

Ю.Ю. Рябоконт, О.П. Машко, А.В. Абрамов, Д.П. Іпатова

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З НАЯВНІСТЮ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ПРОЯВІВ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, лікування.

Порушено одну з найактуальніших і найскладніших проблем інфектології, зокрема питання про лікування хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів. Узагальнено дані сучасної наукової літератури та описано власний досвід з лікування цих хворих.

Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом С с наличием внепеченочных проявлений

Ю.Ю. Рябоконт, О.П. Машко, А.В. Абрамов, Д.П. Іпатова

Затронута одна из самых актуальных и сложных проблем инфектологии, а именно вопрос лечения больных хроническим гепатитом С с наличием внепеченочных проявлений. Обобщены данные современной научной литературы и приведен некоторый собственный опыт терапии таких пациентов.

Ключевые слова: гепатит С, внепеченочные проявления, лечение.

Current approaches to the treatment of chronic hepatitis C in patients with the presence of extrahepatic manifestations

Yu.Yu. Ryabokon, O.P. Mashko, A.V. Abramov, D.P. Ipatova

Article is devoted to one of the most actual and complex problems of infectology, notably to treatment of patients with chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations of disease. Data of modern literature are generalized and some personal experience of therapy of such patients is given.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic features, treatment.

За останні роки стало відомо, що HCV-інфекції належить особлива роль у розвитку позапечінкових (ПП) уражень. Це ствердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектра. За даними різних досліджень, частота ПП-проявів становить від 40 до 74% [1,2]. У одних пацієнтів ПП-ознаки є першими проявами HCV-інфекції, а у інших вони розвиваються через кілька років після виявлення збудника [2]. ПП-прояви хронічної HCV-інфекції можуть перебігати як латентно, так і у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці, а в ряді випадків визначати прогноз захворювання [3]. Тому хворі на хронічний гепатит С (ХГС) є досить складною категорією пацієнтів не лише в діагностичному плані, але й при виборі тактики лікування.

МЕТА РОБОТИ

Проаналізувати дані сучасної наукової літератури щодо підходів до лікування хворих на хронічний гепатит С з наявністю системних проявів захворювання та описати власний досвід лікування цих хворих.

Хворі з ПП-проявами ХГС є однією з найскладніших для лікування категорій пацієнтів. Підтвердження ролі HCV у розвитку ряду ПП-синдромів і захворювань при ХГС зумовило доцільність застосування противірусних засобів. На жаль, нині відсутні багаточентрові дослідження ефективності противірусної терапії (ПВТ) ХГС у хворих з наявністю тих чи інших ПП-проявів. Вплив ПВТ на більшість ПП-проявів з'ясовано недостатньо, оскільки їх наявність була одним із критеріїв виключення пацієнтів з багаточентрових досліджень. Дані сучасної спеціалізованої літератури щодо застосування ПВТ у хворих обмежені дослідженнями ефективності лікування в невеликих групах пацієнтів.

На сьогодні доведено роль HCV як провідного етіологіч-

ного чинника (виявлення HCV-RNA в уражених тканинах, висока частота виявлення при HCV-інфекції) в розвитку змішаної кріоглобулінемії (КГЕ) та зумовленого нею КГЕ-васкуліту. Тому в лікуванні цих хворих обґрунтовано вирішення питання щодо призначення ПВТ (інтерферон або пегінтерферон у комбінації з рибавірином) за загальноприйнятими схемами.

На ефективність противірусного лікування хворих на ХГС зі змішаною КГЕ негативно впливає високий рівень кріокрити та наявність клінічних ознак КГЕ-васкуліту. При цьому ПВТ найефективніша за умов початкових проявів КГЕ-васкуліту (тріада Мельцера: слабкість, артралгії, пурпура). Найбільш резистентними до цього лікування є хворі з ураженням нирок і периферичної нервової системи в рамках HCV-асоційованого КГЕ-синдрому [4,5]. Однак, слід зазначити, що на фоні ПВТ можливі загострення КГЕ-васкуліту, насамперед це стосується ураження нирок, нейропатії та виразково-некротичного васкуліту. Крім цього, на фоні етіотропного лікування хворих на ХГС з наявністю біохімічних ознак змішаної КГЕ можлива й маніфестація клінічних проявів HCV-асоційованого КГЕ-васкуліту [6,7,8]. У ряді випадків етіотропне лікування хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ слід поєднувати з патогенетичними засобами [9].

У патогенетичному лікуванні КГЕ-васкуліту особливу увагу приділяють застосуванню ритуксимабу – химерних моноклональних антитіл, що специфічно зв'язуються з трансмембранним антигеном CD20 на поверхні В-лімфоцитів, зумовлюючи комплемент- й антитілозалежну цитотоксичність, а також індукцію апоптозу лімфоцитів. Ритуксимаб може бути застосований у якості терапії першої лінії у хворих з HCV-асоційованим КГЕ-васкулітом, при цьому позитивна динаміка щодо регресу проявів КГЕ-нефриту, нейропатії, виразково-некротичного



васкуліту досягається при тривалому (протягом 18 місяців) лікуванні [10].

Призначення імуносупресантів (глюкокортикостероїди, цитостатики) в поєднанні з плазмаферезом необхідне при швидко прогресуючому перебігу НСВ-асоційованого КГЕ-васкуліту та розвитку станів, що загрожують життю пацієнтів: при генералізованому васкуліті з ураженням судин нирок, легень, шлунково-кишкового тракту, периферичної нервової системи з розвитком моторних порушень, шкіри з розвитком виразково-некротичного васкуліту, головного мозку. Призначення імуносупресантів у поєднанні з плазмаферезом пригнічує імунне запалення, продукцію аутоантитіл, утворення та депонування імунних комплексів у судинах [11,12].

У сучасній науковій літературі немає єдиних рекомендацій з етіопатогенетичного лікування пацієнтів з НСВ-асоційованою КГЕ і пов'язаними з нею симптомами, проте різні дослідники пропонують ті чи інші критерії призначення лікування, спрямованого як на пригнічення вірусної реплікації, так і на зменшення імунного запалення.

Ряд авторів пропонують подібну стратегію лікування хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ [12,13]:

- при легкому та середньотяжкому перебігу захворювання (пурпура, артралгії, полінейропатія) рекомендовано ПВТ (пегільований інтерферон альфа у поєднанні з рибавирином);
- при тяжкому перебігу (прогресування ураження нирок, шкірні язви) рекомендовано призначення ПВТ на фоні лікування ритуксимабом;
- при погрожуючих життю станах (швидко прогресуючий нефрит, залучення в процес легень, шлунково-кишкового тракту) призначають імуносупресивні засоби (стероїди, циклофосфамід), плазмаферез та/або ритуксимаб.

При зниженні активності васкуліту рекомендується зменшення доз імуносупресантів, спроба їх скасування та вирішення питання щодо можливості проведення ПВТ [14].

На відміну від наведених рекомендацій, автори [15] вважають, що ПВТ може бути призначена лише в період ремісії НСВ-асоційованого КГЕ-васкуліту. За наявності клінічних ознак останнього пропонують:

- при середньотяжкому перебігу (пурпура, артралгії, периферична сенсорна полінейропатія) слід призначати низькі дози стероїдів;
- за наявності тяжких проявів васкуліту (шкірні язви, моторна полінейропатія, гломерулонефрит) слід призначати високі дози стероїдів, плазмаферез, а за відсутності ефекту циклофосфамід.

Останніми роками з'являються повідомлення щодо ефективності застосування інших імунотропних засобів, зокрема рекомбінантного інтерлейкіну-2. У дослідженні [16] продемонстровано ефективність інтерлейкіну-2 у лікуванні хворих з НСВ-індукованим КГЕ-васкулітом, які не відповіли на попередню ПВТ і лікування ритуксимабом і не мали показань до призначення імуносупресивних засобів. Рекомбінантний інтерлейкін-2 автори [16] призначали за оригінальною методикою: по 1,5 млн ОД щоденно протягом 5 діб, надалі – три курси кожний тривалістю 5 днів по 3 млн ОД на добу на 3, 6 та 9 тижні лікування. За результатами цієї терапії у хворих відбувалось вірогідне зменшення сироваткового рівня криоглобулінів, підвищувався рівень

комплементу С4, у більшості пацієнтів реєстрували також регрес провідних симптомів васкуліту.

Серед методів імунотропної терапії автори [17] запропонували новий спосіб лікування хворих на ХГС з проявами системного васкуліту, пов'язаного зі змішаною КГЕ, шляхом внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами, що може бути застосований самостійно або в комплексній терапії.

Досвід застосування ербісолу (комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, отриманих з ембріональної тканини тварин) у комплексному лікуванні хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ свідчить про ефективність препарату щодо регресу клінічних проявів КГЕ-синдрому та зниження рівня криоглобулінів у сироватці крові [18]. Фармакологічна активність ербісолу визначається вмістом низькомолекулярних біологічно активних пептидів, що за наявності порушень імунного статусу сприяють активації Т-хелперів 1 типу, пригнічують активність Т-хелперів 2 типу та В-лімфоцитів. Це важливо не лише для відновлення балансу між клітинним і гуморальним імунітетом, але й для стримування аутоімунних реакцій.

Складність патогенетичних механізмів, що є основою формування ПП-проявів ХГС, зумовлює певне обґрунтування призначення засобів патогенетичного лікування. При ХГС є чимало патогенетичних аспектів, що зумовлюють ураження ендотелію. З одного боку, певну роль відіграє розвиток НСВ-асоційованого КГЕ-васкуліту, що пов'язано з відкладанням у їх стінці імунних депозитів, основою яких є криоглобуліни. З іншого боку, доведено можливість низького рівня реплікації НСВ у деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [19]. Тому в лікуванні хворих на ХГС з ПП-проявами, зокрема зі змішаною КГЕ, патогенетично обґрунтованим і ефективним є застосування препарату з ангіопротекторною дією – L-аргініну. За результатами власних досліджень [20], ендотеліальну дисфункцію реєструють більш ніж у половині хворих на ХГС, вона поєднується з низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові та відіграє певну роль в активності гепатиту та формуванні ПП-проявів захворювання. Ефективність патогенетичної терапії з включенням L-аргініну підтверджується зниженням вмісту ендотеліну-1, підвищенням вмісту нітритів у сироватці крові та відновленням показника реактивної гіперемії плечової артерії на фоні лікування [21].

За наявності клінічних ознак НСВ-асоційованого КГЕ-васкуліту в комплекс патогенетичного лікування слід включати засоби для корекції порушень мікроциркуляції [5], зокрема пентоксифілін, за необхідності – гепарин, ксантинолу нікотинат.

При виборі гепатопротективного препарату, на наш погляд, особливу увагу слід звернути на засоби, що характеризуються комплексною дією, зокрема препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). За даними спеціалізованої літератури [22], прогресування васкуліту тісно пов'язане з прогресуванням фіброзу печінки. У більшості хворих судинна пурпура вперше з'являється або часто рецидивує на стадіях фіброзу печінки F 3-4. При цьому, як правило, відсутній зв'язок між загостренням судинної пурпури та активністю вірусної інфекції. Призначення УДХК має позитивний вплив не тільки на біохімічні показники цитолізу і холестази, але й позитивно впливає на співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу і фібролізу. Крім того,



імуномодулюючі ефекти УДХК виявляються в зменшенні експресії антигенів HLA на поверхні гепатоцитів, що запобігає активації цитотоксичних лімфоцитів, зменшує продукцію аутоантитіл, стимулює вироблення інтерферону- α гепатоцитами [23].

Важливим при виборі тактики лікування хворих на ХГС є не лише оцінка наявності та ступеня виразності КГЕ-синдрому, але й інших ПП-проявів, що не пов'язані з КГЕ, проте за ступенем тяжкості можуть бути серйознішими та зумовлювати протипоказання до призначення ПВТ. Серед таких ПП-проявів слід зазначити автоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 2 типу, В-клітинну неходжкінську лімфому, імунну тромбоцитопенію тощо. В сучасній науковій літературі є лише поодинокі повідомлення про застосування ПВТ у хворих на ХГС з наявністю В-клітинної неходжкінської лімфони [24], імунної тромбоцитопенії [25], синдромом Шегрена [26].

ВИСНОВКИ

ПП-прояви HCV-інфекції в ряду випадків можуть визначати тяжкість стану пацієнтів і прогноз захворювання загалом. Іноді саме ПП-прояви HCV-інфекції стають головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, зумовлюючи складність діагностики та подальшого лікування цих пацієнтів. Підхід до лікування таких хворих має бути індивідуальним. З одного боку, ПВТ не завжди призводить до зменшення виразності ПП-проявів, але й навпаки, можливе погіршення їх симптоматики або навіть поява нових ознак ПП-уражень. З іншого боку, більшість препаратів, що застосовується для лікування автоімунних порушень, що є основою ПП-проявів, негативно впливають на перебіг хронічної HCV-інфекції та здатні сприяти прогресуванню вірусного ураження печінки. Все це зумовлює необхідність вибіркового призначення патогенетичних засобів і подальшого удосконалення підходів до патогенетичного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Stefanova-Petrova D.V.* Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia / *D.V. Stefanova-Petrova* // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 6518–6528.
2. *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.
3. *Sterling R.K.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / *R.K. Sterling, S. Bralov* // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 53–59.
4. *Cacoub P.* Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis / *P. Cacoub, O. Lidove, T. Maisonobe* // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 3317–3326.
5. *Della Rossa A.* Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia / *A. Della Rossa, A. Tavoni, C. Baldini* // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 231–237.
6. *Batisse D.* Sustained exacerbation of cryoglobulinemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon-alpha / *D. Batisse, M. Karmochkine* // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 701–703.
7. *Beuthien W.* Vasculitis complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature / *W. Beuthien, H.U. Mellinghoff* // *Clin. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 30. – P. 369–371.
8. *Kimyai-Asadi A.* Mixed cryoglobulinemia secondary to interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature / *A. Kimyai-Asadi, K. Gohar, P. Kang* // *J. Drugs. Dermatol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 72–75.
9. *Cacoub P.* PEGylated interferon alfa 2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis / *P. Cacoub, D. Saadoun, N. Limal* // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 911–915.
10. *Roccatello D.* Long-term effects of anti-CD monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis / *D. Roccatello, S. Baldovino, D. Rossi* // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 3054–3061.
11. *Ramos-Casals M.* Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / *M. Ramos-Casals, O. Trejo, M. Garcia-Carrasco* // *Reumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 818–828.
12. *Saadoun D.* Therapeutic strategies in patients with HCV associated MC vasculitis / *D. Saadoun* // *Reumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1234–1242.
13. *Ferri C.* Mixed cryoglobulinemia / *C. Ferri* // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2008. – Vol. 3 (25). – P. 2365–2370.
14. *Cacoub P.* Treatment of hepatitis C virus-related systemic vasculitis / *P. Cacoub, D. Saadoun, D. Sene* // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 2078–2082.
15. *Schamberg N.J.* Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: pathogenesis, clinical manifestations, and new therapies / *N.J. Schamberg, G.V. Lake-Bakaar* // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 3 (9). – P. 695–703.
16. *Saadoun D.* Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis / *D. Saadoun, M. Rosenzweig, F. Joly* // *The New England Journal of Medicine.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2067–2076.
17. *Герасун Б.А.* Спосіб терапії хворих на хронічні вірусні гепатити В і С з проявами системних васкулітів / *Герасун Б.А., Чоляк В.В., Ворожбит О.Б.* – Деклараційний патент на винахід № 13766, Бюлетень №4. – 17.04.06.
18. Деклараційний патент на корисну модель 69357. Україна, МПК (2012.01). Спосіб лікування хронічного гепатиту С у хворих зі змішаною криоглобулінемією / *Машко О.П., Рябоконтюк О.В., Абрамов А.В.* – № 11 2011 12253; Заявл. 19.10.2011; Опубл. 25.04.2012. – Бюл. №8.
19. *Weng W-K.* Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / *W-K. Weng, S. Levy* // *Leukemia Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1113–1112.
20. *Андрейчин М.А.* Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції та її корекція препаратом L-аргініну / *М.А. Андрейчин, Ю.Ю. Рябоконтюк* // *Інфекційні хвороби.* – 2012. – №1 (67). – С. 31–39.
21. Деклараційний патент на корисну модель 71715. Україна, МПК (2012.01). Спосіб вибору тактики патогенетичного лікування хронічного гепатиту С / *Рябоконтюк Ю.Ю.* – № 11 2012 00010; Заявл. 03.01.2012; Опубл. 25.07.2012. – Бюл. №14.
22. *Forton D.M.* Hepatitis C and cognitive impairment in a patient with mild liver disease / *D.M. Forton, H.C. Thomas, C.A. Murphy* // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 433–439.
23. *Андрейчин М.А.* Урсодезоксихіолева кислота у патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки / *М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконтюк* // *Сучасні інфекції.* – 2007. – №1. – С. 30–35.
24. *Vallisa D.* Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience / *D. Vallisa, P. Bernuzzi, L. Arcaini* // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 468–473.
25. *Benci A.* Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leukocyte interferon-alpha treatment / *A. Benci, M. Caramani, D. Tacconi* // *Int. J. Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 57. – P. 17–19.
26. *Doffoel-Hantz V.* Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin / *V. Doffoel-Hantz, V. Loustand-Ratti, M. Ramos-Casala* // *Rev. Med. Intern.* – 2005. – Vol. 26. – P. 88–94.

Відомості про авторів:

Рябоконтюк Ю.Ю., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Машко О.П., асистент каф. інфекційних хвороб.

Абрамов А.В., д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології, директор ЦНДІ ЗДМУ.

Іпатова Д.П., к. мед. н., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Поступила в редакцію 29.12.2012 г.