 \pm 13,51) \times 10^9/\text{л}$ та $(344,56 \pm 10,89) \times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$). Через 3 місяці в групах 16 та 26 кількість тромбоцитів була знижена до рівня $(139,84 \pm 1,52) \times 10^9/\text{л}$ та $(140,32 \pm 1,14) \times 10^9/\text{л}$, а групах 1а та 2а рівні тромбоцитів складали $(341,40 \pm 11,72) \times 10^9/\text{л}$ та $(344,72 \pm 10,16) \times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$). Після 6 місяців лікування рівень тромбоцитів в досліджуваних групах також достовірно відрізнявся, так в групах 16 та 26 він складав $(140,76 \pm 1,21) \times 10^9/\text{л}$ та $(142,00 \pm 1,96) \times 10^9/\text{л}$, в групах 1а та 2а $(347,08 \pm 10,11) \times 10^9/\text{л}$ та $(358,32 \pm 7,71) \times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,05$). До початку дослідження та впродовж 6 місяців лікування, кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та ШОЕ у хворих на ХГС залишалися в межах нормальних значень та достовірно не відрізнялися порівняно зі здоровими особами ($p > 0,05$).

Дані біохімічного обстеження засвідчили, що після 6 місяців лікування в біохімічних показниках обох груп пацієнтів достовірної різниці не виявили, хоча показник нормалізувалися. Так, достовірно знизилися рівні загального та прямого білірубіну, а також активність амінотрансфераз, порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$). Рівень загального білірубіну в групах 1а та 16 знизився до рівня

($16,20 \pm 0,60$) мкмоль/л та ($16,71 \pm 0,55$) мкмоль/л, в групах 2а та 2б – ($15,45 \pm 0,56$) мкмоль/л та ($15,71 \pm 0,60$) мкмоль/л відповідно. Показник прямого білірубіну після лікування також був в межах нормальних значень, так в групах 1а та 1б знизився до ($3,95 \pm 0,19$) мкмоль/л та ($3,68 \pm 0,19$) мкмоль/л, в групах 2а та 2б – ($4,16 \pm 0,25$) мкмоль/л та ($4,21 \pm 0,22$) мкмоль/л відповідно.

Відмічалося зниження активності АлАТ в групах 1а та 1б до ($0,50 \pm 0,03$) ммоль/год \times л та ($0,42 \pm 0,04$) ммоль/год \times л, а в групах 2а та 2б – ($0,47 \pm 0,04$) ммоль/год \times л та ($0,45 \pm 0,03$) ммоль/год \times л відповідно. Активність АсАТ теж була знижена у всіх пацієнтів – ($0,37 \pm 0,03$) ммоль/год \times л та ($0,35 \pm 0,02$) ммоль/год \times л в групах 1а та 1б, в групах 2а та 2б активність була на рівні ($0,38 \pm 0,02$) ммоль/год \times л та ($0,34 \pm 0,03$) ммоль/год \times л відповідно. Необхідно зазначити, що після 6 місяців лікування достовірної різниці між вищепереліканими показниками досліджуваних груп не виявлено ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що додавання до противірусної терапії препарату РНК мало позитивний вплив на показники загального холестерину, тригліцеридів та глюкози в пацієнтів із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком. Так, через 6 місяців лікування в 1а групі спостерігалося достовірне зниження рівнів загального холестерину та тригліцеридів порівняно з групою 1б ($p < 0,05$). Середні показники загального холестерину в 1а групі склали ($4,45 \pm 0,21$) ммоль/л, у групі 1б ($5,03 \pm 0,16$) ммоль/л ($p < 0,05$), рівень тригліцеридів – ($1,32 \pm 0,09$) ммоль/л та ($1,73 \pm 0,10$) ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). Рівень глюкози в пацієнтів 1а групи був ($4,87 \pm 0,20$) ммоль/л проти ($5,40 \pm 0,17$) ммоль/л у пацієнтів 1б групи ($p < 0,05$). Тоді як до початку дослідження та впродовж 6 місяців лікування, рівні загального холестерину, тригліцеридів та глюкози, у хворих на ХГС без сумарного серцево-судинного ризику, залишалися в межах нормальних значень та достовірно не відрізнялися порівняно зі здоровими особами ($p > 0,05$). Досягнення нормалізації ліпідного та вуглеводного обмінів є важливим предиктором позитивної динаміки в лікуванні хворих із наявним підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком.

Аналізуючи ефективність противірусної терапії, слід зазначити, що додаткове включення препаратору рибонуклеїнової кислоти має певний вплив на рівень віремії. Так, РВВ спостерігалася в $66,0 \pm 6,7\%$ пацієнтів, які отримували препарат РНК, тоді як у групі пацієнтів, які не отримували препарат РНК у $42,0 \pm 7,0\%$, ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний прогноз терапії. У $32,0 \pm 6,6\%$ пацієнтів, які отримували додатково препарат РНК, спостерігалася швидка вірусологічна відповідь (у групі пацієнтів, які не отримували препарат РНК – $18,0 \pm 5,4\%$, ($p > 0,05$)). Стійка вірусологічна відповідь виявлена в $36,0 \pm 6,8\%$ пацієнтів, які отримували препарат РНК (у групі пацієнтів, які не отримували – $26,0 \pm 6,2\%$, ($p > 0,05$)).

Після закінчення терапії, для оцінки ефективності корекції лікування хворих на хронічний гепатит С, ми проаналізували динаміку рівнів ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП-α. Так, у групах пацієнтів, які отримували препарат рибонуклеїнової кислоти в складі комплексної терапії, спостерігалася достовірна різниця цих показників порівняно з такими до лікування ($p < 0,05$) та порівняно з групами пацієнтів, які не отримували препарат РНК ($p < 0,05$) (рисунок 3).

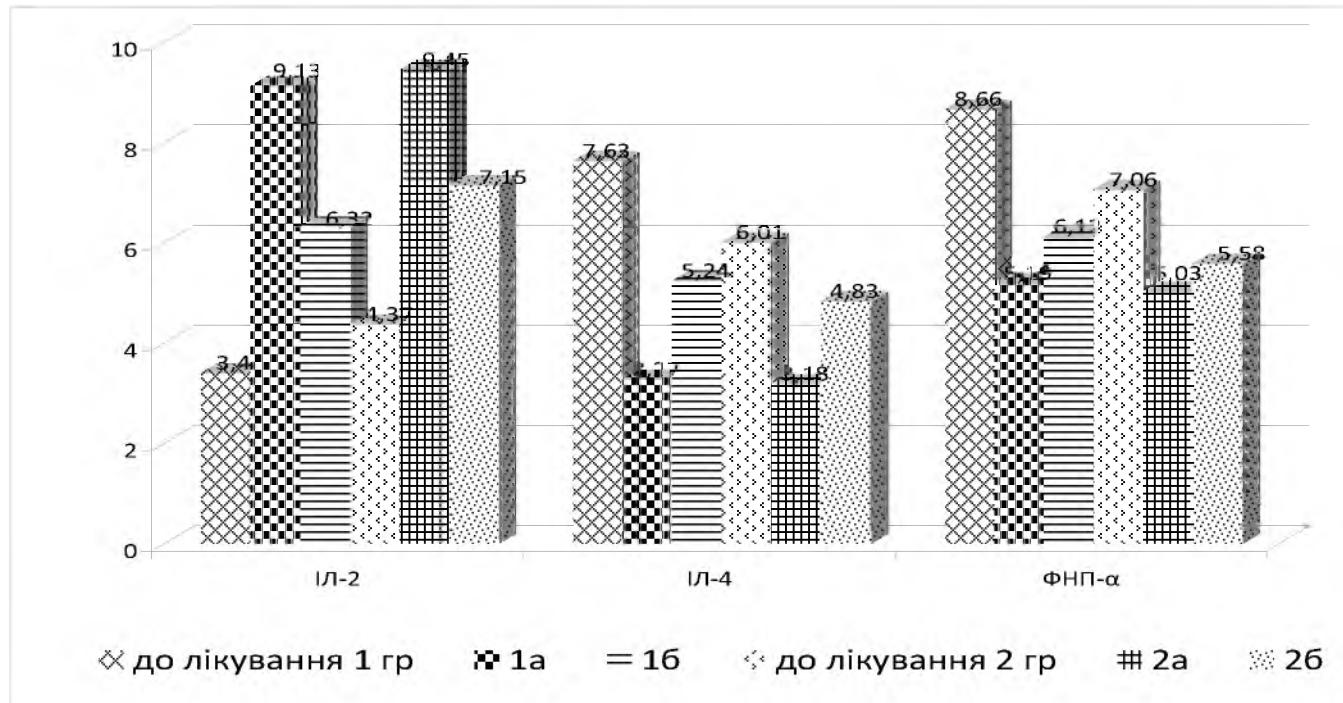


Рисунок 3. Показники ІЛ-2, ІЛ-4, ФНП- α у хворих на хронічний гепатит С через 6 місяців лікування.

Як видно на рисунку 3, рівень ІЛ-2 у хворих на ХГС із підвищеним сумарним ССР (групи 1а та 1б) збільшився в порівнянні із рівнем до лікування в 2,68 та 1,85 разів відповідно ($p<0,05$). У пацієнтів, які отримували в складі комплексної терапії препарат РНК через 6 місяців лікування рівень ІЛ-2 збільшився в порівнянні з пацієнтами 1б групи в 1,44 рази ($p<0,05$). Рівень ІЛ-4 у пацієнтів 1а та 1б груп навпаки знизився в порівнянні з рівнем до лікування у 2,33 та 1,45 разів відповідно ($p<0,05$). Слід зазначити, що в пацієнтів, які отримували препарат РНК рівень ІЛ-4 після 6 місяців лікування був у 1,6 разів нижче, ніж у пацієнтів без нього ($p<0,05$). У пацієнтів 1а та 1б груп рівень ФНП- α в порівнянні з рівнем до лікування також знизився у 1,67 та 1,39 разів відповідно ($p<0,05$). У пацієнтів, які отримували в складі комплексної терапії препарат рибонуклеїнової кислоти, через 6 місяців лікування рівень ФНП- α в порівнянні з пацієнтами 1б групи достовірно не відрізнявся, та знизився у 1,2 рази ($p>0,05$). У хворих на ХГС без сумарного ССР встановлено, що рівень ІЛ-2 у пацієнтів 2а та 2б груп збільшився в порівнянні із рівнем до лікування у 2,16 та 1,63 разів відповідно ($p<0,05$). У пацієнтів, які отримували в складі комплексної терапії препарат РНК (2а група) через 6 місяців лікування рівень ІЛ-2 збільшився в порівнянні із пацієнтами 2б групи в 1,32 рази ($p<0,05$). Рівень ІЛ-4 у пацієнтів 2а та 2б груп навпаки знизився в порівнянні з рівнем до лікування у 1,89 та 1,24 разів відповідно ($p<0,05$). Слід зазначити, що у пацієнтів 2а групи рівень ІЛ-4 після 6 місяців лікування був у 1,51 разів нижче, ніж у пацієнтів 2б групи ($p<0,05$). У пацієнтів 2а та 2б груп рівень ФНП- α в порівнянні із рівнем до лікування також знизився в 1,4 та 1,26 разів відповідно ($p<0,05$). У хворих, які отримували в складі комплексної терапії препарат рибонуклеїнової кислоти, через 6 місяців лікування рівень ФНП- α знизився в 1,1 рази в порівнянні з

пацієнтами 2б групи та достовірно не відрізнявся ($p>0,05$). Також слід відмітити, що в пацієнтів, які отримували в складі комплексної терапії препарат РНК рівні ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП- α достовірно не відрізнялися від рівнів здорових осіб ($p>0,05$).

Отже, отримані дані свідчать про те, що доповнення протокольного лікування хворих на ХГС із супутнім підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком препаратом РНК на фоні противірусної терапії є необхідною, бо забезпечує позитивний вплив на відновлення рівнів вуглеводного та ліпідного обмінів і балансу цитокінів. Зазначена корекція лікування сприяє зниженню рівнів ІЛ-4 і ФНП- α та підвищенню рівня ІЛ-2, зменшує частоту розвитку інтерфероніндукованих лейко- та тромбоцитопенії, вірусне навантаження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в поглиблений уявлення про клініко-лабораторні особливості ХГС за наявності підвищеного сумарного серцево-судинного ризику шляхом комплексного вивчення клінічних, біохімічних та імунологічних показників, що дало змогу оптимізувати лікування таких хворих.

1. В останні роки значно зросла частка осіб, в яких є підвищені ризики виникнення серцево-судинної патології. Одними із доведених факторів ризику, які мають негативний вплив на перебіг ХГС, є підвищення артеріального тиску, підвищення рівня глюкози в крові, надмірна вага, тютюнопаління, похилий вік пацієнта. У 46 % осіб з підвищеним артеріальним тиском виявляють надмірну вагу; у 67 % – гіперхолестеринемію, у кожного 4-го – низький вміст холестерину ЛПВЩ; у кожного 5-го – гіпертригліцидемію. Підвищений ризик серцево-судинної патології може суттєво знижувати шанси на досягнення стійкої вірусологічної відповіді при проведенні стандартної ПВТ, тобто стати негативним предиктором ефективності лікування.

2. У хворих на ХГС із факторів сумарного серцево-судинного ризику найчастіше відзначалися помірна гіперглікемія (у $62,0\pm6,9\%$ хворих) та збільшення обводу талії (у $56,0\pm7,0\%$ хворих). Наявність факторів ризику обумовило певні особливості перебігу ХГС: частіше реєструвалися дратливість (42,0 % проти 20,0 %, $p<0,05$), запаморочення (50,0 % проти 30,0 %, $p<0,05$), головний біль (90,0 % проти 66,0 %, $p<0,05$), більший рівень білірубінemії ($p<0,05$), вища виразність цитолітичного синдрому ($p<0,05$), мезенхімально-запальної реакції ($p<0,05$) та вищий рівень креатиніну крові ($p<0,05$), порівняно з хворими на ХГС без підвищеного сумарного серцево-судинного ризику.

3. Наявність підвищеного сумарного серцево-судинного ризику у хворих на хронічний гепатит С потенціює гіперпродукцію ІЛ-4 ($p<0,05$) й ФНП- α ($p<0,05$) та зниження вмісту ІЛ-2 ($p<0,05$) у сироватці крові, порівняно з пацієнтами без супутнього серцево-судинного ризику. Рівень вірусного навантаження мав пряму кореляцію з кількісним вмістом ІЛ-2 ($r=0,32$, $p<0,05$) та зворотну кореляцію з кількісним вмістом ІЛ-4 ($r= -0,34$, $p<0,05$) у сироватці крові.

4. Доповнення противірусної терапії хворих на ХГС препаратом рибонуклеїнової кислоти коригує інтерфероніндуковані лейко- та тромбоцитопенію як в основній групі, так і в групі порівняння. Вже через 1 місяць від початку

лікування противірусними препаратами без препарату РНК в 1б та 2б групах спостерігається достовірне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів, тоді як в групах, які отримують препарат рибонуклеїнової кислоти, ці показники залишаються в межах норми ($p<0,05$). Через 3 та 6 місяців лікування в групах пацієнтів, які не отримують препарат РНК, рівні лейкоцитів та тромбоцитів залишаються достовірно нижчими, ніж у пацієнтів, які отримують препарат РНК ($p<0,05$).

5. Підтверджено ефективність препаратору, який містить рибонуклеїнову кислоту, на позитивну динаміку біохімічних показників вуглеводного та ліпідного видів обміну (холестерин, тригліцериди, глюкоза) у хворих на хронічний гепатит С із супутнім підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком ($p<0,05$).

6. Включення препаратору РНК у комплексне лікування хворих основної групи та групи порівняння сприяє достовірному зниженню рівнів ІЛ-4 та підвищенню рівня ІЛ-2 через 6 місяців лікування порівняно з такими до лікування ($p<0,05$) та з групами пацієнтів, які не отримують препарат РНК ($p<0,05$). Через 6 місяців терапії рівень ФНП- α у всіх досліджуваних групах достовірно знижується порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$), незалежно від прийому препаратору РНК. Після 6 місяців лікування в пацієнтів, які отримували в складі терапії препаратор РНК, рівні ІЛ-2, ІЛ-4 та ФНП- α нормалізувались та достовірно не відрізнялися від рівнів здорових осіб ($p>0,05$).

7. Доповнення противірусної терапії препаратором РНК дозволило досягнути ранньої вірусологічної відповіді в 33 хворих ($66,0\pm6,7\%$), а без доповненої терапії рання вірусологічна відповідь була досягнута в 21 хворого ($42,0\pm7,0\%$) ($p<0,05$). Тоді як кількість пацієнтів, які мали швидку вірусологічну відповідь та стійку вірусологічну відповідь, достовірно не відрізнялася у хворих як з препаратором РНК, так і без нього ($p>0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для встановлення підвищеного сумарного серцево-судинного ризику у хворих на хронічний гепатит С рекомендовано вимірювати артеріальний тиск і окружність талії, визначати рівень глюкози плазми крові натще, а також ліпідемію (загальний холестерин, тригліцериди).

2. Для оптимізації комплексної терапії хворих на хронічний гепатит С із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком доцільно призначати препаратор рибонуклеїнової кислоти в дозі 1,5 г/д, упродовж 6 місяців.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙ

1. Ткачук З. Ю. Застосування препаратору Нуклекс в терапії гепатиту С / З. Ю. Ткачук, Б. М. Дикий, О. Є. Кондрин, О. Я. Пришляк, Н. В. Васкул // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14. – № 4. – С. 200 – 203. (Здобувачка проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).

2. Dykyi B. Treatment patients with hepatitis C using Nuclex / B. Dykyi, Z. Tkachuk, N. Vaskul, O. Kondryn, O. Pryshliak // SEPSIS. – Tom 4. – 2011. – P. 103. (Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку).

3. Васкул Н. В. Целесообразность применения препарата рибонуклеиновой кислоты в комплексном лечении больных с хроническим гепатитом С / Н. В. Васкул // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – № 4 (11). – С. 125 – 130. (Здобувачка проводила клінічні обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів, підготувала статтю до друку).

4. Пришляк О. Я. Зміни деяких імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічний гепатит С із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком та їх лікувальна корекція / О. Я. Пришляк, Н. В. Васкул // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т.22. – №3 (частина 2). – С. 58 – 60. (Здобувачка проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).

5. Vaskul N. V. Changes of some clinical-laboratory parameters in patients with chronic hepatitis C, depending on the presence of cardiovascular risks / N.V. Vaskul // The Pharma Innovation Journal 2015; 4(9): 57 – 59. (Автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів).

6. Васкул Н. В. Динамика изменения гематологических и биохимических показателей у больных с хроническим гепатитом С с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии под влиянием препарата рибонуклеиновой кислоты / Н. В. Васкул // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №4 (15). – С. 78 – 83. (Здобувачка проводила клінічні обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів, підготувала статтю до друку).

7. Васкул Н. В. Особливості лікування хворих на хронічний гепатит С з використанням препарату «Нуклекс» / Н. В. Васкул, А. Л. Процик // Тези доповідей звітної науково-практичної конференції лікарів-інтернів 2010-2011 н.р. (квітень, 2011 р., м. Івано-Франківськ). – С. 20 – 21. (Автором здійснена інтерпретація результатів дослідження).

8. Дикий Б. М. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні противірусного препарату Нуклекс / Б. М. Дикий, З. Ю. Ткачук, О. Я. Пришляк, І. Г. Грижак, О. Є. Кондрин, Н. В. Васкул // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (19-20 травня 2011 р., м. Суми). – Тернопіль, ТДМУ: Укрмедкнига, 2011. – С. 17 – 18. (Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).

9. Васкул Н. В. Оптимізація лікування хворих на хронічний гепатит С / Н. В. Васкул // Тези 81 науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації у наукових розробках молодих вчених» (29-30 березня 2012 р., м. Івано-Франківськ). – Івано-Франківськ: ІФНМУ. – С. 33. (Автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів).

10. Васкул Н. В. Ефективність препарату рибонуклеїнової кислоти в комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит С / Н. В. Васкул, О. Є. Кондрин, О. В. Копчак // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи» (3-4 жовтня 2013 р., м. Харків, Україна) – С. 45 – 47. (Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).

11. Васкул Н. В. Оцінка ефективності лікування хворих на ХГС з використанням препарату рибонуклеїнової кислоти / Н. В. Васкул, О. Є. Кондрин, А. Л. Процик // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України на тему «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» (3-4 жовтня 2013 р., м. Алушта (Ар Крим)) – С. 22 – 23. (*Автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів.*)
12. Васкул Н. В. Препарат рибонуклеїнової кислоти в лікуванні хворих на хронічний гепатит С / Н. В. Васкул // Матеріали XI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (17-18 квітня 2014 р., м. Харків, Україна) – С. 114. (*Автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів.*)
13. Пришляк А. Я. Лечение больных на хронический гепатит С препаратом рибонуклеиновой кислоты / А. Я. Пришляк, Н. В. Васкул, Т. А. Никифорова, О. Е. Кондрин, О. В. Копчак, И. И. Гринчишин // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (24-25 квітня 2014 р., м. Київ, Україна) – С. 51 – 52. (*Здобувачко. проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку.*)
14. Васкул Н. В. Особливості комплексного лікування хворих на хронічний гепатит С / Н. В. Васкул, О. Я. Пришляк, В. Ф. Пюрик // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленум Асоціації інфекціоністів України «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (жовтня 2014 р., м. Харків, Україна) – С. 41 – 42. (*Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку.*)
15. Васкул Н. В. Изменения некоторых биохимических показателей у больных с хроническим гепатитом С с применением препарата рибонуклеиновой кислоты в комплексном лечении / Н. В. Васкул, А. Я. Пришляк // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (9-10 квітня 2015 р., м. Київ, Україна) – С. 18 – 19. (*Автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів.*)
16. Васкул Н. В. Зміни біохімічних показників у хворих на хронічний гепатит С під впливом комплексного лікування з включенням препарату рибонуклеїнової кислоти / Н. В. Васкул, Т. О. Нікіфорова, О. Я. Пришляк // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної науки» (6-7 березня 2015 р., м. Київ, Україна) – С. 30 – 31. (*Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку.*)
17. Васкул Н. В. Ефективність комплексного лікування хворих на хронічний гепатит С з включенням препарату рибонуклеїнової кислоти / Н. В. Васкул, М. В. Дем'янчук // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інновації в медицині» (12-13 березня 2015 р., м. Івано-Франківськ, Україна) – С.49. (*Автором проведено інтерпретація результатів дослідження.*)
18. Васкул Н. В. Використання препарату рибонуклеїнової кислоти у комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит С / Н. В. Васкул // Матеріали

XIX Міжнародного медичного конгресу (27-29 квітня 2015 р., м. Тернопіль, Україна) – С. 121. (*Автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів.*)

АНОТАЦІЯ

Васкул Н. В. Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту С у пацієнтів із підвищеним сумарним ризиком серцево-судинної патології та лікувальна корекція. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2016.

У дисертаційній роботі проведено практичне обґрунтування вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком на основі вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу шляхом використання в комплексному лікуванні препарату рибонуклеїнової кислоти.

Проведені клінічні, загальні лабораторні, біохімічні, молекулярно-генетичні, імунологічні та статистичні методи дослідження показали вищий рівень білірубінемії, більш виражений цитолітичний синдром, мезенхімально-запальну реакцію та вищий рівень креатиніну крові а також більш виражену вірусологічну активність процесу в печінці у хворих на ХГС із підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком. Виявлено, що у цих хворих порушення в системі цитокінів більш виражені за рахунок нижчого вмісту ІЛ-2 та вищих рівнів вмісту ІЛ-4 й ФНП-α у сироватці крові, порівняно з пацієнтами без супутнього серцево-судинного ризику. Зростання вірусного навантаження прямо корелювало з рівнем ІЛ-2 ($r=0,32$) та мало зворотну кореляцію з рівнем ІЛ-4 ($r= -0,34$).

Доведено, що доповнення противірусної терапії хворих на ХГС з підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком препаратом рибонуклеїнової кислоти сприяло зниженню частоти основних клінічних синдромів та симптомів (загальна слабкість, головний біль, запаморочення, емоційна лабільність), позитивно впливало на динаміку біохімічних показників підвищеного сумарного серцево-судинного ризику (холестерин, тригліцириди, глукоза), зменшувало частоту розвитку інтерферон-індукованих лейко- та тромбоцитопенії, мало певний позитивний вплив на елімінацію вірусу гепатиту С з організму, а також сприяло відновленню цитокінового балансу.

Ключові слова: хронічний гепатит С, підвищений сумарний серцево-судинний ризик, препарат рибонуклеїнової кислоти, цитокіни, гематологічні показники.

АННОТАЦИЯ

Васкул Н. В. Клинические особенности течения хронического гепатита С у пациентов с повышенным суммарным риском сердечно-сосудистой патологии и лечебная коррекция. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2016.

В диссертационной работе проведено практическое обоснование решения актуальной научной задачи, которая заключается в повышении эффективности лечения больных хроническим гепатитом С с повышенным суммарным сердечно-сосудистым риском на основе изучения клинико-лабораторных особенностей течения путем использования в комплексном лечении препарата рибонуклеиновой кислоты.

Проведенные клинические, общие лабораторные, биохимические, молекулярно-генетические, иммунологические и статистические методы исследования доказали высокий уровень билирубинемии, более выраженный цитолитический синдром, мезенхимально-воспалительную реакцию и высокий уровень креатинина крови, а также более выраженную вирусологическую активность процесса в печени и дисбаланс уровней цитокинов у больных хроническим гепатитом С с повышенным суммарным сердечно-сосудистым риском. Установлено, что у больных ХГС из факторов суммарного сердечнососудистого риска чаще всего отмечались умеренная гипергликемия (у $62,0 \pm 6,9\%$ больных) и увеличение окружности талии (у $56,0 \pm 7,0\%$ больных).

Впервые выявлено, что у больных ХГС с сопутствующим сердечно-сосудистым риском более выраженные нарушения в системе цитокинов: уровень ИЛ-2 в основной группе был в 1,28 раз ниже, чем в группе сравнения, а уровни ИЛ-4 и ФНО- α , наоборот были выше в 1,27 и 1,22 раз у пациентов с повышенным ССР по сравнению с больными, у которых этот риск отсутствовал. Возрастание вирусной нагрузки прямо коррелировало с уровнем ИЛ-2 ($r = 0,32$), и имело обратную корреляцию с уровнем ИЛ-4 ($r = -0,34$).

Доказано, что сочетание препарата рибонуклеиновой кислоты в комплексе со стандартной противовирусной терапией (интерферон, рибавирин) у больных ХГС с повышенным суммарным сердечно-сосудистым риском, оказывает положительное влияние на клиническое течение хронического гепатита С, способствует снижению частоты основных клинических синдромов и симптомов (общая слабость, головная боль, головокружение, эмоциональная лабильность), положительно влияет на динамику биохимических показателей повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска (холестерин, триглицериды, глюкоза). Установлено, что предложенная терапия корректирует побочное действие противовирусной терапии, уменьшает частоту развития интерферон-индуцированной лейкопении и тромбоцитопении. Поскольку через 1 месяц лечения противовирусными препаратами, у пациентов получавших только ПВТ, наблюдалось снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов, в то время как у больных, которые получали дополнительно препарат РНК, эти показатели оставались в пределах нормы. Через 3 и 6 месяцев лечения в группах пациентов, не получающих препарат РНК, уровни лейкоцитов и тромбоцитов остаются достоверно ниже, чем у пациентов, получающих препарат рибонуклеиновой кислоты.

Анализируя эффективность противовирусной терапии, следует отметить, что дополнительное включение препарата рибонуклеиновой кислоты имеет определенное влияние на уровень виремии. Так, РВО наблюдался у $66,0 \pm 6,7\%$ пациентов получавших препарат РНК, тогда как в группе пациентов, не получавших

препарат РНК, этот показатель составил – $42,0 \pm 7,0\%$, что свидетельствует о положительном прогнозе терапии.

В лабораторных условиях доказано, что дополнение противовирусной терапии больным ХГС с повышенным суммарным сердечнососудистым риском препаратом рибонуклеиновой кислоты оказывает положительное влияние на восстановление цитокинового баланса. Данное лечение способствует достоверному снижению уровней ИЛ-4, и повышению уровня ИЛ-2 через 6 месяцев лечения, по сравнению с таковыми до лечения, и с группами пациентов, не получающих препарат РНК. Через 6 месяцев терапии уровень ФНО- α во всех исследуемых группах достоверно снижается по сравнению с показателями до лечения независимо от приема препарата РНК. После 6 месяцев лечения у пациентов, получавших в составе терапии препарат РНК, уровни ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- α нормализовались и достоверно не отличались от уровней у здоровых лиц.

Ключевые слова: хронический гепатит С, повышенный суммарный сердечно-сосудистый риск, препарат рибонуклеиновой кислоты, цитокины, гематологические показатели.

ANNOTATION

Vaskul N. V. Clinical and laboratory features of chronic hepatitis C in patients with an increased risk of total cardiovascular disease and therapeutic correction. – Manuscript.

Thesis for a Candidate's Degree of Medicine on Specialty 14.01.13 – Infectious Diseases. – SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, 2016.

The thesis represents the practical substantiation of actual scientific task, which is to improve the effectiveness of treatment of patients with chronic hepatitis C with elevated total cardiovascular risk based on the study of clinical-laboratory peculiarities of the course using the preparation of ribonucleic acid in the complex treatment.

The performed clinical, general laboratory, biochemical, molecular-genetic, immunological and statistical methods of study showed the highest level of bilirubinemia more pronounced cytolytic syndrome, mesenchymal-inflammatory reaction and higher level of blood creatinine and more pronounced virological activity of the process in the liver of patients with chronic hepatitis C with a high total cardiovascular risk. It was determined that in these patients the disorders in the system of cytokines are more pronounced due to lower level of IL-2 and higher level of IL-4 and TNF- α in the blood serum, compared with patients without concomitant cardiovascular risk. The increase in viral load directly correlated with the level of IL-2 ($r=0.32$) and had the inverse correlation with the level of IL-4 ($r=-0.34$).

It was substantiated that the addition of medicine of ribonucleic acid to the antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C with high total cardiovascular risk has helped to reduce the frequency of major clinical syndromes and symptoms (general weakness, headache, dizziness, emotional lability), positively affected the dynamics of biochemical indices of the increased total cardiovascular vascular risk (cholesterol, triglycerides, glucose), reduced the incidence of interferon-induced leuko- and thrombocytopenia, and also had a positive impact on recovery of cytokine balance.

Key-words: chronic hepatitis C, increased total cardiovascular risk, medicine of ribonucleic acid, cytokines, hematological parameters.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	– аланіамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ВГС	– вірус гепатиту С
ГС	– гепатит С
ІЛ-2	– інтерлейкін 2
ІЛ-4	– інтерлейкін 4
IФА	– імуноферментний аналіз
ПВТ	– противірусна терапія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РВВ	– рання вірусологічна відповідь
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
ССР	– серцево-судинний ризик
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин α
ХГС	– хронічний гепатит С
ШВВ	– швидка вірусологічна відповідь
AASLD	– Американська асоціація з вивчення хвороб печінки
EASL	– Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки
HCV	– вірус гепатиту С

Підписано до друку 26.08.2016. Формат 60x84/16

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 примірників. Зам. 44

Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців,
виготовників і розповсюджувачів видавничої продукції ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018, м.Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2