

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ
І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ В ТА С
З РЕВМАТОЛОГІЧНИМИ ПРОЯВАМИ
(методичні рекомендації)

Київ - 2016

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

«УЗГОДЖЕНО»

В.о. директора Медичного
департаменту МОЗ України

А.О. Гаврилюк

29 09 2016 р.

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ
І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ В ТА С
З РЕВМАТОЛОГІЧНИМИ ПРОЯВАМИ**

(методичні рекомендації)

Київ - 2016

Установи-розробники:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Національний медичний університет імені Данила Галицького

Укладачі:

- д. мед. н., професор Герасун Б. А.
- д. мед. н., професор Голубовська О. А.
- д. мед. н., професор Зінчук О. М.
- д. мед. н., професор Шкурба А. В.
- к. мед. н., доцент Грицко Р. Ю.
- к. мед. н., доцент Герасун О. Б.
- к. мед. н., асистент Кондратюк Л.О.

Контактний телефон (044)2216960

Рецензенти:

- д. мед. н., професор Рябокони О. В.
- д. мед. н., професор Федорченко С. В.

Голова Експертної проблемної комісії «Інфекційні та паразитарні хвороби», д. мед. н., професор Крамарьов С. О.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Вступ	5
I. Основні ланки етіопатогенезу ревматологічних проявів хронічних вірусних гепатитів	8
II. Клінічні прояви позапечінкових уражень при хронічних гепатитах В та С.	13
Ревматологічні прояви зумовлені ХГВ.	13
Кріоглобулінемічний синдром у хворих з ХГС	16
III. Обстеження хворих із системним ураженням сполучної тканини та хворобами суглобів на вірусні гепатити В і С	18
IV. Лікування хворих на хронічні вірусні гепатити з ревматичними проявами	21
Висновки	26
Перелік рекомендованої літератури	27

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ANA – антинуклеарні антитіла
АНЦА – антитіла до цитоплазми нейтрофілів
ВГ – вірусний/і гепатит/и
ВГD – вірус гепатиту D/вірусний гепатит D
ВГВ – вірус гепатиту В/вірусний гепатит В
ВГС – вірус гепатиту С/вірусний гепатит С
ВП – вузликівий поліартерит
ГН – гломерулонефрит
ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома
ДНК – дезоксирибонуклеїнова/і кислота/и
ЗКГ – змішана криоглобулінемія
ІФА – імуноферментний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
КГ – криоглобуліни
КГС – криоглобулінемічний синдром
ПВТ – противірусна терапія
ПВТ – противірусна терапія
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
РНК – рибонуклеїнова/і кислота/и
РФ – ревматоїдний фактор
СВ – системний васкуліт
УЗД – ультразвукове дослідження
ХГВ – хронічний гепатит В
ХГС – хронічний гепатит С
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ЦП – цироз печінки

ВСТУП

Вірусні гепатити входять до групи інфекційних захворювань з гемоконтактним механізмом передачі, до якої належать хвороби з первинною репродукцією вірусу та первинним запальним процесом у гепатоцитах. Згідно з міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10), хронічні вірусні гепатити (В 18) поділяються на:

В18.0 Хронічний ВГВ з дельта-агентом

В18.1 Хронічний ВГВ без дельта-агента

В18.2 Хронічний ВГС

В18.8 Інший хронічний ВГ

В18.9 Хронічний ВГ, неуточнений

Проте віруси гепатитів В (ВГВ) та С (ВГС) не обмежені гепатотропністю. Геном ВГВ та ВГС виявляють у лімфоцитах, макрофагах, ендотеліоцитах, знаходять у паренхімі нирок, підшлунковій залозі. Вірусні імунні комплекси наявні в ендотелії судин та синовії суглобів. Тому хронічний гепатит В (ХГВ) та хронічний гепатит С (ХГС) займають особливе місце в структурі інфекційних захворювань через велике значення у розвитку позапечінкових уражень.

Згідно з МКХ-10 до ревматичних, крім захворювань органів кровообігу (ревматизм та ревматичні вади серця), відносять системні хвороби сполучної тканини і кістково-м'язової системи. У хворих на ХГВ та ХГС виникають прояви групи ревматичних захворювань (ураження сполучної тканини і суглобів). Значна частина їх патогенетично пов'язана з аутоімунними станами. Це стосується ревматичної поліміалгії (М 35.1) та ревматоїдного артриту (М 05), системного червоного вовчака (М 32), псоріатичної артропатії (М 06), системних васкулітів. Системні васкуліти, особливо криоглобулінемічні (D89.1), належать до найчастіших позапечінкових проявів ХГС, при гепатиті В зустрічаються значно рідше (приблизно в 8–10% хворих, переважно при HBeAg-негативному ХГВ).

Доведено, що особливе патогенетичне значення має лімфотропність ВГВ та ВГС, яка може призводити до неадекватних імунітотоксичних ефектів. До того ж збудники гепатитів можуть виступати тригерним чинником різних аутоімунних процесів. Саме тому особливістю цих захворювань є те, що у хворих на ХГВ та ХГС часто переважають клінічні прояви, які не відносяться до печінкових. Незважаючи на первинне ураження печінки, ознаки гепатиту протягом

тривалого часу (навіть роками) можуть бути прихованими або слабо вираженими. Таким чином, клінічні прояви хронічних ВГ є значно ширшими, ніж ті, що розуміються під терміном «гепатит». Ці позапечінкові прояви вірусного гепатиту можуть клінічно виступати на перший план, при відсутності явних ознак ураження печінки, а це значно ускладнює діагностику хвороби. Отже, ВГВ та ВГС можна розглядати як хвороби, основні клінічні прояви яких не завжди зумовлені ураженням печінки.

Отже, враховуючи комплексний етіопатогенез і клінічний поліморфізм ревматологічних проявів хронічних вірусних гепатитів, лікування представляє складну задачу: позапечінкові прояви значно ускладнюють, інколи унеможливають, проведення специфічної противірусної терапії (ПВТ) інтерферонами. Через це усунення тяжких позапечінкових проявів хвороби є важливою проблемою, яка залишається недостатньо розробленою.

Методичні рекомендації підготовлені за матеріалами НДР кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№ держ.реєстрації - 0110U002337, термін виконання - 1.02.2014 р - 31.01.2016р.) та НДР кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Діагностика та лікування інфекційних хвороб при їх несприятливому перебігу із ускладненнями та хронізацією» (№ держ.реєстрації - 0113U000206, термін виконання - 1.11.2013 р - 31.12.2017 р.).

Метою наукових досліджень було вивчення клінічних та діагностичних особливостей хронічних гепатитів В та С із вираженими ревматичними проявами для оптимізації алгоритму їх ранньої діагностики та підвищення ефективності ПВТ.

За результатами досліджень встановлена частота та структура позапечінкових проявів хронічних вірусних гепатитів В та С та позитивний ефект від застосування внутрішньопечінкової імунізації неінактивованими автолейкоцитами в їх комплексному лікуванні.

На сьогоднішній день в практичній медицині використовують Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих», що затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2016р. № 729 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації ме-

дичної допомоги при вірусному гепатиті С»; Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих», що затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.06.2016р. № 613 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті В» та клінічним протоколом медичної допомоги хворим на кріоглобулінемію, затверджений наказом МОЗ України від 08.10.2007 р. № 626 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».

Методичні рекомендації призначені для лікарів інфекціоністів, терапевтів, ревматологів, гастроентерологів та інтернів відповідних спеціальностей.

I. ОСНОВНІ ЛАНКИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

За даними наукових досліджень, віруси гепатитів В та С займають особливе місце не тільки через значну поширеність та важливу роль у розвитку хронічних захворювань печінки, але і за своїм значенням у розвитку позапечінкових уражень. У випадку судинних уражень, типових для хронічних вірусних гепатитів, патогенетична роль ВГВ та ВГС зумовлена наступними автоімунними процесами:

1. Ушкоджуюча дія циркулюючих імунних комплексів (ЦІК);
2. Запальні процеси, зумовлені реакціями клітинного імунітету (активація Т-клітин із надмірним синтезом прозапальних цитокінів);
3. Лімфопроліферативна активація В-лімфоцитів (окремі вчені розглядають цей процес як порушення імунної регуляції).

Васкуліти – гетерогенна група захворювань, головним морфологічним проявом яких є запалення і некроз судинної стінки. Спектр клінічних проявів васкуліту залежить від ступеня та локалізації уражених судин та наслідків ішемії тих органів і систем, кровопостачання яких здійснюється ураженими судинами. Системні васкуліти є автоімунними процесами, які часто виникають у відповідь на вплив вірусу на лімфопроліферативні процеси.

У разі судинних уражень, типових для вірусних гепатитів, переважно йдеться про кріоглобулінемічні васкуліти або ушкоджуючу дію ЦІК, до складу яких входять антигени ВГВ. Припускається також зв'язок із посиленням синтезом різних прозапальних цитокінів.

При ХГС найчастіші позапечінкові прояви зумовлені кріоглобулінемією. Кріоглобулінемічні васкуліти переважно уражують дрібні судини: артеріоли, венили, капіляри; рідше – судини середнього діаметра. Можливе також ураження великих судин.

Кріоглобуліни – патологічні білки сироватки крові з аномальною здатністю до преципітації при охолодженні та розчинення осаду при 37°C (зворотна преципітація); відносяться до фракції гамма-глобулінів. Утворюють комплекси з іншими білками сироватки крові та білками інфекційних агентів. Одним із компонентів кріоглобулінів є ревматоїдний фактор (РФ) – аутоантитіла класу IgM до Fc-фрагменту IgG (у сироватці крові РФ зазвичай наявний у складі

комплексу із імуноглобуліном G). РФ виявляють у 60-70 % хворих із синдромом кріоглобулінемії.

Отже, РФ не є специфічною ознакою ревматоїдного артриту, бо він присутній у сироватці крові й при інших автоімунних хворобах, зокрема при системному червоному вовчаку і при інфекційних хворобах, що призводять до кріоглобулінемії.

Виділяють три типи кріоглобулінів. До першого відносять кріоглобуліни, які складаються з моноклональних імуноглобулінів одного класу, зазвичай M, рідше G або A. Другий та третій типи складаються із імуноглобулінів різних класів і тому отримали назву змішаних кріоглобулінів (ЗКГ), на їх частку припадає до 90% всіх кріоглобулінів. Однією із відмінностей між 2 та 3 типами кріоглобулінів є особливості РФ: при 2 типі ЗКГ anti-IgG представлені моноклональним IgM (один тип легких ланцюгів), а при 3 типі – різними поєднаннями поліклональних IgM (містять набір легких ланцюгів). ЗКГ пов'язана із різними інфекційними і паразитарними хворобами, такими як хронічні вірусні гепатити (особливо ВГС), герпетичні інфекції, токсоплазмоз та ін. Кріоглобуліни виявляють також у хворих із різними автоімунними процесами, зокрема, ревматоїдним артритом, периферійними нейропатіями, ураженням печінки, нирок, хворобами крові. Проте у частини хворих не вдається встановити етіологічний чинник (есенціальна, змішана кріоглобулінемія – ЗКГ). Вважається, що формування ЗКГ при інфекційній патології зумовлено тривалою антигенною активацією В-лімфоцитів, наслідком чого може стати їх проліферація та продукція поліклональних і моноклональних IgM (антитіла до Fc-фрагменту IgG – ревматоїдний фактор), які складають основу ЗКГ. Для системних васкулітів, що виникають на тлі хронічних гепатитів типові й антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА), зазвичай протеази-3 і мієлопероксидази. Відносно нещодавно у таких хворих виявлені нові аутоантигени, що належать до інших цитоплазматичних і перинуклеарних структур нейтрофілів.

Не зважаючи на те, що роль АНЦА у розвитку васкулітів не зовсім зрозуміла, не викликає сумнівів те, що їх патогенетичне значення пов'язане із антиендотеліальною активністю, до того ж вони здатні викликати активацію нейтрофілів. Важливо й те, що холододіє преципітуючі білки можуть з'являтися не тільки внаслідок безпосереднього впливу збудника інфекційної хвороби на лімфопроліферативні проце-

си, але й внаслідок запального процесу і аутоімунних ускладнень інфекційних хвороб. Відкладання криоглобулінових імунних комплексів у стінках судин, переважно дрібних, та активація системи комплементу призводить до розвитку васкулітів.

Класичним клінічним проявом криоглобулінемії вважають *тріаду Мельтцера*: шкірна пурпура, артрит або артралгія, загальна слабкість. Проте для синдрому криоглобулінемії характерний поліморфізм симптоматики.

Криоглобулінемія може супроводжуватися ураженням шкіри, слизових оболонок (страждають нирки, печінка, нервова система, очі, органи травлення). У частини хворих на ХГВ саме розвиток тяжкого криоглобулінемічного васкуліту з мезангіокапілярним гломерулонефритом та неходжкінською лімфомою і є причиною летальності ще до розвитку цирозу печінки та його ускладнень.

Злоякісна гіпертензія, обумовлена ураженням нирок, може призводити, у свою чергу, до серцевої недостатності, інфарктів міокарда і інсультів, що також значно погіршує прогноз хвороби. Одночасно такі васкуліти проявляються ураженням інших органів та систем, зокрема шлунково-кишкового тракту, легенів, органу зору тощо. Криоглобулінемічний синдром досить часто супроводжується артралгіями, міальгіями, ураженням периферійної (рідше центральної) нервової системи. Типовим проявом криоглобулінемії (часто єдиним клінічно вираженим) є погана переносимість холоду, синдром Рейно.

Криоглобулінемія може також опосередковано сприяти порушенню сперматогенезу, проте не виключається і безпосередній вплив холодних преципітуючих білків на стан гематотестикулярного бар'єру, а також на морфологічні особливості та функціональну активність сперматозоїдів.

Позапечінкові прояви ХГВ пов'язують з цитопатично-запальними реакціями із участю ефекторно-клітинних та клітинно-гуморальних механізмів. Особливе значення надається вірусоспецифічній сенситивізації цитотоксичних лімфоцитів, бо це призводить до розвитку аутоімунних процесів. Антигеном стають субстанції поверхневих структур і компоненти клітинних органел, модифіковані під впливом вірусу та продуктів метаболізму інфікованих клітин.

При ХГВ часто виявляють множинні ушкодження лейкоцитів. Ураження клітин крові призводить до їх ареактивності, впливає на особли-

вості міжклітинної взаємодії і стає причиною порушень імунологічного гомеостазу. Страждає при цьому і елімінація імунних комплексів, які складаються з антигенів вірусу та антитіл до них. Їх відкладання на ендотелії судин стає імунологічним фактором у розвитку системних позапечінкових проявів, таких як мембранозні гломерулонефрити, васкуліти, періартеріїти.

Згідно з загальноприйнятими поглядами, у патогенезі ураження судин у хворих на ХГВ перевагу надають ушкоджуючій дії тих ЦІК, які складаються із НВsAg та анти-НВs. Підтвердженням цього є те, що такі імунні комплекси наявні не тільки у сироватці крові – їх виявляють у тканинах суглобів і дрібних судин. Є достатньо даних про зниження рівня комплементу у крові, накопичення лімфоцитарних і плазматичних клітин в ендотелії судин, синовії суглобів, базальній мембрані нирок з одночасним виявленням ЦІК, які містять НВsAg та НВеAg. Не можна ігнорувати і той факт, що індуковані вірусом зміни клітинних мембран є тригерним фактором запуску аутоімунного компонента, зокрема із розвитком феномену подвійного розпізнавання.

Ураження судин відбувається на різних стадіях хвороби, навіть в початковому періоді гострого гепатиту В. Так, у 15-20% хворих на гострий ГВ спостерігається артралгічний (ревматоїдний) варіант продромального періоду. Клінічно проявляється болем суглобів, м'язів, кісток. Найчастіше спостерігається біль у багатьох або окремих суглобах. У більшості хворих суглоби зовні не змінюються, хоча інколи спостерігається їх почервоніння і припухлість (2-3%). Одночасно виникає гарячка, поліморфна еритема (петехіальна, еритематозна, частіше уртикарна).

Морфологічне дослідження матеріалу з вогнищ ураження зазвичай свідчать про лімфоцитарний венуліт або нейтрофільний васкуліт дрібних судин з лейкоцитоклазією або фібринозним некрозом судинної стінки. Імунокомплексний васкуліт дрібних судин із переважним ураженням шкіри («синдром сироваткової хвороби») частіше триває 2-3 тижня, але в окремих пацієнтів може затягуватись. У таких випадках виникають й інші позапечінкові прояви хвороби.

У хворих з інтенсивними артралгіями рано виявляють підвищену кількість ЦІК, високу антикомплементарну активність сироватки крові, в них довше циркулює НВеAg. У судинній стінці наявні IgG, IgM, рідше IgA, C3 компонент комплементу і НВsAg.

Артралгічні прояви гострого ГВ нерідко призводять до діагностичних помилок. Нерідко хворих із тривалими артралгіями, зумовленими ВГВ, лікують амбулаторно з приводу ревматоїдного артрити. Досить часто вони отримують бутадіон, ібупрофен, диклофенак і глюкокортикостероїдні гормони, що негативно пливає на стан хворого і подальший перебіг ГВ. Питання про ГВ у таких випадках переважно постає з розвитком жовтяниці.

Артралгічні прояви у хворих на гострий ГВ не потребують специфічної терапії. Якщо ж суглобові ураження продовжуються на тлі хронічного процесу, ефективною є лише протівірусна терапія. Перевага надається аналогам нуклеозидів. Це підтверджує патогенетичний зв'язок артралгічних провів з ВГВ. Інтенсивність ураження кісткової тканини у хворих на ХГВ співпадає із станом сполучної тканини.

Крім того, ВГВ і ВГС часто виявляють у хворих із різними проявами ревматичних захворювань, зокрема при множинному і обмеженому ураженні суглобів. Це стосується артропатій різного походження. Так, наприклад, у патогенезі псоріатичної артропатії центральне місце займають автоімунні порушення, які проявляються наявністю широкого спектру аутоантитіл, підвищеним вмістом IgA та IgG у сироватці крові, змінами показників клітинного імунітету. Такі особливості імунної патології можуть бути наслідком інфекційних захворювань, зокрема ХГВ і ХГС.

II. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ УРАЖЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ В ТА С

Ревматологічні прояви зумовлені ХГВ

Одним із варіантів автоімунного ураження судин у хворих на ХГВ є вузликовий поліартеріїт (ВП) – некротизуюче запалення середніх та дрібних артерій без гломерулонефриту або васкуліту артеріол, капілярів та венул. У 15–50% хворих із вузликовим поліартеріїтом у сироватці крові виявляють HBsAg.

Під спостереженням знаходилося 129 хворих з ХГВ, з яких у 31 пацієнта (24,0%) був діагностований ВП, клінічні прояви якого наведено у табл. 1.

Таблиця 1.

Клінічні прояви у хворих на ВП, пов'язаний із зараженням ВГВ

Симптоми	кількість хворих, n=31, абс.	%
Схуднення (> 5 кг)	19	61,3
Гарячка	18	58,1
Сенсорні поліневропатії	12	38,7
Артралгії, артрити	2	6,5
Ураження черевної порожнини:	15	48,4
абдомінальні болі	9	
прони, закрепи	8	
збільшення внутрішньочеревних лімфовузлів	3	
Кровотеча	1	3,2
Артеріальна гіпертензія:	16	51,6
легка та середньої важкості	7	
тяжка	5	
зловкісна форма	4	
Міальгії	6	19,4
Мезангіопроліферативний нефрит:	5	16,1
нефротичний синдром	2	
нефритичний синдром	3	
Орхіт	3	9,7
Ураження шкіри:	11	35,5
акроціаноз	7	
уртикарна висипка	4	
ліведо	1	
Ураження очей:	3	9,7
синдром Шегрена	1	
транзиторні розлади зору	2	
Ураження серцево-судинної системи:	5	16,1
міокардит	1	
васкуліти	4	

Таким чином, клінічний перебіг ВП, зумовленого ВГВ, подібний до перебігу ВП іншого походження, проте у хворих із ХГВ частіше уражуються нирки, спостерігається злоякісна гіпертензія.

Хоча ураження судин у хворих на ХГВ переважно зумовлено ушкоджуючою дією ЦК, які містять антигени вірусу і антитіла до них, певну частину васкулітів можна віднести до криоглобулінімічних. Усередньому криоглобулінімічні васкуліти виникають у 6-7% хворих із ВГВ-інфекцією, проте їх частота у хворих із НВеАг-негативним та НВеАг-позитивним ХГВ суттєво відрізняється. Серед досліджуваних пацієнтів у 57 (44,2%) виявлений НВеАг-негативний ВГВ та у 72 (55,8%) НВеАг-позитивний ВГВ. Нами було проведено дослідження позапечіткових проявів ХГВ та встановлено, що у хворих на НВеАг-негативний ВГВ ДНК-позитивний гепатит із системним васкулітом часто наявна криоглобулінемія – у 6 з 7 (85,7%), тоді як у хворих на НВеАг-позитивний гепатит із системним васкулітом таке явище виникає значно рідше (у 1 з 10 пацієнтів (10%; $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2.

Позапечіткові прояви у хворих на ХГВ

Показник	Хворі з НВеАг-негативним ХГВ, n=57		Хворі з НВеАг-позитивним ХГВ, n=72		P
	абс.число	%	абс.число	%	
Суглобовий синдром	12	21,1	15	20,8	>0,05
Криоглобулінемія	16	28,1	9	12,5	<0,05
Системний васкуліт (СВ)	8	14,0	10	13,9	>0,05
СВ із криоглобулінемією	7	12,3	1	1,4	
Синдром Рейно	1	1,7	2	2,8	>0,05
Гломерулонефрит (ГН)	6	10,5	8	11,1	>0,05
ГН із криоглобулінемією	6	10,5	1	1,4	
Синдром Шегрена	0		1	1,4	>0,05
Полінейропатія	1	1,7	1	1,4	>0,05

Клінічно криоглобулінімічний синдром у обстежених хворих на ХГВ найчастіше проявляється криоглобулінімічним васкулітом (рис. 1), акроціанозом (рис.2), поліартралгіями, скутістю рухів, помірними проявами сенсорної полінейропатії (оніміння нижніх кінцівок, парестезія), ураженням нирок, підвищеною чутливістю до холоду (за даними термографії спостерігалася зниження температури кінцівок на 4-5°C – синдром «термоампутації»).



Рисунок 1. Криоглобулінімічний васкуліт



Рисунок 2. Криоглобулінімічний акроціаноз

Кріоглобулінемічний синдром у хворих з ХГС

Проведені дослідження показали, що зі 109 обстежених хворих з ХГС, 67 (61,5%) мали підвищений рівень КГ у сироватці крові, з них у переважній більшості - (46; 68,7%) мав місце субклінічний перебіг КГС, а у третини - 21 (31,3%) відмічалися його клінічні прояви. Порівняльний аналіз клінічних проявів у хворих з ХГС, показав, що в усіх обстежених ХГС мав типовий перебіг, але відрізнявся за частотою та вираженістю окремих синдромів при клінічно маніфестному КГС (табл. 3).

Таблиця 3.

Частота клінічних симптомів та синдромів ХГС у хворих з КГС

Клінічні симптоми/синдроми	Пацієнти з ХГС з кріоглобулінемією, абс (%) n=67	Пацієнти з ХГС без кріоглобулінемії, абс (%) n=42	Достовірність
Астеновегетативний синдром	51 (76,1%)	24 (57,1%)	p<0,05
Диспептичний синдром	32 (47,8%)	17 (40,5%)	p>0,05
Гепатомегалія	44 (65,7%)	31 (73,8%)	p>0,05
Спленомегалія	15 (22,4%)	6 (14,3%)	p>0,05
Епізоди жовтяниці	3 (4,5%)	2 (4,8%)	p>0,05
Зміни емоційної сфери	30 (44,8%)	11 (26,2%)	p<0,05
Периферична лімфаденопатія	18 (26,9%)	5 (11,9%)	p<0,05
Тривалий субфебрилітет	11 (16,4%)	3 (7,1%)	p>0,05
Артралгічний синдром	16 (23,9%)	4 (9,5%)	p<0,05
Пурпура	7 (10,4%)	-	-
Тріада Мельтцера	6 (8,9%)	-	-
Холодовий уртикарний висип	6 (8,9%)	-	-
Сухість слизових оболонок	3 (4,5%)	-	-
Симптоми ураження нирок	11 (16,4%)	2 (4,7%)	p<0,05
Периферична нейропатія	4 (5,9%)	-	-
Симптоми ураження щитоподібної залози	11 (16,4%)	2 (4,7%)	p>0,05
Симптоми ураження легень	1 (1,5%)	-	-

* різниця статистично достовірна, обчислена за t-критерієм Ст'юдента для порівняння відносних величин.

Таким чином, у хворих обох груп ХГС клінічно характеризувався провідними астено-вегетативним, артралгічним, диспептичним синдромами, гепато- та спленомегалією. Проте, при наявності кріоглобулінемії у хворих на ХГС разом з астено-вегетативним (загальна слабкість, втрата пра-

цездатності, швидка втомлюваність) та артралгічним синдромами (прояви у вигляді болю, переважно в колінних та кульшових суглобах без деформації та обмеження рухів), вірогідно частіше відмічалися психоемоційні зміни (психоемоційна лабільність, ознаки депресії, порушення сну).

Крім того, у хворих на ХГС з кріоглобулінемією виникали наступні прояви КГС: пурпура, триада Мельтцера, холодовий уртикарний висип, сухість слизових оболонок, периферична нейропатія, ураження нирок, щитоподібної залози, легень тощо). Пурпура спостерігалася у 10,4% пацієнтів і виявлялася при огляді хворого або анамнестично у вигляді дрібноплямистих крововиливів на шкірі з переважним розташуванням на нижніх кінцівках. Тріада Мельтцера (астено-вегетативний синдром, артралгії та пурпура) була діагностована у 8,9% хворих. Холодовий уртикарний висип спостерігався у 8,9% пацієнтів і проявлявся у вигляді щільнуватих гіперемованих ущільнень на відкритих ділянках шкіри в холодні пори року. Периферична сенсорна нейропатія була виявлена у 5,9% хворих і проявлялася вона клінічно у вигляді парестезій, відчуття похолодання та болю у верхніх та нижніх кінцівках. У переважній більшості хворих з ураженнями щитоподібної залози був діагностований аутоімунний тиреоїдит. Домінуючими скаргами у хворих з ХГС та ураженнями нирок були загальна слабкість, артеріальна гіпертензія та набряки нижніх кінцівок і обличчя.

Крім того, порівняльний аналіз активності ревматоїдного фактору (РФ) показав, що у пацієнтів з КГС активність РФ спостерігалася у 54 (80,6%) хворих і визначалися на рівні від 14 до 330 ОД, що виявилось достовірною частіше, ніж у пацієнтів без КГС - 11 (26,2%) (від 4 до 17 ОД), p<0,05.

При оцінці кореляції між позитивним РФ та підвищеним рівнем КГ у пацієнтів з КГС за коефіцієнтом кореляції Пірсона, встановлений помірний кореляційний зв'язок ($r=0,372$), а за даними оцінки показника відносного ризику, встановлено, що ризик розвитку КГС у хворих з підвищеною активністю РФ був відповідно у 20,6 разів вищим (p<0,05). Таким чином, підвищена активність РФ у пацієнтів з ХГС може вважатися предиктором наявності КГС у хворих на ХГС.

Враховуючи ревматологічні аспекти хронічних вірусних гепатитів, хворих із різного роду артритами, включаючи і псоріатичні, синдромом Шегрена, ревматичною міальгією і, особливо, системними васкулітами необхідно обстежувати на наявність ВГВ і ВГС. Це ж стосується всіх хворих, у яких виявлений ревматоїдний фактор. Останніх також доцільно обстежувати на наявність кріоглобулінів у сироватці крові.

III. ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ СИСТЕМНИМ УРАЖЕННЯМ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ХВОРОБАМИ СУГЛОБІВ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ В І С

Специфічна діагностика вірусних гепатитів побудована на виявленні маркерів вірусних гепатитів. До цих маркерів відносять антигени вірусів і антитіла до них, а також вірусні нуклеїнові кислоти.

Важливим діагностичним маркером ХГВ є поверхневий антиген вірусу – HBsAg, який з'являється у крові пацієнта ще в інкубаційному періоді. Наявність антигену понад 6 місяців є ознакою хронізації гепатиту. Зникнення HBsAg та поява anti-HBs свідчить про клінічне одужання.

Наявність anti-HBs може бути наслідком вакцинації проти ВГВ (у такому разі відсутні інші маркери ГВ), або зумовлена раніше перенесенням гепатитом В, але в такому випадку у хворого повинні бути антитіла до ядерного антигену ГВ (anti-HBc). У сироватці крові хворого є також антитіла до ядерного антигену ГВ, які представлені двома класами імуноглобулінів: anti-HBcIgM та anti-HBcIgG.

Ще одним антигенним білком вірусу є HBeAg, який свідчить про активну реплікацію вірусу.

Отже, пацієнтам з ревматичними хворобами, які проявляються ураженням сполучної тканини або суглобів, треба призначати обстеження на HBsAg (та антитіла до ВГС). При наявності у пацієнта HBsAg, досліджуються маркери реплікації вірусу: якісне та кількісне визначення ДНК вірусу в крові та HBeAg, і з отриманими результатами обстеження пацієнта треба скерувати на консультацію до інфекціоніста.

У разі відсутності HBsAg, але при наявності у сироватці крові антитіл до ядерного антигену ВГВ (anti-HBc), доцільно виключити можливість прихованої форми ГВ, при якій у крові вдається виявити лише один серологічний маркер хвороби – anti-HBc («ізолювані» anti-HBc). Хворих із ізолюваними anti-HBc треба обстежувати на ДНК ВГВ високочутливим методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Виявлення вірусної ДНК у таких пацієнтів підтверджує приховану інфекцію, яка найчастіше зумовлена низькою реплікацією вірусу і малим вмістом HBsAg у крові.

Якщо у хворого з наявністю в сироватці крові HBsAg та вірусної ДНК, відсутній HBeAg, розглядається питання про можливість хронічного HBeAg-негативного ГВ.

Для виявлення ГС призначають обстеження на наявність у сироватці крові антитіл до ВГС (анти-ВГС) методом імуноферментного аналізу (ІФА). Проте треба враховувати можливість хибнопозитивного результату дослідження, до того ж у хворого можуть бути анамнестичні антитіла – наслідок перенесеного ГС із спонтанним одужанням. Тому хворих із позитивними результатами ІФА необхідно обстежувати на наявність геному ВГС високочутливим методом ПЛР. Перше дослідження доцільно робити методом ПЛР, призначеним для якісного (але не кількісного) дослідження. Це зумовлене тим, що якісний метод є чутливішим. У разі позитивної реакції постає питання про вміст РНК ВГС та генотип вірусу. У разі негативного результату дослідження методом ПЛР обстеження хворого доцільно повторити через 6–12 місяців. Якщо у хворого відсутня РНК ВГС доцільно перевірити достовірність виявлення анти-ВГС, бо кріоглобулінемія може бути наслідком раніше перенесеного ГС. Для цього доцільно провести дослідження методом ІФА з використанням діагностичної системи, яка дозволяє визначити спектр антитіл до ВГС: антитіла до ядерного антигену, антигенів NS3, NS4, NS5. Якщо у хворого наявні антитіла до ядерного антигену або антитіла до двох інших (будь-яких) антигенів, результат ІФА розглядається як вірогідний.

При ГС (на відміну від ГВ) відсутні серологічні маркери, які дозволяють розрізняти гострий і хронічний гепатит. Головним діагностичним критерієм гострого ГС є виявлення ВГС РНК методом ПЛР при відсутності анти-ВГС, але за умови, що в пацієнта немає ознак вираженого імунодефіциту. Вірогідність діагнозу зростає, якщо при попередньому обстеженні методом ПЛР не була виявлена РНК вірусу. Певне значення для диференціальної діагностики має визначення авідності антитіл.

Виявлення кріоглобулінів побудовано на притаманній цим патологічним білкам схильності до преципітації при охолодженні сироватки крові (рис.3). Найдоступнішим методом діагностики є зіставлення оптичної щільності сироватки крові до та після її охолодження.

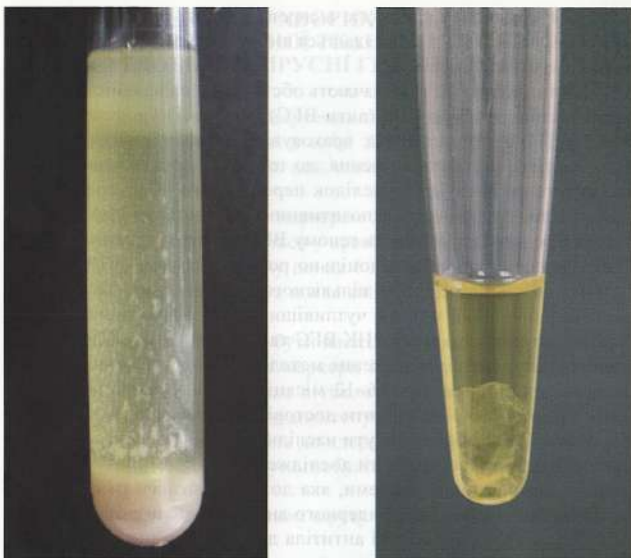


Рисунок 3. Холодова преципітація криоглобулінів

Вміст криоглобулінів в сироватці крові можна визначати спектрофотометричним методом. Використовували методику, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4°C та 37°C за допомогою спектрофотометра.

Вміст криоглобулінів в сироватці крові можна визначати спектрофотометричним методом. Використовували методику, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4°C та 37°C за допомогою спектрофотометра.

IV. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ З РЕВМАТИЧНИМИ ПРОЯВАМИ

Лікування позапечінкових ревматичних проявів у хворих на ХГВ і ХГС суттєво відрізняється від алгоритмів надання медичної допомоги хворим із класичною формою ревматичних хвороб. У першу чергу це зумовлено тим, що в таких пацієнтів встановлена етіологія ревматичних проявів, тобто є можливість усунення етіологічного чинника, що призводить до ураження сполучної тканини і кістково-суглобової системи.

Для лікування ревматичних, так само як інших аутоімунних захворювань, використовують препарати з протизапальними, імуносупресивними, цитотоксичними властивостями. Але такі призначення хворим на хронічний вірусний гепатит обмежуються їх протипоказаннями для лікування пацієнтів із інфекційними хворобами, до того ж з печінковою недостатністю.

Більшість базисних цитостатиків, протизапальних препаратів, які використовуються для лікування ревматичних хвороб, є гепатотоксичними. До того ж ці препарати володіють різного ступеня імуносупресивною активністю, що є небезпечним при інфекційних хворобах. Частина з них може негативно впливати на гематологічні процеси, а в хворих на хронічний вірусний гепатит досить часто зустрічається тромбоцитопенія або анемія чи лейкопенія.

Головним ефективним методом лікування ХГВ і ХГС, у т.ч. із позапечінковими проявами, є протівірусна терапія, яка проводиться відповідно до стандартних схем лікування. Етіотропна терапія інфекційних захворювань, які зумовили маніфестацію аутоімунних процесів, передбачена відповідними протоколами, зокрема, клінічним протоколом медичної допомоги хворим на криоглобулінемію, затверджений наказом МОЗ України від 08.10.2007 р. № 626 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».

Своєчасне проведення протівірусної терапії приводить до пригнічення (навіть припинення) репродукції збудника, який є тригерним фактором позапечінкових ревматичних проявів хронічних вірусних гепатитів, зокрема синдрому криоглобулінемії. Пригнічення вірусної реплікації позитивно впливає на стан позапечінкових ревматичних проявів, серед яких особливо небезпечними є криоглобулінемічні некротичні васкуліти. Проте можливість посилення аутоімунних про-

цесів внаслідок побічної дії інтерферонотерапії може ускладнювати лікування ревматоїдних проявів. До того ж, у частини хворих загострення автоімунних станів, особливо синдрому кріоглобулінемії, може відбуватися й після припинення реплікації ВГС.

Обмеження лікування противірусними препаратами можливе лише при легких і середньої тяжкості автоімунних позапечіткових проявах хронічного вірусного гепатиту. При тяжких формах автоімунного процесу (наприклад, у разі синдрому кріоглобулінемії із вираженою нирковою недостатністю, що призводить до злоскісної гіпертензії, або виразково-некротичного геморагічного васкуліту) за умов неефективності засобів патогенетичної терапії призначають кортикостероїди, проте вони протипоказані хворим з активною реплікацією ВГВ і ВГС. Певною мірою ефективним у таких випадках є препарат ритуксимаб (хімерні моноклональні антитіла до CD20 антигену В-лімфоцитів), механізм впливу якого на автоімунні процеси зумовлений руйнуванням та пригніченням активності В-клітин і, відповідно, послабленням автоімунного процесу, що лабораторно проявляється зменшенням активності ревматоїдного фактора, кріокриту та титру автоімунних антитіл. Але процес цей не є незворотним, бо наступне поновлення активності В-лімфоцитів може призводити до загострення синдрому кріоглобулінемії. До того ж на тлі лікування моноклональними антитілами до CD20 антигену В-лімфоцитів можливі різноманітні тяжкі ускладнення та посилення репродукції вірусу. Так, в наших дослідженнях (15 хворих на ХГВ) у 8 пацієнтів (53,3%) після закінчення курсу лікування спостерігалось посилення навантаження ДНК ВГВ.

Отже, терапія позапечіткових проявів у хворих на хронічні вірусні гепатити є обмеженою за протипоказаннями для використання більшості препаратів, що призначаються пацієнтам із рематичними процесами.

При легкому та середньотяжкому перебігу позапечіткових ревматичних проявів (особливо кріоглобулінемічних) ефективним є метод лікування внутрішньошкірною імунізацією неактивованими автолейкоцитами. Цю терапію доцільно проводити одночасно із противірусною, ефективність якої зростає із зменшенням вірусного навантаження.

В основі методу лежить внутрішньошкірне введення суспензії неактивованих автолейкоцитів.

Лейкоцити виділяють шляхом відстоювання гепаринізованої венозної крові пацієнта. Для цього венозну кров в об'ємі 40-60 мл набирають у флакон з гепарином з розрахунку 50 од. гепарину на 10 мл крові, роз-

ливають по 10 мл у пробірки і під кутом 45° відстоюють у термостаті при температурі 37°C 120-140 хвилин. Плазма, що отримана відстоюванням крові, обережно (щоб не допустити перемішування) відділяється, а лейкоцити осаджують центрифугуванням при 400g протягом 7-8 хвилин. Клітини відмивають центрифугуванням у охолоджену 0,9% (ізотонічному) розчині NaCl, осад ресуспендують у 1-1,5 мл ізотонічного розчину NaCl та вводять внутрішньошкірно по 0,1 мл у 8-12 точок шкіри спини, до утворення «лимонної кірочки» (рис.4).



Рисунок 4. Внутрішньошкірне введення неактивованих автолейкоцитів.

Для врахування результатів оцінювали зміну вираженості наступних клінічних проявів до імунізації і через 24, 48, 72 год після неї:

1) вираженість проявів шкірного васкуліту; 2) вираженість артралгій при суглобових ураженнях; 3) оцінка функціонального стану нирок при гломерулонефриті, 4) для оцінки зменшення автоімунних процесів безпосередньо перед процедурою та через 48-72 год після неї визначали титр антинуклеарних антитіл методом ІФА, а також дані термографії.

В процесі виконання наукової праці нами було проліковано 34 хворих на ХГ В та С з позапечінковими ураженнями за допомогою методу імунізації автолейкоцитами. У результаті лікування в абсолютній більшості хворих (33 із 34; 97%) настало покращення: зменшення загальної слабкості, нормалізація активності АлАТ, прискорення зворотного розвитку висипу у хворих з васкулітом, ремісії різноманітної тривалості, суттєве зменшення титру ANA в сироватці крові. А також клінічне покращення різної тривалості у хворих з шкірним васкулітом, у яких після проведеного лікування рецидиви або не спостерігалися, або проміжок між ними збільшувався.

Побічний ефект після внутрішньошкірного введення власних лейкоцитів був відсутній у всіх пацієнтів.

У більшості випадків внутрішньошкірне введення автолейкоцитів супроводжувалося зниженням кількості ANA при дослідженні вже через 24-72 години. Результати досліджень наведені в табл.4.

Таблиця 4.

Титри ANA до та через 72 години після внутрішньошкірного введення автолейкоцитів

Початкові титри ANA	n	Титри ANA після імунізації авто лейкоцитами						
		0*	1:20	1:40	1:80	1:160	1:1280	Всього
1:80	6	6						6
1:160	14		5	9				14
1:320	11		4	1	6			11
1:640	2					2		2
1:1280	1						1	1

* кількість хворих із відповідним титром ANA.

Референтні значення ANA <1:100 – негативний результат, чутливість методу -91%, специфічність - 79%.

Отже, із наведених даних видно, що у хворих з початковим титром ANA 1:80 після імунізації антитіла не виявлялися, а у решти кратність зниження складала 4-8 разів. У одного хворого з високими титрами ANA ефекту не було. Для порівняння, у групі пацієнтів з позапечінковими проявами ХГС, які отримували лише специфічну противірусну терапію, позитивний ефект був отриманий у 7 з 16; 43,8% пацієнтів.

Ефективність внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами можна пояснити комплексною дією автореактивних клітин на механізми

гуморального і клітинного імунітету. Відомо, що клітини, які забрали з організму і піддали дуже простим, малотравматичним маніпуляціям, якоюсь мірою стають чужими для організму. Очевидно, це підсилює імунологічну реакцію, можливо за рахунок активації неспецифічних факторів імунітету (система комплемента, макрофаги та ін). Можна припустити, що в умовах внутрішньошкірної імунізації лімфоцит периферичної крові втрачає частину захисних механізмів (знижується здатність до зміни форми і «маскування» рецепторів). Не виключено, що має місце і перехресне реагування за рахунок часткової ідентичності антигенних структур. Взаємодією між імунізуючими клітинами (мішені) і автоантитілами можна пояснити досить швидко зниження концентрації останніх. Дану гіпотезу підтверджує і той факт, що в досліді in vitro антинуклеарні антитіла реагують з лейкоцитами; для виявлення антинейтрофільних антитіл субстратом є фіксовані етанолом нейтрофіли.

Однак, тільки взаємодією з антитілами віддалені результати лікування пояснити не можна. Відомо, що Т-лімфоцити можуть пасивно переносити автоімунні хвороби. З цього, впливає, що при внутрішньошкірній імунізації автолейкоцитами клітини можуть викликати стан гіперчутливості сповільненого типу, тобто запустити клітинну імунну відповідь за рахунок генерації цитотоксичних лімфоцитів.

Відомо також, що в периферичній крові дорослих людей міститься певна кількість стовбурових клітин. Не виключено, що при внутрішньошкірному введенні вони можуть також сприяти процесам регенерації. У всякому випадку, на таку можливість вказує динаміка відновних процесів у хворих з ураженням дрібних судин шкіри.

Отримані дані можуть бути основою для застосування способу терапії шляхом вакцинації автолейкоцитами хворих на хронічні вірусні гепатити В та С з позапечінковими ураженнями. Перевагою цього методу лікування перед іншими (зокрема використанням ритуксимабу), за нашими даними, є швидкість позитивного результату у більшості пацієнтів, відсутність побічної дії, яка, як відомо, типова для всіх імуносупресивних препаратів. До того ж існують суттєві обмеження до застосування цих препаратів. Важливе значення має низька собівартість методу лікування автолейкоцитами.

Метод зменшення інтенсивності автоімунних процесів шляхом внутрішньошкірного введення автолейкоцитів може застосовуватися як самостійно так і в комплексній терапії хворих на хронічні гепатити з позапечінковими ураженнями.

ВИСНОВКИ

Віруси гепатитів В та С займають особливе місце в структурі інфекційної патології через значну поширеність, роль у розвитку хронічних захворювань печінки та позапечінкових уражень.

1. Згідно з результатами даного дослідження, спектр позапечінкових проявів при хронічних гепатитах дуже різноманітний та частіше всього проявляється у вигляді ураження суглобів (артралгії), судин (КГС, пурпура), шкіри (вузликів поліартеріїт, синдром Рейно), нирок (кріоглобулінемічний гломерулонефрит), периферичної полінейропатії та ін. Тому обстеження всіх хворих із вище перерахованими проявами на маркери вірусних гепатитів В і С є обов'язковим.
2. У 24,0% пацієнтів з ХГВ були діагновані симптоми вузликового поліартеріїту, крім того, встановлено, що у хворих на НВеАg-негативний ВГВ із системним васкулітом часто наявна кріоглобулінемія (85,7%), тоді як у хворих на НВеАg-позитивний гепатит із системним васкулітом таке явище виникає значно рідше (10%; $p < 0,05$).
3. У 61,5% пацієнтів з ХГС був підвищений рівень КГ у сироватці крові, з яких у 68,7% хворих мав місце субклінічний перебіг КГС, а у 31,3% відмічалися його клінічні прояви.
4. Порівняльний аналіз активності РФ показав, що у пацієнтів з КГС активність РФ спостерігалася у 80,6% хворих з ХГС, що виявилось достовірно частіше, ніж у пацієнтів без КГС - 26,2%, $p < 0,05$, а за даними оцінки показника відносного ризику, встановлено, що ризик розвитку КГС у хворих з підвищеною активністю РФ був відповідно у 20,6 разів вищим ($p < 0,05$), тому позитивний РФ може бути одним з предикторів наявності КГС у пацієнтів з ХГС.
5. Позитивний ефект лікування позапечінкових аутоімунних проявів хронічних вірусних гепатитів показав метод імунізації аутолейкоцитами. У результаті лікування в абсолютній більшості хворих (97%) наступило покращення: зменшення загальної слабкості, нормалізація активності АлАТ, прискорення зворотного розвитку висипу у хворих з васкулітом, ремісії різноманітної тривалості, зменшення титру антинуклеарних антиядерних антитіл у сироватці крові вже через 72 години після проведення імунізації.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасун Б.А., Андрейчин М.А., Ворожбит О.Б. і співав. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії // Гепатологія, 2012. – №2(16). – С. 4–17.
2. Герасун Б.А., Гришко Р.Ю., Герасун А.Б., Малиникова Е.Ю., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках // Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО, Пособие – Львов: Изд-во «Кварт», – 2012. – 122 с.
3. Голубовська О. А. Клініко-лабораторна характеристика позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С / О. А. Голубовська, Л. О. Кондратюк. // Сучасні інфекції. – 2011. – №1. – С. 96–103.
4. Кудлинский И.С., Сенча А.В., Крель П.Е. и соавт. Современные возможности лечения HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита // Гепатологический форум. – 2010. – №3. – С.11–13.
5. Малиновская Ю.И., Абдурахманов Д.Т., Милованова С.Ю. Хроническая HCV-инфекция с развитием криоглобулинемического васкулита с поражением кожи (сосудистая пурпура), суставов, почек (латентный хронический гломерулонефрит) и В-клеточной лимфомы из зрелых клеток // Клиническая гепатология. – 2011. – №3 – С.46–48.
6. Наказ МОЗ України від 21.06.2016 № 613 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті В».
7. Наказ МОЗ України від 18.07.2016 № 729 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С».
8. Наказ МОЗ України від 08.10.2007 р. № 626 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».
9. Семенкова Е.Н., Новиков П.И., Смитиенко И.О. Вирус-ассоциированные васкулиты // Гепатологический форум. – 2010. – №3. – С. 14–21.
10. Holubovska O.A., Shkurba A.V., Herasun O.B., Vorozhbyt O.B., Kopets R.A., Hrytsko R.Y., Herasun B.A. Intradermal Autoleukocyte Immunization- Personified Method of Cell Therapy // Journal of Immunology and Vaccination 2016; 1: 1-5.
11. Zinchuk A., Holubovska O., Shkurba A., Hrytsko R., Vorozhbyt O., Richniak M., Herasun B. Original inhibition method of excessive synthesis of pro-inflammatory cytokine of tumour necrosis factor α // Central European Journal of Immunology 2015; 40 (3): 345-348.