

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ L-АРГІНІНУ

М. А. Андрейчин¹, Ю. Ю. Рябоконт²

¹Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

²Запорізький державний медичний університет

Резюме. В роботі досліджено показники ендотеліязалежної функції ендотелію у хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Показано, що біохімічні та інструментальні ознаки ендотеліальної дисфункції реєструються у більшості хворих з хронічною HCV-інфекцією та відіграють певну роль в активності гепатиту та формуванні позапечінкових проявів захворювання. У хворих на ХГС ознаки ендотеліальної дисфункції поєднуються із низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові, що дає змогу обґрунтувати необхідність патогенетичної корекції виявлених порушень. Ефективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС є застосування L-аргініну, що підтверджує зниження вмісту ендотеліну-1, підвищення вмісту нітритів в сироватці крові та відновлення показника реактивної гіперемії плечової артерії на тлі лікування.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ЕЕ КОРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ L-АРГИНИНА

М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт

Резюме. В работе исследованы показатели эндотелийзависимой функции эндотелия у больных хроническим гепатитом С (ХГС). Показано, что биохимические и инструментальные признаки эндотелиальной дисфункции регистрируются у большинства больных с хронической HCV-инфекцией и играют определенную роль в активности гепатита и формировании внепеченочных проявлений заболевания. У больных ХГС признаки эндотелиальной дисфункции сочетаются с низким содержанием L-аргинина в сыворотке крови, что позволяет обосновать необходимость патогенетической коррекции выявленных нарушений. Эффективным для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ХГС является применение L-аргинина, что подтверждает снижение содержания эндотелина-1, повышение содержания нитритов в сыворотке крови и восстановления показателя реактивной гиперемии плечевой артерии на фоне лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND ITS CORRECTION BY PREPARATIONS OF L-ARGININE

M. A. Andrejchin, Yu. Yu. Ryabokon

Summary. In this work investigated functional parameters of endothelial function in patients with chronic hepatitis C (CHC). Shown that the biochemical and instrumental signs of endothelial dysfunction recorded in the majority of patients with chronic HCV-infection and play a role in the formation and activity of hepatitis and extrahepatic manifestations of disease. In patients with chronic hepatitis C signs of endothelial dysfunction combined with low L-arginine in serum, allowing justify the need pathogenetic correction of the violations. Effective for the correction of endothelial dysfunction in patients with chronic hepatitis C is the use of L-arginine, confirming the reduction of endothelin-1, increasing concentrations of nitrite in serum and recovery rate of reactive hyperemia brachial artery during treatment.

Keywords: chronic hepatitis C, endothelial dysfunction, L-arginine.

Адреса для листування:

Андрейчин Михайло Антонович

д-р мед. наук, професор, ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського
46001, Тернопіль, вул. Шпитальна, 2

Актуальність хронічного гепатиту С (ХГС) обумовлена не лише значною розповсюдженістю та високим ризиком формування цирозу печінки, а й системністю уражень з розвитком позапечінкових проявів (ПП) захворювання [1]. Вважається, що в розвитку ПП уражень основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію вірусу гепатиту С (HCV) не лише в печінці, а й поза нею [2, 3]. Провідною ланкою в патогенезі цих проявів є лімфотропність HCV, наслідком чого є зниження порогу активації В-лімфоцитів, клональна їх проліферація, продукція широкого спектру аутоантитіл, утворення імунних

комплексів, змішаних кріоглобулінів, що створює субстрат імунопатологічних реакцій [2, 4].

Дисфункція ендотелію на сьогодні розглядається не лише як складова частина патологічного процесу, але й як первинний пусковий механізм розвитку багатьох захворювань, що в подальшому погіршує їх перебіг [5, 6]. На думку дослідників [4, 7, 8], ендотелій є активним нейроендокринним органом, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично любого серцево-судинного, хронічного запального або аутоімунного захворювання. В патогенезі розвитку ендотеліальної дисфункції важливу роль відіграє пряме

ураження судин. До факторів, що призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, відносять депозицію імунних комплексів в стінці судин, наявність антинуклеарних цитоплазматичних аутоантитіл та ін. [9, 10].

В сучасній літературі є лише невелика кількість робіт, що присвячені визначенню стану ендотелію у пацієнтів з хронічними гепатитами [11, 12]. Проте ці дослідження свідчать про наявність у таких хворих ендотеліальної дисфункції та залежність її виразності від тяжкості перебігу хвороби. За даними авторів [11] у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ознаки ураження ендотелію проявляються підвищеною кількістю десквамованих ендотеліоцитів, рівня васкулоендотеліального фактору росту в плазмі крові та поєднуються з ознаками його дисфункції. При ХГС є чимало патогенетичних аспектів, що обумовлюють ураження ендотелію. З одного боку, 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, доказана можливість низького рівня реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [13, 14].

Субстанції, що продукуються ендотеліальними клітинами, вельми різноманітні: фактори, що впливають на судинний тонус; модулятори клітинного росту; модулятори запальних реакцій; фактори, що беруть участь в гемостазі та тромболізисі. Ендотеліальні клітини специфічно реагують на різні молекулярні сигнали, виконують різноманітні функції, в тому числі транспортні, бар'єрні, беруть участь в метаболізмі позаклітинного матриксу, біосинтезі цитокінів, ангиогенезі, регулюють процеси згортання крові й агрегації тромбоцитів, судинний тонус й імунзапальні реакції. Порушення функції ендотелію, а саме дисбаланс між різними системами медіаторів ендотелію, свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції [15].

Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема NO, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють безпосередньо самі ендотеліальні клітини на рівні аутокринної регуляції [15]. При тривалому впливі уражуючих факторів (гіпоксія, токсини, імунні комплекси, медіатори запалення, гемодинамічне перевантаження та ін.) відбувається персистуюча активація та ураження ендотеліальних клітин, що призводить внаслідок поступового виснаження їх компенсаторних здібностей до патологічної відповіді й на звичайні стимули у вигляді тривалої вазоконстрикції, тромбоутворення, підсилення клітинної проліферації й інших ефектів активованого ендотелію, що мають різні клінічні маніфестації [16].

NO є надпотужним з відомих вазодилататорів, до того ж в судинах малого калібру він синтезується в більшій концентрації, ніж в судинах

великого калібру [17]. Низький вміст NO та обумовлений цим розвиток ендотеліальної дисфункції є одною з провідних ланок патогенезу багатьох патологічних станів [18]. Дефіцит NO може виникнути як результат зниження його синтезу або підвищення оксидативної інактивації в нітрит, нітрат або пероксинітрат [19]. Зниження синтезу NO призводить до вазоконстрикції, вільнорадикальному ушкодженню мембран клітин, зниженню протипухлинної та протиінфекційної активності імунної системи. При прогресуванні ендотеліальної дисфункції відбуваються зміни, що характеризуються підвищенням судинного тону, протромботичного стану, запальної активності лейкоцитів з подальшим проникненням їх в судинну стінку; гладком'язові клітини мігрують й проліферують, збільшується судинна проникність [20]. Запальний процес може призвести до персистуючого ураження тканин внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції [21]. На думку дослідників [22] як запалення, так й оксидативний стрес є ключовими факторами розвитку ураження судин ще за відсутності маніфестації клінічних проявів захворювання.

Єдиним субстратом для синтезу NO є L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) — відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [19, 23]. L-аргінін гідрокслюється до L-гідрокси-аргініну з подальшим окисленням до NO й L-цитруліну. NO дифундує в гладком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу та індукує циклічний гуанозин-3', 5'-монофосфат-пов'язане розслаблення гладком'язових клітин шляхом активації гуанозин-3', 5'-монофосфат-залежної протеїнкінази з подальшим фосфорелюванням білків калійових каналів, зниженням рівня іонів кальцію в цитозолі клітин та деполяризацією легких ланцюгів міозину [24]. Цей процес має назву ендотеліозалежної вазодилатації, що є основою регуляції регіонального кровотоку [25].

Наявність та прогресування ендотеліальної дисфункції є предиктором необхідності більш агресивної або комбінованої медикаментозної терапії [26]. Включення до патогенетичної терапії засобів, що здатні зменшити ендотеліальну дисфункцію, сприяє поліпшенню перебігу захворювання [27].

Перспективним напрямком в корекції ендотеліальної дисфункції є застосування L-аргініну. Шлях L-аргінін-NO відіграє головну роль в підтримці нормальної ендотеліальної функції, а саме в підтримці нормального артеріального тиску, функції міокарду, запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільнорадикального ураження [28, 29, 30]. При запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічну потребу [31].

Виявлена в наших попередніх дослідженнях [32] ендотеліальна дисфункція у хворих на ХГС та більша її виразність при розвитку ПП проявів,

підтверджує клініко-патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції в перебігу захворювання. Тому зазначене вище обумовило напрямок патогенетичної корекції порушень функції ендотелію у цих хворих із застосуванням L-аргініну (Тівортін).

Мета роботи – визначити стан ендотеліальної функції ендотелію у хворих на ХГС та оцінити ефективність застосування L-аргініну (Тівортін) в корекції виявлених порушень.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження було включено 78 хворих на ХГС: чоловіків – 43, жінок – 35. Вік хворих в середньому склав $(41,7 \pm 1,3)$ року. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу склала $(4,0 \pm 0,5)$ року. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою.

В динаміці патогенетичного лікування обстежено 42 хворих на ХГС, які були розділені на групи: 1-ша група – 18 хворих, які додатково до патогенетичного лікування отримали курс лікування препаратом L-аргініну: спочатку 4,2 % розчин для інфузій аргініну гідрохлориду (Тівортін, «Юрія-Фарм», Україна) по 100 мл щоденно внутрішньовенно протягом 7–10 днів, потім розчин для перорального застосування L-аргініну аспартату (Тівортін аспартат, «Юрія-Фарм», Україна) по 5 мл (200 мг/мл) 4 рази в день протягом 2-х тижнів; 2-га група – 24 пацієнти, які лікувалися лише базисними засобами.

Спектрофотометричним методом визначали вміст криоглобулінів, нітритів, L-аргініну в сироватці крові. Методом ІФА визначали кількісний вміст ендотеліну-1 в сироватці крові за методикою, запропонованою виробником (DRG, USA). Контрольну групу склали 15 здорових осіб. Спеціальні лабораторні дослідження проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (завідувач – д-р. мед. наук, професор А. В. Абрамов).

Функціональний стан судинної системи визначали згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивченням реактивності плечової артерії [33] до та після тимчасової оклюзії артерії манжетною тонометра за допомогою лінійного датчика з частотою 12 МГц на апараті «MyLab50 CV» (Esaote, Італія). Згідно загальноприйнятим стандартам нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра артерії після оклюзії більше ніж на 10 %. УЗД судин проведено асистентом кафедри сімейної медицини ЗДМУ канд. мед. наук М. Ю. Колесником.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень ознаки ендотеліальної дисфункції виявлялися у більшості хворих на ХГС. Так, біохімічні ознаки, а саме зни-

ження вмісту нітритів та/або збільшення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові відзначено у 49 (62,8 %) пацієнтів. За даними УЗД плечової артерії наявність ендотеліальної дисфункції підтверджено у 44 (56,4 %) хворих на ХГС. В середньому, вміст нітритів, що є стабільними метаболітами NO, та показник реактивної гіперемії плечової артерії у хворих на ХГС були нижче ($p < 0,01$), а вміст ендотеліну-1 в сироватці крові вище ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб (табл. 1). Крім того, у хворих на ХГС ознаки ендотеліальної дисфункції поєднувалися з низьким рівнем в сироватці крові L-аргініну, що є субстратом для синтезу оксиду азоту.

Таблиця 1
Показники ендотеліальної функції ендотелію та вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n = 15)	Хворі на ХГС (n = 78)
Нітрити, мкМ/л	$0,028 \pm 0,001$	$0,024 \pm 0,001^*$
Ендотелін-1, нг/мл	$0,916 \pm 0,040$	$1,040 \pm 0,019^*$
Реактивна гіперемія, %	> 10	$8,05 \pm 1,21$
L-аргінін, мкмоль/л	$140,15 \pm 7,32$	$100,76 \pm 7,71^*$

Примітка. * — різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$).

Результати дослідження свідчать, що при наявності біохімічних ознак ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС (49 пацієнтів) виразність цитолітичного синдрому була вище ($p < 0,05$), ніж у хворих на ХГС з незміненими показниками вмісту нітритів й ендотеліну-1 (29 пацієнтів) в сироватці крові: активність АлАТ склала $(2,15 \pm 0,17)$ проти $(1,63 \pm 0,19)$ ммоль/год/л. Взаємозв'язок між виразністю ендотеліальної дисфункції та виразністю цитолітичного синдрому підтверджує наявність прямого корелятивного зв'язку між вмістом ендотеліну-1 та активністю АлАТ в сироватці крові ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

Зафіксовано також певні закономірності виразності дисфункції ендотелію залежно від наявності окремих позапечіткових проявів ХГС. Серед обстежених хворих виявлялися такі позапечіткові прояви: змішана КГЕ – у 52 (66,7 %) пацієнтів; клінічні ознаки КГЕ-синдрому, а саме поєднання астеновегетативних проявів з артралгіями – у 28 (35,9 %), судинною пурпурою – у 19 (24,4 %); розвиток КГЕ геморагічного васкуліту – у 11 (14,1 %); ураження нирок – у 4 (5,1 %); ураження щитоподібної залози – у 13 (16,7 %); цукрового діабету 2-го типу – у 7 (8,9 %); червоного плоского лишая – у 6 (7,7 %); сухого синдрому – у 7 (8,9 %); периферичної полінейропатії – у 2 (2,6 %); синдрому Рейно – у 2 (2,6 %); В-клітинної неходжкінської лімфоми – у 1 (1,3 %); пізньої шкірної порфірії – у 1 (1,3 %) тощо. Аналіз параметрів ендотеліальної дисфункції показав найвищий вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХГС з наявністю клінічних проявів КГЕ геморагічного васкуліту, що в середньому склав

(1,115 ± 0,025) нг/мл й був вищим за відповідний показник хворих на ХГС з наявністю лише лабораторних ознак змішаної КГЕ та показника пацієнтів з ХГС, які не мали позапечінкових проявів захворювання (табл. 2).

Таблиця 2
Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХГС залежно від позапечінкових проявів (M ± m), нг/мл

Група обстежених	Вміст ендотеліну-1
Здорові люди (n = 15)	0,916 ± 0,040
Хворі на ХГС без клініко-лабораторних ознак позапечінкових проявів (n = 16)	0,988 ± 0,041
Хворі на ХГС з наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ (n = 14)	1,025 ± 0,035 *
Хворі на ХГС з клінічними проявами геморагічного КГЕ васкуліту (n = 11)	1,115 ± 0,025 *** **
Хворі на ХГС з поєднанням клініко-лабораторних ознак змішаної КГЕ та цукрового діабету 2-го типу (n = 7)	1,129 ± 0,038 *** **

Примітки: * — різниця достовірна (p < ,05) порівняно зі здоровими людьми;
** — теж, порівняно з хворими на ХГС без позапечінкових проявів;
*** — теж, порівняно з хворими на ХГС з наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ.

Виявлені в нашому дослідженні зміни функціонального стану ендотелію, виразність яких пов'язана із активністю гепатиту та появою позапечінкових проявів захворювання, свідчать про значну роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції. Ступінь виразності ендотеліальної дисфункції за рівнем підвищення ендотеліну-1 в сироватці крові, за результатами наших досліджень, виявився найбільш інформативним у відображенні особливостей перебігу ХГС. Відомо, що ендотелін-1 відноситься до факторів, синтез яких в нормальних фізіологічних умовах практично не відбувається, проте різко підвищується при стимуляції ендотелію [34]. Дані сучасної літератури підтверджують, що при порушенні ендотеліозалежної вазодилатації рівень ендотеліну-1 в крові корелює зі ступенем ураження судин та тяжкістю клінічного стану хворих [35, 36].

Ендотеліальна дисфункція є ранньою патофізіологічною ознакою й незалежним предиктором несприятливого прогнозу при багатьох захворюваннях [37], що обумовлює необхідність

своєчасної її корекції. В патогенетичному лікуванні хворих з патологією печінки актуальним є застосування засобів на основі природних метаболічних сполук, зокрема L-аргініну. В багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях доведено, що введення L-аргініну — субстрату для синтезу NO, може зменшити прояви ендотеліальної дисфункції [38, 39]. Введення L-аргініну може не лише потенціювати синтез NO, а й підвищувати біоактивність NO за рахунок прямої антиоксидантної дії, стимулювати виділення гістаміну, що доповнює вазодилаторний ефект та знижує активність норадреналіну, сприяючи дії ендогенних вазодилаторів, зокрема NO [39, 40]. Ефективність L-аргініну залежить від початкового стану ендотелію, [41, 42] а саме за наявності ендотеліальної дисфункції ефект є більш вираженим.

В нашому дослідженні ми порівняли динаміку змін показників ендотеліозалежної функції ендотелію у хворих на ХГС, які додатково до базисного лікування отримали курс терапії L-аргініном (1-ша група), та пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією, що лікувалися лише базисними засобами (2-га група). Всі ці хворі мали біохімічні та інструментальні ознаки дисфункції ендотелію, були співставлені за наявністю позапечінкових проявів, віку, статі, тривалості захворювання.

За результатами наших досліджень, включення L-аргініну (Тивортин) до патогенетичного лікування призводило до насичення сироватки крові основним субстратом для синтезу оксиду азоту та сприяло відновленню функції ендотелію, що підтверджувала позитивна динаміка змін показників ендотеліозалежної функції ендотелію. Так, у пацієнтів 1-ї групи достовірно (p < 0,05) підвищився вміст нітритів в сироватці крові, порівняно з відповідним показником до лікування. Одночасно відзначено зменшення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові (p < 0,05) у хворих на тлі лікування L-аргініном, вміст якого на момент завершення лікування статистично не відрізнявся від аналогічного показника здорових людей. Відновлення вазомоторної функції ендотелію підтвержує збільшення показника реактивної гіперемії плечової артерії після лікування L-аргініном, який на момент завершення терапії був вищим за 10 % (табл. 3).

Крім поліпшення показників функції ендотелію у хворих на ХГС на тлі лікування L-ар-

Таблиця 3
Динаміка змін показників ендотеліозалежної функції ендотелію та вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від лікування (M ± m)

Показник	Хворі 1-ї групи (n = 18)		Хворі 2-ї групи (n = 24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Нітрити, мкМ/л	0,017 ± 0,002	0,030 ± 0,002 *	0,018 ± 0,003	0,021 ± 0,002
Ендотелін-1, нг/мл	1,093 ± 0,035	0,913 ± 0,029 *	1,107 ± 0,037 *	1,045 ± 0,031 *
Реактивна гіперемія, %	4,3 ± 0,5	13,9 ± 1,2 *	4,6 ± 0,7	5,8 ± 0,9
L-аргінін, мкмоль/л	94,62 ± 6,94	131,85 ± 7,28 *	91,54 ± 6,86	107,32 ± 7,11

Примітка. * — різниця достовірна (p < 0,05) порівняно з показником до лікування.

гініном відбулося зменшення ($p < 0,01$) виразності цитолітичного синдрому. На момент завершення курсу лікування у пацієнтів 1-ї групи активність АлАТ в сироватці крові склала $(1,31 \pm 0,17)$ проти $(2,43 \pm 0,18)$ до початку лікування. На відміну від хворих на ХГС, які отримали додатково лікування L-аргініном, у пацієнтів 2-ї групи зафіксована тільки тенденція до зменшення активності цього ферменту ($p > 0,05$), активність якого на момент завершення базисного лікування склала $(1,90 \pm 0,15)$ проти $(2,30 \pm 0,17)$ до початку лікування. Крім того, порівняння цього показника на момент завершення терапії показало нижчу його активність у пацієнтів 1-ї групи, ніж у хворих на ХГС 2-ї групи ($p < 0,05$).

В ряді експериментальних досліджень продемонстрована здатність L-аргініну до цитопротективного ефекту. L-аргінін призводить до підвищення артеріального кровотоку в печінці, зменшує венозний опір в системі портальної вени, нормалізує печінкову мікроциркуляцію та лімфовідтік, попереджаючи гіпоксію гепатоцитів. Завдяки здатності до стимуляції печінкового кровотоку й впливу на цитохром P450, L-аргінін сприяє збереженню та відновлюванню детоксикаційної функції печінки [43, 44]. Крім того, L-аргінін здатний пригнічувати процеси вільно радикального окислення та зменшувати інтенсивність фіброзоутворення за рахунок інгібування L-аргініном нуклеарного фактору та фактору некрозу пухлини [43, 44].

Наводимо клінічне спостереження. Хворій К., 1979 р.н., діагноз ХГС вперше був встановлений в травні 2009 р. При первинному зверненні до гепатологічного центру стало відомим, що протягом останнього року пацієнтка відзначала слабкість, зниження працездатності, швидку втомлюваність, зниження апетиту, появу псоріатичних елементів на шкірі гомілок. При огляді було відзначено крайову субіктеричність склер, збільшення розмірів печінки (+1 см), що було підтверджено результатами УЗД органів гепатобіліарної системи. При біохімічному дослідженні крові рівні білірубіну та тимолової проби були не змінені, ак-

тивність АлАТ в сироватці крові склала 2,0 ммоль/год.л. В гемограмі відзначено лейкопенію до $3,7 \times 10^9$ /л, лімфоцитоз — 44 %. При обстеженні на маркери вірусних гепатитів було виявлено позитивні методом ІФА anti-HCV +, методом ПЛР HCV-RNA + 2a генотип, вірусне навантаження склало $1,9 \times 10^7$ копій/мл. Хворій були призначені гепатопротектори та запропоновано дообстеження для вирішення питання щодо проведення противірусної терапії.

В 2010 р. при обстеженні щитоподібної залози було діагностовано автоімунний тиреоїдит. Вміст в сироватці крові тиреотропного гормону склав 7,9 mIU/l (референтні значення 0,3–4,0 mIU/l), вільного трийодтироніну — 3,48 pg/ml (референтні значення 1,4–4,2 pg/ml), вільного тироксину — 1,08 ng/ml (референтні значення 0,8–2,0 ng/ml), антитіл до тиреоїдної пероксидази — 51,62 IU/ml (в нормі < 40 IU/ml), антитіл до тиреоглобуліну — 884,02 IU/ml (в нормі < 125 IU/ml). При УЗД щитоподібної залози відзначені ознаки, що характерні для аутоімунного тиреоїдиту. З цього приводу в подальшому хвора лікувалася у ендокринолога.

При обстеженні в жовтні 2011 р. активність АлАТ в сироватці крові склала 2,3 ммоль/год.л., за результатами фібротесту виявлено стадію фіброзу печінки F 1, активність А 1.

При додатковому обстеженні було виявлено наявність біохімічних ознак змішаної КГЕ, рівень кріокриту склав 2,65 од. (референтні значення < 1,8 од.). Визначення біохімічних показників функції ендотелію показало наявність ендотеліальної дисфункції: збільшення в сироватці крові вмісту ендотеліну-1 до 1,102 ng/ml та зниження вмісту нітритів до 0,022 мкМ/л. Вміст L-аргініну склав лише 95,95 мкмоль/л. За результатами УЗД плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією підтверджено порушення ендотеліозалежної функції ендотелію. Порушення вазомоторної функції ендотелію характеризувалося як патологічна вазоконстрикція, коли замість реактивного збільшення діаметру артерії після декомпресії відбувалася вазоконстрикція до -3 % від діаметра артерії до проведення тимчасової оклюзії (рис. 1).

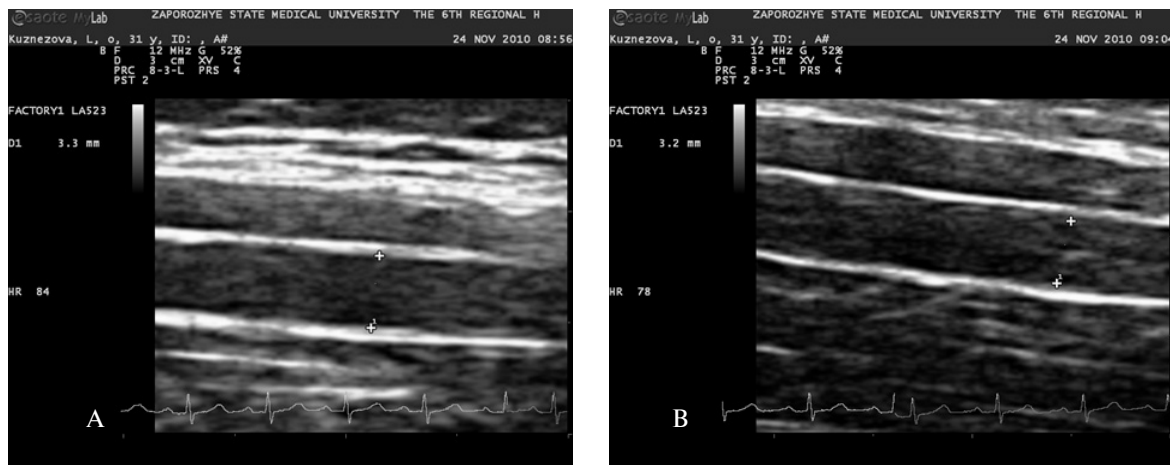


Рисунок 1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) до лікування хворої К., 1979 р.н.

З метою корекції ендотеліальної дисфункції хвора отримала курс лікування L-аргініном (схема наведена вище). Після лікування відзначено насичення сироватці крові L-аргініном до 127,39 мкмоль/л та покращання біохімічних та інструментальних показників ендотеліальної функції, а саме зменшення вмісту ендотеліну-1 до 0,835 ng/ml та підвищення вмісту нітритів до 0,030 мкМ/л. УЗД плечової артерії показало відновлення вазомоторної функції ендотелію — реактивне збільшення діаметру артерії після декомпресії склало 17,6 % (рис. 2).



1, підвищення вмісту нітритів в сироватці крові та відновлення показника реактивної гіперемії плечової артерії на тлі лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // *Терапевтический архив*. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
2. 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.



Рисунок 2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) після лікування L-аргініном хворої К., 1979 р.н.

Позитивні зміни функціонального стану ендотелію судин супроводжувалися й позитивною динамікою активності АлАТ в сироватці крові (2,3 – 1,4 ммоль/гол.л.) та зменшенням рівня кріокриту до 2,1 од.

Як видно з наведеного клінічного спостереження у хворій на ХГС з наявністю таких позапечінкових проявів як змішана КГЕ та HCV-асоційоване ураження щитоподібної залози було відзначено наявність біохімічних та інструментальних ознак ендотеліальної дисфункції. На тлі лікування L-аргініном відзначено насичення сироватці крові субстратом для синтезу оксиду азоту та відновлення функції ендотелію, що підтверджувало зменшення вмісту ендотеліну-1 та підвищення рівня нітритів в сироватці крові, а також збільшення показника реактивної гіперемії плечової артерії. Лікування також призвело до зменшення виразності синдрому цитолізу.

ВИСНОВКИ

1. Ендотеліальна дисфункція реєструється більш ніж у половини хворих на ХГС та відіграє певну роль в активності гепатиту та формуванні позапечінкових проявів захворювання.
2. У хворих на ХГС ознаки ендотеліальної дисфункції поєднуються із низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові.
3. Ефективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС є застосування L-аргініну, що підтверджує зниження вмісту ендотеліну-

3. Zuckerman E. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha / E. Zuckerman, D. Keren, G. Slobodin // *J. Rheumatol*. – 2000. – Vol. 27. – P. 2172-2178.
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 (4). – P. 356-361.
5. Widlansky M.E. The clinical implications of endothelial dysfunction / M.E. Widlansky, N. Gokce, J.F. Keane // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1149-1160.
6. Vita J.A. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? / J.A. Vita, J.F. Keane // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 640-642.
7. Кароли Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.П. Ребров // *Клиническая медицина*. – 2006. – № 7. – С. 28-31.
8. Hebbar M. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbar, J.-P. Peyrat, L. Hornez // *Arthr. and Rheum* – 2000. – Vol. 43. – P. 889-893.
9. Ребров А.П. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите / А.П. Ребров, О.В. Инамова // *Терапевтический архив*. – 2004. – № 5. С. 79-85.
10. Navarro M. Antiendothelial antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance / M. Navarro, R. Cervera, J. Font // *Lupus*. – 1997. – Vol. 6. – P. 521-526.
11. 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 // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – № 10. – С. 24-26.
12. Виноградов Н.А. Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / Н.А. Виноградов // *Эксперименталь-*

- ная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 1. — С. 74.
13. Gumber S.C. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations / S.C. Gumber, S. Chopa // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 615-620.
 14. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // *Leukemia Lymphoma.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1113-1112.
 15. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелий-зависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2009. - № 2. — С. 3-16.
 16. Бобкова И.Н. Роль эндотелиальной дисфункции сосудов с мочой в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, В.В. Рамеев // *Терапевтический архив.* — 2005. - № 6. — С. 92-96.
 17. Vaziri N.D. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension / N.D. Vaziri, K. Liang, Y. Ding // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 56. — P. 1492-1498.
 18. Brunner H. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 233-246.
 19. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская // *Укр. мед. часопис.* — 2011. - № 5. — С. 97-109.
 20. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134. — P. 2798-2800.
 21. Marchesi C. Role of the rennin-angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 2008. — Vol. 29. — P. 367-374.
 22. Csiszar A. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappa B / A. Csiszar, M. Wang, E.G. Lakatta // *J. Appl. Physiol.* — 2008. — Vol. 105. — P. 1333-1341.
 23. Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniades // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2007. — Vol. 4. — P. 274-283.
 24. Tang K.M. Regulator of protein signaling-2 mediates vascular smooth muscle relaxation and blood pressure / K.M. Tang, R.P. Wang, P. Lu // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1506-1512.
 25. Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 1285-1295.
 26. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2673-2678.
 27. Suessenbacher A. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilatation with cardiovascular events / A. Suessenbacher, M. Frick, H.F. Alber // *Vasc. Med.* — 2006. — Vol. 11. — P. 239-244.
 28. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation / C.R. Lyons // *Adv.* — 1995. — Vol. 60. — P. 323-371.
 29. Brune B. The role of nitric oxide in cell injury // B. Brune, U.K. Messmer, K. Sandau // *Toxicol. Lett.* — 1995. — Vol. 82-83. — P. 233-237.
 30. Wink D.A. Nitric oxide protects against cellular damage by reactive oxygen species / D.A. Wink, J.A. Cook, R. Pacelli // *Toxicol. Lett.* — 1995. — Vol. 82-83. — P. 221-226.
 31. Morris C.R. Dysregulated arginine methabolism, hamolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / C.R. Morris, G.J. Kato, M. Poljakovic // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294. — P. 81-90.
 32. Рябоконт Ю.Ю. Стан ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії у хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С / Ю.Ю. Рябоконт, М.А. Андрейчин, М.Ю. Колесник // *Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 19-20 травня, 2011 року, м. Суми.* — С. 51-52.
 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. Малеев В.В. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев, А.М. Поляков, О.С. Астраина // *Инфекционные болезни.* — 2009. - №1. — С.11-15.
 35. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет I типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // *Ендокринологія.* — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 220-226.
 36. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелий-зависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2009. - № 2. — С. 3-16.
 37. Perez-Vizcaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Andriantsitohaina // *Free Radic. Res.* — 2006. — Vol. 40. — P. 1054-1065.
 38. Wu G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S.M. Morris // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 336. — P. 1-17.
 39. Zweier J.L. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems / J.L. Zweier, A. Samouilov, P. Kuppusamy // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 250-262.
 40. Vasquez-Vivar J. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors / J. Vasquez-Vivar, B. Kalyanaraman, P. Maratsek // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 9220-9225.
 41. Bai Y. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a metaanalysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 77-84.
 42. Buger R.H. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease / R.H. Buger, S.M. Bode-Buger, W. Thiele // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 1336-1344.
 43. Ijaz S. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / S. Ijaz, M.C. Winslet, A.M. Seifalian // *Microvascular Research.* — 2009. — Vol. 78. — P. 206-211.
 44. Leung T.M. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis / T.M. Leung // *Int. J. Exp. Pathol.* — 2008. — Vol. 89. — P. 241-250.