

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів / О.В. Олійник, А.В. Доброродній, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 119-122.

9. Доброродній А.В. Використання вітчизняної дихальної апаратури для наркозів у експериментальних тварин / А.В. Доброродній, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // XIV міжнарод. медичний конгрес студентів і молодих вчених: Матеріали конгресу. – Тернопіль, 2010. – С. 57.

10. Доброродній А.В. Характеристика кисневого гомеостазу при експериментальному ГРДС / А.В. Доброродній, С.О. Савчук, Д.О. Цетнар // XV міжнарод. медичний конгрес студентів і молодих вчених: Матеріали конгресу. – Тернопіль, 2011. – С. 260.

11. Matute-Bello G. Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies. Acute Respiratory Distress Syndrome / G. Matute-Bello, M. Matthay. – Boston, 2003. – P. 115-146.

12. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино: пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.

13. Гнатів В.В. Спосіб розрахунку об'єму кисню, необхідного для забезпечення належного основного обміну / В.В. Гнатів // Актуальні питання морфології. – Тернопіль, 1996. – С. 168-169.

14. Утверидзе Г.А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г.А. Утверидзе. – Тбилиси, 1988. – 30 с.

15. Бизенкова М.Н. Метаболические эффекты антигипоксантов в условиях острой гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, М.Г. Романцов, Н.П. Чеснокова // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 1. – С. 17-21.

OXYGEN HOMEOSTASIS DISTURBANCE AT EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN RATS AND ITS CORRECTION WITH ANTYHYPOXANTS

O.V. Oliynyk

SUMMARY. The article adduces the main indices of gas exchange in rats with experimental acute respiratory distress syndrome before and after its correction with antyhypoxants.

Key words: acute respiratory distress syndrome, gas exchange, antyhypoxants.

Отримано 29.10.2012 р.

© Рябокони Ю.Ю., 2012

УДК 616.36-002-031.63-036.12-018.74

Ю.Ю. Рябокони

СТАН ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ HCV-ІНФЕКЦІЮ З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

Запорізький державний медичний університет

Досліджено ендотеліязалежну функцію ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності та ступеня позапечінкових проявів. Показано, що розвиток прогресування ендотеліальної дисфункції відіграє значну роль в маніфестації клінічних ознак позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції. У хворих на хронічний гепатит С біохімічні та інструментальні ознаки ендотеліальної дисфункції виникають раніше за клінічні прояви позапечінкових уражень. Клінічна маніфестація позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції супроводжується найбільш вираженою дисфункцією ендотелію, що підтверд-

жується високим вмістом ендотеліну-1, низьким рівнем нітритів у сироватці крові та зменшенням реактивної гіперемії плечової артерії.

Ключові слова: HCV-інфекція, позапечінкові прояви, ендотеліальна дисфункція.

За останні роки стало відомо, що HCV-інфекції належить особлива роль в розвитку позапечінкових (ПП) уражень. Це твердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектру. За даними різних досліджень, частота ПП проявів складає від 40 до 74 % [1, 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 [3, 4]. У ряду пацієнтів ПП ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [5]. ПП прояви хронічної HCV-інфекції можуть перебігати як латентно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці, а в ряді випадків визначати прогноз захворювання [6, 7].

У розвитку змішаної криоглобулінемії (КГЕ) роль HCV як провідного етіологічного чинника підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану КГЕ (від 63 до 93 %), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в криопреципітатах, у тому числі в концентраціях, в сотні або тисячі разів перевищуючих концентрації в супернатантах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [8, 9]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органа або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній КГЕ [10]. Змішана КГЕ виявляється у більшості хворих на ХГС, проте тривало має безсимптомний перебіг. На сьогодні відомо, що клінічні прояви виникають у половини хворих зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера, постійно поповнюючись новими синдромами [11]. Для таких ПП проявів як гематологічні (В-клітинна неходжкінська лімфома, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпері гіпотиреоз, цукровий діабет 2-го типу), шкірні (червоний плоский лишай, вузлувата еритема, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена, виразки рогової) є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [12, 13].

Одним з універсальних механізмів патогенезу багатьох синдромів і захворювань є порушення функції ендотелію. З одного боку, при хронічному гепатиті С (ХГС) у формуванні ендотеліальної дисфункції певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого КГЕ-васкуліту – запального ураження дрібних судин, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних депозитів, основою яких є криоглобуліни. З іншого боку, доведена можливість низького рівня реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [3, 12, 14].

На сьогодні ендотелій розглядають як потужний автокринний, паракринний й ендокринний

орган загальною масою близько 2 кг та сумарною площею ендотеліальних клітин 900 м², дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь-якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання [15, 16]. Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема NO, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1 [17]. Взаємовідносини ендотеліну-1 та NO регулюють безпосередньо самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції [18]. Ендотелій залежна вазодилатація визначається станом м'язової тканини оболонки судин та їх іннервації, а також ступенем еластичності судинної стінки [19].

NO є надпотужним з відомих вазодилататорів, до того ж у судинах малого калібру він синтезується в більших концентраціях, ніж в крупних [20]. Тривалість життя молекули NO складає до 6 секунд, тому, як правило, в крові визначають лише стабільні метаболіти [21]. Ендотеліальний NO пригнічує адгезію тромбоцитів, сприяє дезагрегації тромбоцитів, негативно впливає на зв'язування фібриногену [22]. Встановлено, що NO також інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, пригнічує міграцію ендотеліальних клітин і проліферацію міоцитів, сприяючи підтримці судинних репаративних механізмів [23].

Ендотелін-1 на сьогодні вважається найпотужнішим вазоконстриктором, що здатний впливати на судинний базальний тонус, збільшувати тонус міоцитів та потенціювати вазоконстрикторну дію катехоламінів. Ендотелін-1 синтезують лише ендотеліальні клітини артерій [18]. Ендотелін-1 є пептидом з молекулярною масою 2492 D, який у фізіологічних концентраціях викликає вивільнення факторів релаксації, а у вищих концентраціях активує рецептори на гладком'язових клітинах, стимулюючи вазоконстрикцію. Ендотелін-1 здатний пригнічувати системні ефекти NO [24]. В разі зниження синтезу NO при розвитку ендотеліальної дисфункції ендотелін-1 сприяє вазоконстрикції та проліферації міоцитів [25]. Дефіцит NO є фактором, що стимулює ендотелій судин, що в подальшому призводить до спазму судин, погіршення кровообігу в печінці та тканинної гіпоксії, що, у свою чергу, є потужним механізмом активації фіброгенезу [26]. Тривале зниження NO може сприяти прогресуванню хронічного процесу в печінці та погіршенню біохімічних показників [27].

У сучасній літературі, крім біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, одним з найінформа-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тивніших є метод інструментальної оцінки функції ендотелію – ультразвукове дослідження (УЗД) ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, що з високим ступенем вірогідності відображає стан вазорегулюючої функції судинного ендотелію [28-30]. Принцип методу полягає в тому, що до активації ендотеліального механізму призводить подразнення ендотелію внаслідок деформації судинної стінки в момент «гемодинамічного удару», який виникає при швидкій декомпресії просвіту артерії. У відповідь на це виділяється ряд ендотеліозалежних вазоактивних медіаторів.

Значна роль дисфункції ендотелію в розвитку різних патологічних станів, наявність лише поодиноких наукових досліджень щодо ролі ендотелію при хронічних гепатитах [31, 32], нез'ясованість клініко-патогенетичної ролі порушень функції ендотелію в розвитку системних проявів хронічної HCV-інфекції обумовили напрямок нашого дослідження.

Мета роботи – визначити зміни параметрів ендотеліозалежної функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності та ступеня виразності позапечінкових проявів.

Пацієнти і методи

Під спостереженням в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні було 68 хворих на ХГС. Серед обстежених чоловіків було 37, жінок – 31. Вік хворих коливався від 28 до 62 років, в середньому склав $(42,3 \pm 1,4)$ років. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу склала $(3,9 \pm 0,5)$ років. Генотипування HCV проведено 40 пацієнтам: превалювали 1-ий генотип (22 – 55 %) та 3-ій генотип вірусу (14 – 35 %), рідше реєструвався 2-ий генотип – у 4 (10 %) хворих. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою. Хворі на ХГС були розділені на групи: I група – 16 хворих, які не мали клініко-лабораторних ознак ПП проявів ХГС; II група – 14 пацієнтів з наявністю лише біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної КГЕ; III група – 38 хворих з наявністю клініко-лабораторних ознак ПП проявів хронічної HCV-інфекції. Контрольну групу склали 15 здорових осіб.

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; а також вміст нітритів, що є кінцевими стабільними метаболітами NO. Методом імуноферментного аналізу визначали кількісний вміст ендотеліну-1 в сироватці крові за методикою, запропонованою виробником (DRG, USA). Спеціальні лабораторні дослідження

проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (завідувач – д. мед. н., проф. А.В. Абрамов).

Функціональний стан судинної системи визначали на основі реакції плечової артерії на стимули. УЗД плечової артерії проводилося згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивчення реактивності плечової артерії [28, 33] до та після тимчасової оклюзії артерії манжетю тонометра за допомогою лінійного датчику з частотою 12 МГц на апараті «MyLab50 CV» (Esaote, Італія). Ендотеліозалежну вазодилатацію розраховували як відношення змін діаметра на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, вираженого у відсотках. Згідно із загальноприйнятими стандартами, нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра більше ніж на 10 %. УЗД судин проведено асистентом кафедри сімейної медицини ЗДМУ к. мед. н. Колесником М.Ю.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0». Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці застосовували критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод χ^2 – для якісних ознак. Для оцінки міри зв'язку між ознаками використовували метод рангової кореляції з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведених досліджень виявлено, що розвиток ендотеліальної дисфункції та ступінь її виразності у хворих на ХГС залежали від появи та виразності ПП ознак захворювання. Так, серед хворих I групи, які не мали клініко-лабораторних ознак ПП уражень, лише у 6 (37,5 %) зареєстровані зміни вмісту в сироватці крові нітритів та/або вмісту ендотеліну-1, у 5 (31,3 %) відзначалося також зниження показника реактивної гіперемії плечової артерії. Проте в середньому як біохімічні показники ендотеліозалежної функції ендотелію (табл. 1), так й інструментальні параметри (табл. 2) мали лише тенденцію до змін й не відрізнялися ($p > 0,05$) від параметрів здорових осіб.

При появі у пацієнтів лабораторних ознак наявності змішаної КГЕ з підвищенням рівня кріокриту в середньому до $(2,79 \pm 0,16)$ од., проте за відсутності клінічних ознак ПП уражень (II група), зареєстровано достовірне зменшення ($p < 0,01$) вмісту в сироватці крові нітритів, що є стабільними метаболітами оксиду азоту, та збільшення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

($p < 0,01$) вмісту ендотеліну-1, порівняно зі здоровими людьми (табл. 1). За результатами УЗД судин зниження показника реактивної гіперемії плечової артерії відзначено у половини хворих цієї групи, однак в середньому цей показник залишався в межах норми (табл. 2).

чової артерії відзначено у половини хворих цієї групи, однак в середньому цей показник залишався в межах норми (табл. 2).

Таблиця 1

Біохімічні показники ендотеліозалежної функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності позапечінкових проявів ($M \pm m$)

Досліджувані особи		Нітриди, мкМ/л	Ендотелін-1, нг/мл
Здорові люди (n=15)		0,028±0,001	0,916±0,040
Хворі на ХГС	I група (n=16)	0,030±0,002	0,988±0,041
	II група (n=14)	0,024±0,001 *	1,025±0,035 *
	III група (n=38)	0,017±0,001 * .. ***	1,113±0,023 * .. ***

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05-0,01$);

** – порівняно з хворими I групи ($p < 0,01$); *** – з хворими II групи ($p < 0,05-0,01$).

Таблиця 2

Результати проби з реактивною гіперемією плечової артерії у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від наявності позапечінкових проявів ($M \pm m$)

Група хворих	Діаметр плечової артерії, мм		Реактивна гіперемія, %
	до оклюзії	після оклюзії	
I (n=16)	3,8±0,2	4,4±0,2	15,7±3,2
II (n=14)	4,0±0,2	4,5±0,1	12,5±3,4
III (n=38)	3,7±0,2	3,9±0,2	5,4±2,1 *

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з I групою хворих ($p < 0,01$).

Значні зміни показників ендотеліозалежної функції ендотелію, що відображають вазодилатуючий та вазоконстрикторний вплив на судинну стінку, відзначені у хворих з наявністю клінічних проявів ПП уражень (III група). Вміст у сироватці крові нітритів був низьким, а вміст ендотеліну-1 високим, порівняно не лише зі здоровими людьми, а й з відповідними показниками хворих на ХГС I та II групи (табл. 1). У всіх хворих III групи мали місце не лише наявність змішаної КГЕ з рівнем кріокриту до $(3,07 \pm 0,12)$ од., але й клінічні прояви як КГЕ-синдрому різного ступеня виразності, так й інші ПП прояви, що виходять за межі КГЕ-синдрому. Ознаки маніфестації КГЕ-синдрому характеризувалися у всіх пацієнтів астеновегетативними проявами, у більшості хворих артралгіями (28; 73,7 %), у половини хворих цієї групи (19; 50 %) розвитком судинної пурпури з формуванням повної тріади Мельтцера. Серед хворих цієї групи у кожного третього пацієнта (11; 28,9 %) відзначено розвиток HCV-асоційованого геморагічного васкуліту, у 6 (15,8 %) – дерматологічні прояви у вигляді сітчастого ліведо або кропив'янки, у кожного десятого пацієнта (4; 10,5 %) – ураження нирок у рамках КГЕ-синдрому. Серед ПП ознак,

що виходять за межі КГЕ-синдрому, найчастіше реєструвалися ендокринологічні прояви, у кожного третього пацієнта ураження щитоподібної залози (13; 34,2 %), майже у кожного п'ятого (7; 18,4 %) – цукровий діабет 2-го типу. Дерматологічні прояви найчастіше характеризувалися розвитком червоного плоского лишая (6; 15,8 %). Крім того, ознаки сухого синдрому мали місце у 7 (18,4 %) хворих на ХГС з появою у 3 пацієнтів періодичної припухлості слинних залоз та високих титрів антинуклеарних антитіл у сироватці крові, що свідчило про розвиток синдрому Шегрена. В поодиноких випадках реєструвалися периферична полінейропатія (2; 5,3 %), синдром Рейно (2; 5,3 %), HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська лімфома (1; 2,6 %), пізня шкірна порфірія (1; 2,6 %).

У хворих на хронічну HCV-інфекцію III групи значні зміни зареєстровані й за результатами УЗД ендотеліозалежної вазодилатації зі зниженням показника реактивної гіперемії плечової артерії в середньому до $(5,4 \pm 2,1)$ % (табл. 2). Частота виявлення зниження реактивної гіперемії плечової артерії була вище в групі пацієнтів з наявністю клінічних ознак ПП проявів, ніж серед пацієнтів I та II груп ($\chi^2=5,87$, $p < 0,01$). Нормальна реакція ен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

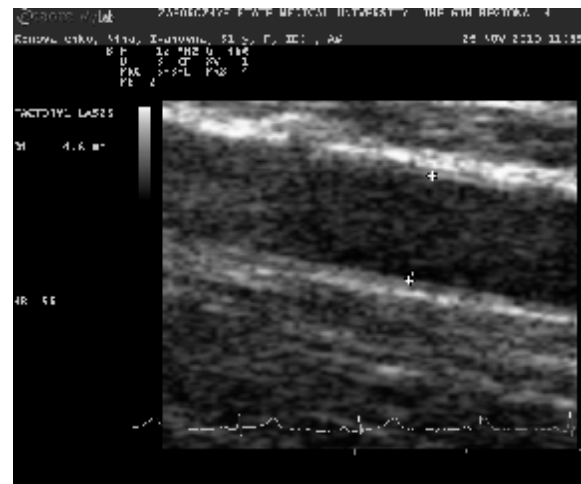
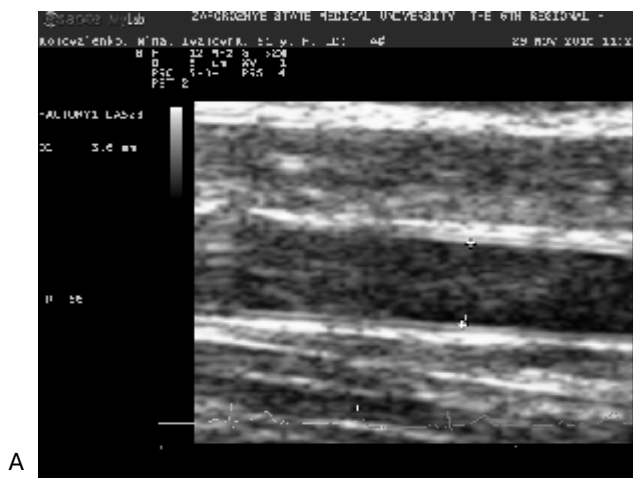
дотелію була збереженою лише у 6 (15,8 %) хворих. У інших пацієнтів цієї групи зареєстровані порушення вазомоторної функції ендотелію різного ступеня виразності. Так, у 17 (44,8 %) пацієнтів зафіксоване зменшення реактивної гіперемії плечової артерії нижче 10 %; в 11 (28,9 %) пацієнтів зареєстровано відсутність реакції плечової артерії на декомпресію просвіта артерії; а у 4 (10,5 %) хворих відзначена патологічна вазоконстрикція, коли замість реактивного збільшення діаметру артерії після декомпресії відбувалася вазоконстрикція до -2,5 та -3 % від діаметра артерії до проведення тимчасової оклюзії.

Аналіз рівня кріокриту у пацієнтів досліджуваних груп показав, що поява клінічних ознак КГЕ-синдрому залежить від рівня цього показника. Так, у хворих з наявністю клінічних проявів ПП уражень рівень кріокриту був вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які мали лише лабораторні ознаки змішаної КГЕ: ($3,17 \pm 0,12$) проти ($2,68 \pm 0,16$) од. До того ж рівень кріокриту у хворих на ХГС мав кореляцію з тривалістю перебігу лабораторно підтвердженої НСВ-інфекції ($r = +0,33$, $p < 0,05$), що свідчить про закономірність появи клінічних ознак ПП проявів при збільшенні тривалості захворювання. Тривалість перебігу лабораторно підтвердженої НСВ-інфекції у хворих III групи була достовірно більшою ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів II групи і склала відповідно ($4,36 \pm 0,56$) проти ($2,70 \pm 0,60$) років.

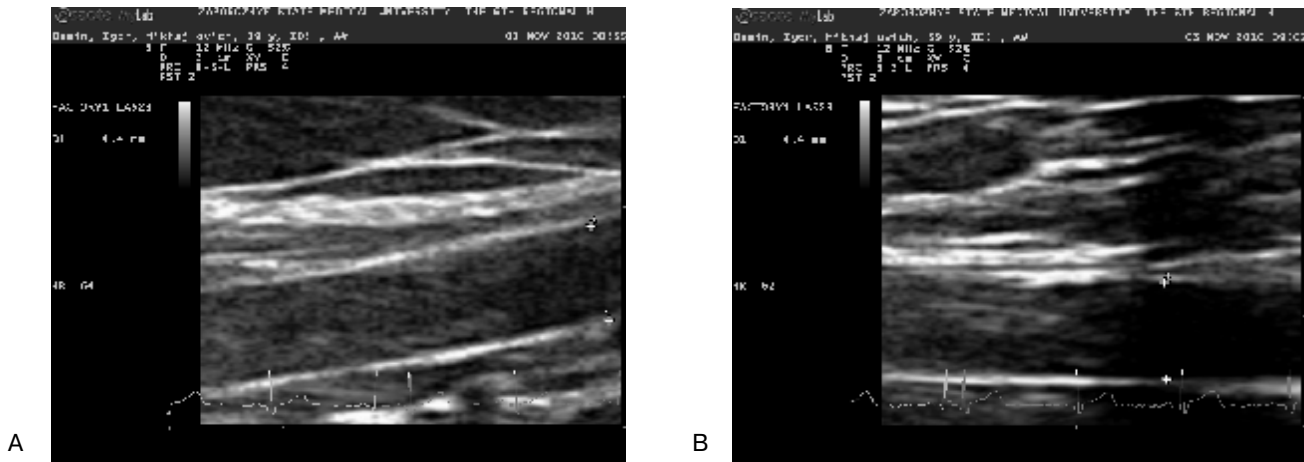
На малюнках 1-3 продемонстровано різні реакції плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією. Так, у хворої К., 1951 р.н., за відсутності клініко-біохімічних ознак ПП проявів

ХГС відзначено збільшення діаметру плечової артерії після тимчасової оклюзії на 27,7 %, що свідчить про відсутність ендотеліальної дисфункції (мал. 1). На відміну від зазначеного випадку, у хворого Д., 1971 р. н., з наявністю таких ПП ознак хронічної НСВ-інфекції, як клініко-біохімічні ознаки змішаної КГЕ, а саме триада Мельтцера, НСВ-асоційовані геморагічний васкуліт та хронічний гломерулонефрит, реактивної гіперемії плечової артерії не було (мал. 2). У пацієнтки Ч., 1981 р. н., з хронічною НСВ-інфекцією й біохімічними ознаками КГЕ, клінічними проявами КГЕ-синдрому, а саме вираженої слабкості, артралгії, міалгії, В-клітинної неходжкінської лімфоми, відзначено патологічну вазоконстрикцію плечової артерії на -2,5 % (мал. 3).

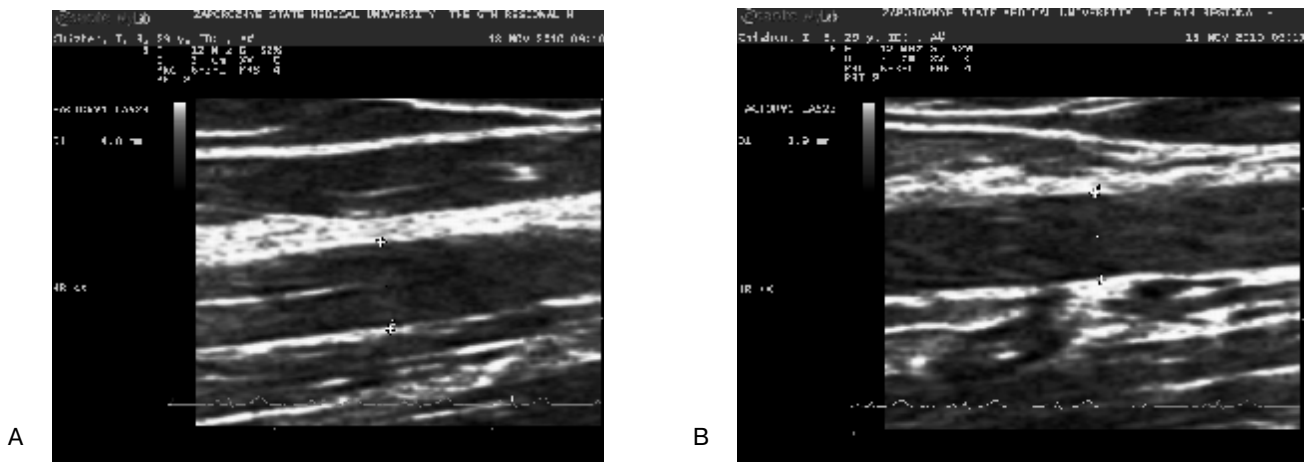
Відповідно до даних сучасної літератури, ендотелій, з одного боку, бере участь практично в усіх процесах, що визначаються як гомеостаз, гемостаз й запалення, а з іншого боку – це перший орган-мішень, що найбільш рано реалізує багато ланок патогенезу різних захворювань [15, 16]. Відомо, що патологічні зміни судин можуть мати безсимптомний перебіг протягом ряду років, причому гемодинамічні зміни на доклінічному етапі виникають насамперед на рівні мікроциркуляції та характеризуються судинною та клітинною активацією [34, 35]. Виявлені дані щодо біохімічних та інструментальних ознак ендотеліальної дисфункції, які виникають раніше за клінічні прояви ПП уражень у хворих з хронічною НСВ-інфекцією, свідчать про тривалий період безсимптомного перебігу патологічних змін судинної стінки, призводять до несвоечасної



Мал. 1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (A) та на тлі реактивної гіперемії (B) хворої К., 1951 р.н., з ХГС без клініко-біохімічних ознак ПП проявів.



Мал. 2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворого Д., 1971 р.н., на хронічну HCV-інфекцію з наявністю біохімічних ознак КГЕ, клінічних проявів КГЕ синдрому: тріади Мельцера, HCV-асоційованих КГЕ геморагічного васкуліту та хронічного гломерулонефриту.



Мал. 3. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворій Ч., 1981 р.н., на хронічну HCV-інфекцію з наявністю біохімічних ознак КГЕ, клінічних проявів КГЕ-синдрому, а саме вираженої слабкості, артралгії, міалгії, В-клітинної неходжкінської лімфоми.

діагностики, що в подальшому може обумовити швидке прогресування ХГС та його ПП проявів. Залежність змін функціонального стану ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію від появи біохімічних ознак змішаної КГЕ та клінічної маніфестації ПП проявів, на нашу думку, обумовлює необхідність дослідження функції ендотелію у хворих на хронічну HCV-інфекцію для визначення ступеня тяжкості цих уражень, прогнозування клінічної маніфестації ПП проявів та подальшої розробки індивідуального підходу до патогенетичного лікування. Виявлену закономірність підтверджують й результати інших досліджень. Так, за даними авторів [36], при пору-

шенні ендотелійзалежної вазодилатації рівень ендотеліну-1 в крові корелює зі ступенем ураження судин та тяжкістю клінічного стану хворих. При цьому підвищення вмісту ендотеліну-1 в плазмі пацієнтів з цукровим діабетом реєструється ще за відсутності клінічних проявів судинної патології, а при прогресуванні діабетичної нефропатії ендотеліальна дисфункція поглиблюється та проявляється високим вмістом ендотеліну-1 й падінням рівня NO [37].

Висновки

1. Розвиток і прогресування ендотеліальної дисфункції відіграє значну роль в маніфестації клінічних ознак ПП проявів хронічної HCV-інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. У хворих на хронічний гепатит С біохімічні ознаки ендотеліальної дисфункції виникають раніше за інструментальні, на етапі появи лише лабораторних даних про змішану КГЕ.

3. Клінічна маніфестація позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції супроводжується найбільш вираженою дисфункцією ендотелію, що підтверджується високим вмістом ендотеліну-1, низьким рівнем нітритів у сироватці крові та зменшенням реактивної гіперемії плечової артерії.

4. Для прогнозування ризику клінічної маніфестації позапечінкових проявів хронічного гепатиту С доцільно в комплекс динамічного спостереження включати дослідження вмісту криоглобулінів у сироватці крові та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Література

1. Stefanova-Petrova D.V. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients / D.V. Stefanova-Petrova, A.H. Tzvetanska, E.J. Naumova // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 48. – P. 6518-6528.
2. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // *Рос. мед. журн.* – 2001. – № 2. – С. 13-18.
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. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // *Haematologica.* – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
5. 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.
6. Saadoun D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / Saadoun D., Laudau D.A., Calabrese L.H. // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.
7. Sterling R.K. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R.K. Sterling, S. Bralow // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 53-59.
8. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal, P. Sacoub // *Metabolic Brain Disease.* – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
9. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
10. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // *Успехи современного естествознания.* – 2008. – № 11. – С. 36-42.
11. Малышко Е.Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е.Ю. Малышко, Н.А. Константинова, Е.Н. Семенова // *Клин. медицина.* – 2001. – №1. – С. 9-14.
12. Mayo M.J. Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection / M.J. Mayo // *Am. J. Sci.* – 2002. – Vol. 325. – P. 135-148.
13. Ramos-Casals M. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Ramos-Casals, J. Trejo, M. Garcia-Carrasco // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 818-828.
14. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // *Leukemia Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.
15. Авраменко Н.Ф. Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? / Н.Ф. Авраменко, В.В. Сыволап, З.Е. Григорьева // *Запорожский мед. журн.* – 2010. – № 2. – С. 52-60.
16. Hebbar M. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbar, J.-P. Peyrat, L. Hornez // *Arthr. Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 889-893.
17. Cines D.B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck // *Blood.* – 1998. – Vol. 91, N 10. – P. 3527-3561.
18. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клин. лабор. диагн.* – 2009. – № 2. – С. 3-16.
19. Komai H. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the brachial artery in patients with atherosclerosis peripheral vascular disease / H. Komai, Y. Higami, H. Tanaka // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59. – P. 52-56.
20. Morita T. Effect of a polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in Japanese patients with IgA nephropathy / T. Morita, H. Ito, T. Suehiro // *Clin. Nephrol.* – 1999. – Vol. 52. – P. 203-209.
21. Мухин И.В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита / И.В. Мухин, В.Ю. Николенко, Г.А. Игнатенко // *Нефрология.* – 2003. – № 1. – С. 41-45.
22. Michelson A.D. Effects of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide on platelet surface glycoproteins / A.D. Michelson, S.E. Benoit, M.I. Furman // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1640.
23. De Caterina R. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of proinflammatory cytokines / R. De Caterina, P. Libby, H.B. Peng // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 60.
24. Qru C. Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition / C. Qru, C. Baylis // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55. – P. 2390-2396.
25. Miyasaka N. Increased production of endotelin-1 in patients with inflammatory arthritides / N. Miyasaka, Y. Hirata, R. Ando // *Arthr. Reum.* – 1992. – Vol. 35. – P. 397-400.
26. Михайличенко И.С. Эффективность комплексной терапии в лечении неалкогольного стеатогепатита и профилактике фиброза печени / И.С. Михайличенко // *Лікарська справа.* – 2010. – № 1-2. – С. 82-86.
27. Михайличенко И.С. Коррекция нарушения микроциркуляции в печени у больных неалкогольным стеатогепатитом / И.С. Михайличенко // *Лікарська справа.* – 2009. – № 7-8. – С. 46-49.
28. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
29. Рогоза А.Н. Измерение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.Н. Рогоза, А.П. Заирова, Е.В. Ощепкова // *Терапевт.* – 2008. – № 4. – С. 29-33.

30. Groner J. Pediatric precursor of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents / J. Groner, J. Joshi, J. Batter // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – P. 1683-1691.

31. Виноградов Н.А. Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / Н.А. Виноградов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – № 1. – С. 74.

32. Щекотова А.П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.П. Щекотова, В.В. Щекотов, И.А. Булатова // *Клин. лабор. диагн.* – 2009. – № 10. – С. 24-26.

33. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // *Реальное время*. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – Москва, 2003. – 324 с.

34. Macdonald P. Assessment of endothelial function – go with the flow / P. Macdonald // *Inter. Med. J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 637-638.

35. Munzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Posl // *Ann. Med.* – 2008. – Vol. 40. – P. 180-183.

36. Пушкарева Т.А. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции / Т.А. Пушкарева, Л.Б. Корякина, А.А. Рунович // *Клин. лабор. диагн.* – 2008. – № 5. – С. 3-7.

37. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 220-226.

CONDITION OF ENDOTHELIUMDEPENDENT FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV-INFECTION WITH EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS

Ryabokon Yu.Yu.

SUMMARY. There was studied the endothelium-dependent function of an endothelium in patients with a chronic HCV-infection depending on presence and degree of expression of extrahepatic manifestations. It is shown that development and advance of endothelial dysfunction plays a significant role in a demonstration of clinical semiology of extrahepatic manifestations of a HCV-infection. In the sick with a chronic hepatitis C biochemical and tool signs of endothelial dysfunction precede occurrence of clinical semiology. The clinical demonstration of extrahepatic manifestations of a chronic HCV-infection is accompanied by the most expressed dysfunction of an endothelium that proves to be true the high maintenance of endothelin-1, low level of nitrites in blood serum and reduction of a reactive hyperemia of a humeral artery.

Key words: HCV-infection, extrahepatic manifestations, endothelial dysfunction.

Отримано 23.03.2012 р.

© Чорнобровкіна Т.Я., 2012
УДК 616.36-002.14-022.7-085-036.8

Т.Я. Чорнобровкіна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФОСФОГЛІВУ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С

Російський державний медичний університет Федерального агентства з охорони здоров'я і соціального розвитку, Москва, Російська Федерація

Представлено результати вивчення клініко-патогенетичної ефективності застосування ін'єкційної форми препарату фосфоглів у терапії HCV-інфекції і мікст-інфекції HCV+HBV.

Ключові слова: гепатит С, фосфоглів.

Істотне зростання захворюваності на гепатит С (ГС) до 2002 р. було обумовлено залученням до епідемічного процесу підлітків і молоді у віці від 15 до 29 років і збільшенням числа хворих, які внутрішньовенно вводили психоактивні речовини [1, 2]. Відносна стабілізація показників за-